

На правах рукописи

Бреговская
Анна Вадимовна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ
МАЛЫХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Гринева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение диабетической стопы, заведующий; экспертный центр, руководитель

Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, сектор реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится 04 июня 2025 года в 16:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Число пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа неуклонно растет во всем мире ([URL:<https://www.who.int/ru>](https://www.who.int/ru)). Согласно Базе Данных Клинико-Эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации на 2022 г. на диспансерном учете состояло 243 129 пациентов с СД 1 типа ([URL:<https://sd.diaregistry.ru/>](https://sd.diaregistry.ru/)). Качество жизни пациентов с СД 1 типа обеспечивается не только достижением нормогликемии, но и предупреждением хронических осложнений (Дедов И. И., Шестакова М. В., 2022, Дедов И.И., 2022). Дистальная диабетическая нейропатия относится к наиболее частым осложнениям СД 1 типа (Malik R.A., 2020).

Диабетическая нейропатия (ДН) — патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая ДН) и/или вегетативной нервной системы (висцеральная или автономная ДН) при исключении других причин их поражения (Дедов И.И., 2019).

ДН является одним из самых распространённых осложнений СД: через 5 лет после манифестации СД признаки ДН выявляются примерно у 12,5–14,5% больных, через 10 лет — у 20–25%, а через 25 лет — у 55–65% (Балаболкин М.И., 2001, Галстян Г.Р., 2000, Дедов И.И., 2022) и до 50% случаев не только сенсомоторной, но и автономной ДН может протекать бессимптомно (Pop-Busui R. et al., 2017). Наиболее распространенным типом повреждения нервов диабетического генеза (до 51%) является дистальная диабетическая нейропатия (ДДН) (Elafros M.A. et al., 2022, Hicks C., Caitlin W., 2019), ведущая к потере проприоцепции, поверхностной и глубокой чувствительности нижних конечностей, что, в свою очередь, увеличивает риски травматизации стоп, образования язв, ампутаций и, как следствие — инвалидизации пациентов. Это увеличивает социальное и экономическое бремя, а также, при наличии коморбидной патологии, — риск преждевременной смерти (Navarro-Flores E., Cauli O., 2020 г.).

В связи с высокой распространённостью ДДН, её роли в прогнозе для жизни, поиск новых эффективных способов раннего выявления и лечения этого осложнения СД имеет важное медицинское и социально-экономическое значение. (Строков И.А., Аметов С.А., 1998).

Большинство из существующих методов диагностики ДДН выявляют поражение лишь крупных нервов, тогда как именно тонкие немиелинизированные нервные волокна первыми подвергаются повреждению и восстанавливаются в процессе лечения. Достоверно оценить повреждение малых нервных волокон позволяет биопсия кожи и икроножного нерва, однако эти методики являются инвазивными и поэтому трудоемкими и труднодоступными в рутинной клинической практике. Их альтернативой может стать конфокальная микроскопия роговицы (КМР), позволяющая визуализировать нервы суббазального нервного сплетения роговицы. В одной из ранних работ, посвященных оценке нервных волокон с помощью КМР, было показано, что у пациента с дистрофией роговицы, возникшей на фоне нарушения её иннервации по причине наследственной сенсомоторной нейропатии, биопсия икроножного нерва обнаружила повреждение малых немиелинизированных волокон, а результаты обоих исследований были сопоставимы (Mehera S. et al., 2007). Полученные в работе данные, таким образом, показали связь между типом нервных волокон и степенью их повреждения в периферических нервах и в роговице. Однако, несмотря на попытки внедрения КМР в диагностическую практику, вопросы корреляции между клиническими проявлениями ДДН и изменениями нервных волокон роговицы до настоящего времени остаются мало изученными. Между тем, неинвазивность, воспроизводимость КМР и возможность ее многократного проведения дают почву для дальнейшего исследования изменений роговичных нервов в процессе компенсации СД и терапии ДДН.

Основным фактором риска развития и прогрессирования ДДН является хроническая декомпенсация СД. Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)

продемонстрировало снижение риска развития ДДН на 69% на фоне достижения компенсации СД с начала заболевания, а обеспечение компенсации СД на любом этапе заболевания — на 57% (Albers J.W. et al., 2010). Однако длительное наблюдение за пациентами в исследовании EDIC показало, что даже многолетнее поддержание целевых показателей гликемированного гемоглобина (HbA1c) не приводило к предотвращению прогрессирования нейропатии (Albers J.W. et al., 2010, Martin C.L. et al., 2014). Это ставит вопрос о наличии дополнительных к хронической гипергликемии факторов риска развития и прогрессирования ДДН, требующих медикаментозной коррекции на ранней стадии её развития. Данные крупных многоцентровых исследований позволяют признать препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК) одним из немногих эффективных и безопасных методов лечения ДДН (Ziegler D., 2004., Ziegler D. et al. 1997, Rutkove S. et al., 2011., Fogacci F. et al., 2020). Тем не менее, сохраняются вопросы относительно объема и длительности лечения препаратами данной группы, а также, с учетом развития необратимых повреждений нервных волокон на поздних стадиях ДДН, сроков, в пределах которых их применение будет эффективным.

Степень разработанности темы исследования

Большинство из существующих методов диагностики ДДН выявляют поражение лишь крупных нервов, тогда как именно тонкие немиелинизированные нервные волокна первыми подвергаются повреждению и впоследствии восстановлению в процессе лечения. Лишь биопсия кожи и икроножного нерва позволяет достоверно оценить повреждение малых нервных волокон, однако применение данных методик невозможно в рутинной клинической практике в связи с их инвазивностью, труднодоступностью и трудоёмкостью. Их альтернативой может стать КМР, позволяющая визуализировать нервы суббазального нервного сплетения роговицы. В одной из ранних работ, посвященных оценке нервных волокон с помощью КМР, было показано, что у пациента с дистрофией роговицы, возникшей на фоне нарушения её иннервации по причине наследственной сенсомоторной нейропатии, биопсия икроножного нерва показала повреждение малых немиелинизированных волокон, а результаты обоих исследований были сопоставимы (S. Mehra, M. Tavakoli, 2007). Это подтверждает связь между типом нервных волокон и степенью их повреждения в периферических нервах и в роговице. Однако, несмотря на попытки внедрения КМР в диагностическую практику, вопросы корреляции между клиническими проявлениями ДДН и изменениями нервных волокон роговицы при ДДН до настоящего времени остаются мало изученными. Неинвазивность, воспроизводимость КМР и возможность ее многократного проведения дают почву для дальнейшего исследования изменений роговичных нервов в процессе компенсации СД и терапии ДДН в сопоставлении с клиническими проявлениями.

Цель исследования

Изучить особенности поражения малых нервных волокон роговицы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и возможности использования конфокальной микроскопии роговицы для выявления дистальной диабетической нейропатии и динамического наблюдения при ее лечении.

Задачи исследования

- Сравнить морфологические характеристики малых нервных волокон суббазального нервного сплетения роговицы, полученные с помощью конфокальной микроскопии роговицы, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией и лиц контрольной группы.

- У пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией сопоставить морфологические изменения малых нервных волокон, оцененных с помощью конфокальной микроскопии роговицы, с тяжестью сенсорного дефицита, определенного при физикальном обследовании, и данными электронейромиографии нижних конечностей.

3. Сравнить морфологические характеристики малых нервных волокон роговицы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией до и после достижения целевых значений гликемии.

4. Оценить вклад терапии препаратом альфа-липоевой кислоты на протяжении 14 недель в изменение морфологических параметров роговичных нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией.

Научная новизна

С помощью конфокальной микроскопии роговицы описаны морфологические характеристики нервов суббазального слоя роговицы у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Установлены прямые корреляционные связи между признаками дистальной диабетической нейропатии, оцениваемыми с помощью стандартных диагностических методов (клиническими симптомами, данными электронейромиографии) и морфологическими изменениями роговичных нервов, выявленных по данным конфокальной микроскопии роговицы.

Продемонстрирована положительная динамика морфологических изменений роговичных нервов при достижении целевых значений гликемии и лечении альфа-липоевой кислотой.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в работе данные о связи клинических и электрофизиологических характеристик периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией и обнаруженных с помощью конфокальной микроскопии роговицы морфологических изменений роговичных нервов могут быть положены в основу использования конфокальной микроскопии роговицы в качестве неинвазивного способа выявления дистальной диабетической нейропатии.

Продемонстрированная с помощью конфокальной микроскопии роговицы положительная динамика морфологических изменений роговичных нервов в процессе лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией указывает на возможность использования этого метода для оценки эффективности лечения диабетической нейропатии.

Методология и методы исследования

Обследование пациентов с сахарным диабетом 1 типа проводилось исходно, по достижении целевых значений гликированного гемоглобина (<7%) и после проведения 3-месячного курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты. У пациентов, включенных в исследование, проводилось общеклиническое обследование с оценкой показателей клинического, биохимического анализов крови, липидограммы, гликированного гемоглобина. Исследовались показатели инструментальных методов обследования: электронейромиографии, конфокальной микроскопии роговицы. Пациентам был выполнен офтальмологический осмотр. Кроме того, оценивались пищевые дневники, дневники суточных колебаний глюкозы крови, применялись стандартизированные опросники для оценки симптомов дистальной диабетической нейропатии. Состояние пациентов оценивалось по клиническим данным (общему состоянию, данным физикального обследования), результатам лабораторных и инструментальных методов исследования.

Методом обработки изображений конфокальной микроскопии роговицы явились программа CCMetrics Image Analysis Tools v1.0.

Методы статистической обработки полученных данных включали параметрические, непараметрические методы, многофакторный анализ с использованием программы STATISTICA для Windows (версия 7.0).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией морфологические характеристики суббазального нервного сплетения роговицы, полученные с помощью конфокальной микроскопии роговицы, достоверно отличаются от таковых у здоровых лиц и связаны с выраженностью неврологического дефицита, определяемого по данным осмотра и нейроэлектрофизиологическим параметрам, а также с выраженной симптомами дистальной диабетической нейропатии, оцененных по шкале NTSS9.

2. Достижение целевых значений гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией сопровождается не только положительной динамикой функциональных характеристик нервов нижних конечностей, но и достоверным улучшением морфологической картины суббазального нервного сплетения в виде увеличения количества, толщины, длины роговицких нервов и уменьшения их извитости, полученной с помощью конфокальной микроскопии роговицы.

3. Дополнительное к достижению целевых значений гликемии лечение альфа-липоевой кислотой в течение 14 недель приводит к уменьшению проявлений дистальной диабетической нейропатии, определенных с помощью стандартных диагностических методик, и улучшению параметров роговицких нервов, оцененных посредством конфокальной микроскопии роговицы.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается презентативным объемом выборки, применением современных методов статистики, согласованностью полученных результатов с данными, опубликованными в научно-исследовательских работах на аналогичную тему исследования. Результаты исследования основаны на комплексном обследовании 77 пациентов с сахарным диабетом 1 типа с применением электронейромиографии, а также современного метода – конфокальной микроскопии роговицы. Дистальная диабетическая нейропатия была верифицирована на основании современных классификационных критериев, представленных в отечественных рекомендациях, и критериев Американской диабетологической ассоциации. Группу контроля составили 42 здоровых человека. Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Основные положения диссертационного исследования были представлены на следующих конференциях:

- Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» 26-28.05.2016: постерный доклад: Клинико-патогенетические варианты выявления поражения малых нервных волокон у больных с 1 типом сахарного диабета. Бреговская А. В., Гринева Е. Н.

- Всероссийская молодежная конференция с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» 16–18 мая 2018 г.: постерный доклад Бреговская А. В., Деминская И. В., Бабенко А. Ю., Бобрецова М. В., Григорьева Н. Н. Особенности поражения малых нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и влияние патогенетической терапии на их состояние.

- Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПБГУ, 2020 г. Bregovskaya A. V., Lukashenko M. V., Basantsova N. Yu. Structural changes in the corneal sub-basal nerve plexus during the glycemic optimization in patients with type 1 diabetes mellitus. Работа заняла 3-е место Конкурса докладов.

Внедрение результатов исследования в практику

Использование конфокальной микроскопии роговицы в целях ранней диагностики диабетической нейропатии, оценки динамики состояния роговицких нервов в ходе лечения сахарного диабета и дистальной диабетической нейропатии внедрено в практическую деятельность клинических отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербургского Территориального диабетологического центра в составе СПБГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1». Данная работа

также дала толчок дальнейшей разработке научных работ в рамках исследования нейропатии не только у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, но и с другими аутоиммунными заболеваниями на базе Медицинского института Петербургского ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Личный вклад автора

Вклад автора включал разработку дизайна исследования, создание формы информированного согласия, поиск и подбор пациентов, подходящих под критерии включения в исследование, ведение документации. Также автор проводил анализ их медицинской документации, сбор анамнеза, полный осмотр пациентов, в том числе неврологический, маршрутизацию пациентов для прохождения лабораторных и инструментальных исследований. Кроме того, автор лично проводил конфокальную микроскопию роговицы. В ходе исследования автор постоянно поддерживал связь с включенными в исследование пациентами, проводил анализ дневников гликемии, коррекцию инсулинотерапии для достижения целевых значений уровня глюкозы в течение суток, контролировал ход терапии, возникновение нежелательных явлений. Автором лично проводился анализ изображений конфокальной микроскопии роговицы, их обработка вручную и с помощью программного обеспечения. По результатам обследования автором была создана база данных пациентов, проведен анализ полученных показателей, проведена статистическая обработка, выполнена подготовка статей, их публикация в журналах, а также подготовка докладов и выступления на конференциях.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, 2 из которых опубликовано в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 – в издании, индексируемом в базе SciVerse Scopus, а также получен 1 патент.

Объем и структура

Диссертационная работа изложена на 124 страницах и состоит из введения, четырех глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждения полученных данных, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 151 источник литературы. Работа проиллюстрирована 16 таблицами и 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Участники, структура исследования и изучаемые параметры

Настоящее исследование посвящено особенностям поражения малых нервных волокон при диабетической нейропатии. В период с 2015 по 2018 гг. на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводилось обследование и лечение пациентов с дистальной диабетической нейропатией. В группу исследуемых вошли пациенты с СД 1 типа и ДДН. Контрольная группа была представлена здоровыми людьми.

Критерии включения: наличие СД 1 типа, возраст от 18 до 45 лет, длительность СД 1 типа до 10 лет, гликированный гемоглобин <10%, наличие клинических и/или электрофизиологических признаков ДДН.

Критерии невключения/исключения: СД 2 типа и прочие эндокринопатии, автономная ДН, наличие нейропатии недиабетического генеза (алкогольная, гипотиреоидная, токсическая, посттравматическая), заместительная почечная терапия, наличие дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, системных заболеваний соединительной ткани,

наличие неконтролируемой артериальной гипертензии или изменение гипотензивной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование, наличие гиперхолестеринемии, в том числе не контролируемой статинами, или изменение терапии статинами в течение 3 месяцев до включения в исследование, наличие варикозной болезни вен нижних конечностей, наличие анемии любого генеза, нарушение функции щитовидной железы, наличие в анамнезе лазерной коррекции зрения, любых оперативных вмешательств на роговице, ее травматических повреждений, эрозий и изъязвлений, а также инфекционных поражений роговицы, наличие кератоконуса, кератоглобуса, наличие тяжелой сопутствующей патологии, потенциально ведущей к метаболическим нарушениям (сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность любого генеза, наличие онкологического заболевания в анамнезе или на момент включения в исследование), отзыв информированного согласия, развитие нежелательных явлений, требующих отмены препарата альфа-липоевой кислоты.

Дизайн исследования - проспективное, диагностическое и интервенционное.

Из 193 пациентов с СД 1 типа были отобраны 77 (основная группа), удовлетворяющих критериям включения и невключения в исследование, а также 42 здоровых человека в качестве группы контроля.

На первом этапе исследования у всех испытуемых были собраны жалобы, анамнез жизни и анамнез заболевания, проведена оценка предыдущей медицинской документации и результатов предыдущих обследований, предоставленных пациентами, выполнен осмотр, в том числе неврологический с оценкой шкал NDS и NTSS9, а также КМР, ЭНМГ, и проведено лабораторное обследование пациентов с СД 1 типа.

После этого проведено сравнение показателей КМР у больных СД 1 типа и ДДН с результатами КМР здоровых испытуемых. Из 77 пациентов основной группы были отобраны 25 участников, чей HbA1c был <7%, и в течение 14 дней они получили инфузию альфа-липоевой кислоты (АЛК) в дозе 600 мг/сут с последующим переходом на прием таблетированной формы данного препарата в течение еще 3-х месяцев в аналогичной дозировке. По завершении курса лечения всем пациентам повторно были оценены неврологические симптомы по шкалам NDS и NTSS9, а также проведены КМР и ЭНМГ и выполнено сравнение полученных результатов с исходными данными. В ходе лечения 3-е пациентов (2 женщины и 1 мужчина) были вынуждены прекратить терапию препаратом АЛК в результате развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, выраженные боли в эпигастрии). Все побочные эффекты спонтанно регressedировали после отмены терапии. Кроме того, у 1 пациентки курс терапии АЛК был прерван в связи с наступлением беременности. Таким образом, в данной группе пациентов суммарно 4 испытуемых были исключены из исследования, и дальнейший статистический расчет проводился по данным 21 пациента.

Тем пациентам (52 из 77 человек), у которых показатели HbA1c составляли от 7% до 10%, проводилась коррекция инсулинотерапии, обучение расчету доз базисного и болясного инсулинов, правилам профилактики и купирования гипогликемий. Скорость снижения гликированного гемоглобина составила в среднем 1% в течение 3 месяцев и зависела от исходных значений HbA1c. 27 пациентов, не достигшие в течение 12 месяцев целевых значений гликированного гемоглобина <7% или отказавшиеся от дальнейшего участия, были исключены из исследования. Оставшимся 25 пациентам повторно выполнили КМР и ЭНМГ, после чего в течение 14 дней пациенты получали инфузционную терапию препаратом АЛК в дозе 600 мг/сут. с последующим продолжением терапии данным препаратом в таблетированной форме (суточная доза – 600 мг) в течение еще 3-х месяцев. После завершения курса лечения всем пациентам в третий раз были проведена оценка выраженности нейропатических симптомов как субъективных, так и определяемых при объективном осмотре, а также показателей КМР и ЭНМГ. В ходе обследования в течение 12 месяцев наблюдения были отобраны 25 пациентов, согласившиеся продолжить наблюдение и достигшие целевых значений гликемии. В указанной группе с одним из испытуемых была потеря связь, в связи с чем повторные визиты выполнены не были. Кроме того, в ходе лечения 2-е пациентов (1 женщина и 1 мужчина) были вынуждены прекратить терапию препаратом альфа-липоевой кислоты в результате развития побочных

эффектов: у одного испытуемого появились жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, возникшие через 1 неделю от начала приема таблетированной формы альфа-липоевой кислоты), а также у 1 пациентки данный курс терапии был прерван в связи с развитием аллергической реакции на альфа-липоевую кислоту (крапивница, кожный зуд) на 4-й день парентерального введения препарата. Болезненность в эпигастрии спонтанно регрессировала после отмены терапии и более не рецидивировала. Аллергическая реакция потребовала назначения антигистаминных препаратов (таб. Лоратадин 10 мг – по 1 таблетке 1 раз в день в течение 7 дней) и была полностью купирована на фоне указанной терапии. Помимо этого, 2-е пациентов не смогли пройти повторные визиты в связи с санитарно-эпидемиологическими ограничениями на время эпидемии новой коронавирусной инфекции. Таким образом, в этой группе пациентов суммарно 5 испытуемых были исключены из исследования и дальнейший статистический расчет проводился по данным 20 пациентов. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Методы оценки изучаемых параметров

С целью объективизации жалоб и оценки выраженности проявлений ДДН, всем участникам исследования предлагалось заполнить опросник стандартизированной шкалы общей оценки симптомов нейропатии за прошедшие 24 часа (NTSS-9), рекомендованную как алгоритмами специализированной помощи больным СД министерства здравоохранения РФ, Российским межрегиональным обществом по изучению боли, так и Американской диабетической ассоциацией (ADA). Также подробно производился сбор анамнеза заболевания у пациентов с СД 1 типа и ДДН и физикальное обследование, в том числе с неврологическим осмотром. Выраженность неврологического дефицита оценивалась по стандартизированной шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS) (Yang Z. et al., 2018). Для уточнения наличия сопутствующих заболеваний, исключения недиабетических причин нейропатии пациентам с СД 1 типа было выполнено лабораторное обследование. Образцы крови забирались у пациентов натощак после 8 – 14 часов голодания. Лабораторные исследования выполнялись в Центральной клинико - диагностической лаборатории ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. Все включенные в исследование пациенты были осмотрены врачом-офтальмологом, и обследованы с помощью биомикроскопии с использованием щелевой лампы ZEISS SL 130, в том числе для исключения наличия инфекции поверхности глаза, изъязвлений роговицы и другой возможной патологии глаза. Всем пациентам и испытуемым из группы контроля была выполнена КМР обоих глаз. Исследование проводилось на ретинотомографе Heidelberg Retinal Tomograph II с роговичным модулем Rostock Cornea Module (Heidelberg, Germany). Методом обработки изображений КМР явилась программа CCMetrics Image Analysis Tools v1.0. На базе НМИЦ им. В.А. Алмазова, а также СПб ГБУЗ КДЦ №1 врачами-нейрофизиологами всем пациентам с СД 1 типа выполнялась игольчатая и стимуляционная ЭНМГ нижних конечностей, которая была выбрана в качестве метода контроля. ЭНМГ выполнялась на аппарате Viking Quest (Nicolet Biomedical) и с его помощью оценивалось состояние чувствительных и двигательных нервных волокон.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались с помощью статистической программной системы STATISTICA для Windows (версия 7.0), Microsoft Excel. Непрерывные переменные выражались как медиана (межквартильный диапазон), а категориальные переменные как число (процент). Учитывая отличие данных от нормального распределения, использовались непараметрические критерии; различия между независимыми выборками были оценены с использованием U-критерия Манна–Уитни, а между зависимыми – с помощью критерия Уилкоксона и критерий Макнамары. Корреляционный анализ проводился с оценкой коэффициента корреляции г-Спирмена, построением корреляционных решеток. Для оценки связей между выбранными показателями и переменными-предикторами, использовался множественный регрессионный анализ. За критерий статистической значимости полученных результатов была взята величина $p < 0,05$.

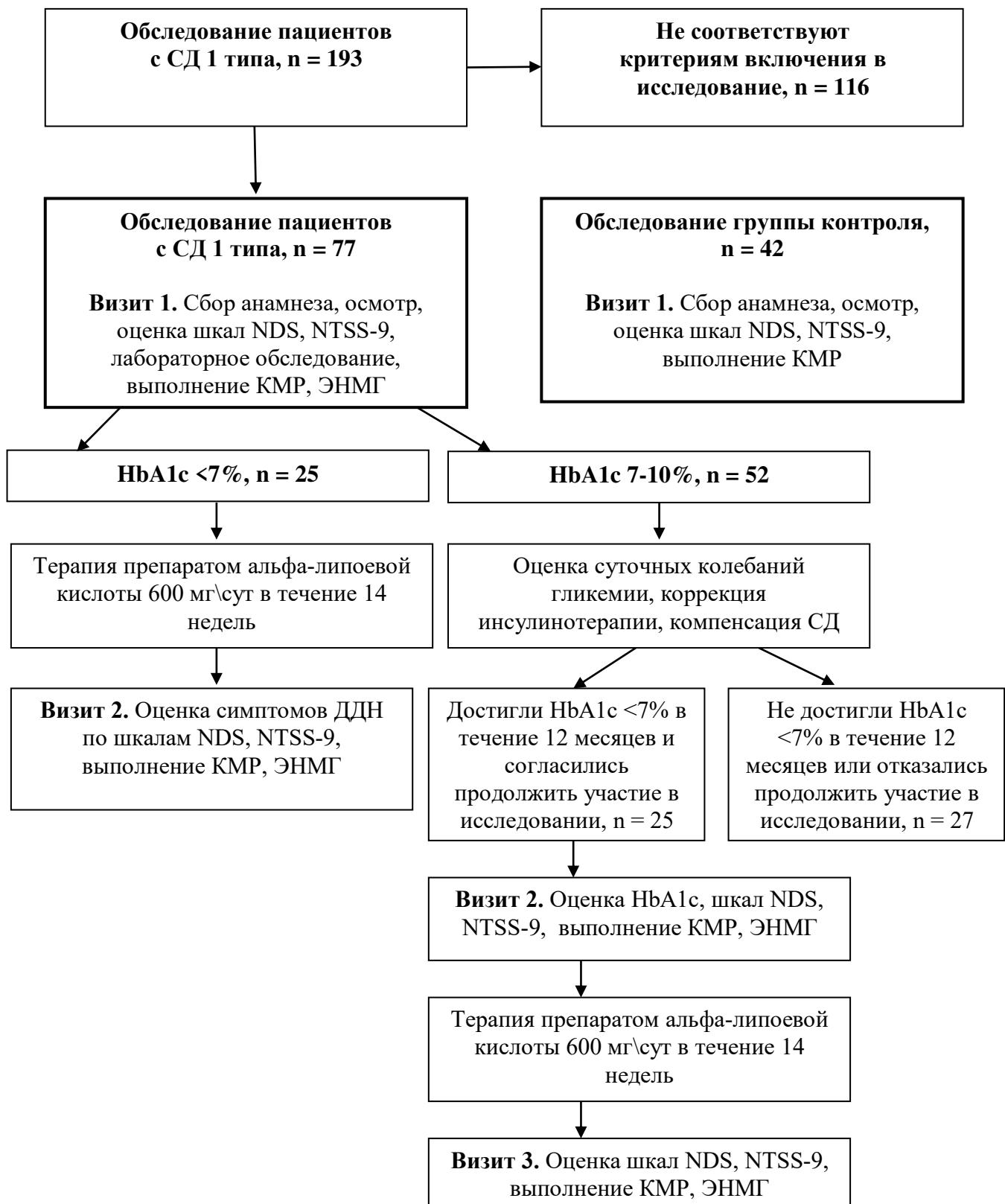


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Примечание: СД – сахарный HbA1c – гликированный гемоглобин, NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета, NTSS-9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии, КМР – конфокальная микроскопия роговицы, ЭНМГ – электронейромиография

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 77 пациентов с СД 1 типа и ДДН (основная группа) и 42 человека контрольной группы. Пол и возраст пациентов СД 1 типа, а также лиц контрольной группы представлены в таблице 1.

Все включенные в исследование пациенты получали инсулиновую терапию в базисном режиме. 18 пациентов (23,4%) использовали помповую инсулиновую терапию. 10 пациентов (12,9%) использовали систему непрерывного подкожного мониторирования глюкозы для дополнительного контроля суточной вариабельности глюкозы.

Таблица 1 – Распределение пациентов основной и контрольной групп по полу и возрасту

Параметр	Пациенты с СД 1 типа	Группа контроля	p
Количество пациентов	77	42	p = 0,12
Женщины, n (%)	48 (62,3)	33 (78,6)	p = 0,33
Мужчины, n (%)	29 (37,7)	9 (21,4)	p = 0,24
Медиана возраста, лет, [25; 75]	32,3 [25,0; 43,0]	32,4 [22,0; 45,0]	p = 0,3

Наиболее частыми жалобами, связанными с инсулиновой терапией, были жалобы на лабильность гликемии. Так, колебания уровня глюкозы крови от $3,1 \pm 0,5$ ммоль/л до $15 \pm 3,2$ ммоль/л встречалась у 41 пациента (53,2%), гипогликемии от 3 раз в неделю до ежедневных беспокоили 28 пациентов (36,4%). Гипогликемии были симптомными в 100% случаев. Феномен «утренней зари» отмечался у 3 пациентов (3,9%), липогипертрофии в местах инъекций инсулина были выявлены у 34 пациентов (44,1%).

Все пациенты были осмотрены офтальмологом на предмет наличия диабетической ретинопатии. У 12 пациентов (15,6%) была выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия. В 100% случаев была исключена препролиферативная и пролиферативная диабетическая ретинопатия, а также прочая, как ассоциированная с СД, так и сопутствующая офтальмологическая патология, не позволявшая включить пациента в исследование. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-биохимические показатели пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Ме, [25; 75]
Длительность СД (лет)	8,5 [7,0; 10,0]
HbA1c, %	6,9 [6,8; 7,95]
Клинический анализ крови	Ме, [25; 75]
Гемоглобин, г/л	135 [130; 152]
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,5 [4,43; 4,92]
Гематокрит, %	40,3 [38,9; 46,0]
Биохимический анализ крови	Ме, [25; 75]
Креатинин, мкмоль/л	78,5 [64,5; 85,0]
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{m}^2$	97,5 [90,0; 105,0]
Холестерин общий, ммоль/л	4,2 [3,8; 5,29]
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,8]
Общий белок, г/л	71,5 [68,4; 79,0]
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	19,1 [5,0; 46,0]

Примечание: СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

По данным КМР роговицы морфология суббазального нервного сплетения роговицы не отличалась у мужчин и женщин как у пациентов с СД 1 типа, так и в группе контроля ($p > 0,05$).

В то же время выявлено уменьшение количества и плотности нервных волокон роговицы, а также нарастание их извитости с возрастом ($p < 0,05$), в отношении толщины ($p = 0,33$), длины ($p = 0,19$) роговичных нервов, а также плотности ветвей нервных волокон ($p = 0,07$) подобной закономерности выявлено не было. В ходе сравнения структуры роговичных нервов у пациентов с СД 1 типа с группой контроля были получены достоверно значимые различия по всем параметрам КМР. Медианы и межквартильные интервалы указанных показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристики нервных волокон роговицы в группе контроля и у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Параметр	Группа контроля, Me, [25; 75]	Пациенты с СД 1 типа, Me, [25; 75]	p
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	5,0 [4,0;6,0]	4,0 [3,0;4,5]	<0,001
Плотность ветвей, количество/мм ²	8,5 [7,0;10,0]	6,0 [4,5;7,5]	<0,001
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	14,0 [11,5;15,5]	9,5 [7,5;12]	<0,001
Толщина основных нервных стволов, мкм	4,1 [4.1;5.2]	3,64 [3,1;4,1]	<0,001
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	3861,5 [3741,5; 3933,5]	2551,25 [2056,8;3071,0]	<0,001
Коэффициент извитости нервных волокон	9,4 [7,87; 10.2]	13,196[10,91;15,9]	<0,001

Было также установлено, что степень поражения роговичных нервов прямо пропорциональна длительности СД. Проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между количеством главных стволов и их извитостью и уровнем HbA1с. Отмечено, что у пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии, показатели роговичных нервов не отличались от таковых у пациентов, получавших базис-бюллюсную инсулинотерапию, однако вариабельность гликемии, оцениваемая с помощью дневников самоконтроля и у 10 пациентов с помощью данных, полученных при непрерывном мониторинге глюкозы, имела тесную взаимосвязь с изменениями нервных волокон. Так, с увеличением частоты гипогликемий (количество гипогликемий в неделю) уменьшалось количество как основных нервных стволов, так и их ветвей, и, соответственно, уменьшалась суммарная плотность и длина нервных волокон. Пример распределения показателей плотности роговичных нервов в зависимости от частоты гипогликемий представлено на рисунке 2.

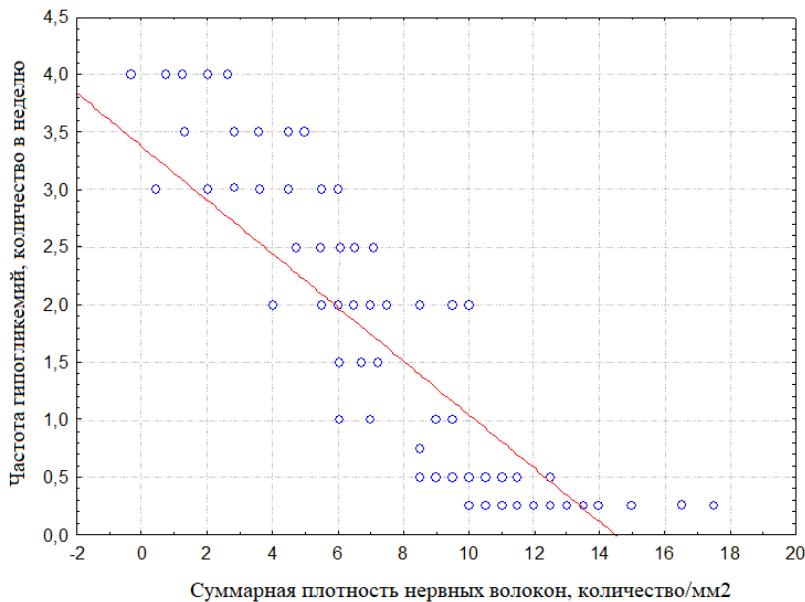


Рисунок 2 – Отрицательная корреляционная связь между плотностью нервных волокон и частотой гипогликемий, ($n=77$), $p = 0.01$

Также отмечалось статистически значимое истончение нервных волокон и нарастание их извитости по мере нарастания частоты гипогликемий. Совокупность данных по корреляции характеристик суббазального нервного сплетения роговицы с длительностью СД и степенью его компенсации представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Взаимосвязь строения суббазального нервного сплетения роговицы с длительностью сахарного диабета и степенью его компенсации

Параметр	Длительность СД, лет	Гликированный гемоглобин, %	Частота гипогликемий
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	$r = -0,26$ $p < 0,001$	$r = -0,51$ $p = 0,06$	$r = -0,2$ $p = 0,01$
Плотность ветвей, количество/мм ²	$r = -0,07$ $p = 0,14$	$r = -0,02$ $p = 0,01$	$r = -0,1$ $p = 0,02$
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	$r = -0,28$ $p < 0,001$	$r = -0,4$ $p = 0,015$	$r = -0,41$ $p = 0,01$
Толщина основных нервных стволов, мкм	$r = -0,24$ $p < 0,001$	$r = -0,1$ $p = 0,02$	$r = -0,47$ $p = 0,62$
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	$r = -0,24$ $p = 0,31$	$r = -0,36$ $p = 0,15$	$r = -0,03$ $p = 0,03$
Коэффициент извитости нервных волокон	$r = 0,03$ $p < 0,001$	$r = 0,43$ $p = 0,07$	$r = 0,1$ $p = 0,03$

В ходе исследования установлена положительная корреляционная связь выраженности жалоб по шкале NTSS-9 и структурных изменений роговичных нервов: с нарастанием жалоб отмечалось уменьшение количества основных нервных волокон и суммарной плотности нервов роговицы и их длины. Помимо этого, выявлена корреляция данных неврологического осмотра, стандартизованных по шкале NDS, и параметров КМР: уменьшение количества основных нервных стволов, их ветвления, плотности и толщины с ростом неврологического дефицита ($p < 0,05$), определяемого при осмотре пациента. В отношении длины и извитости роговичных нервов зависимости не выявлено ($p > 0,05$), что наиболее вероятно связано с ограниченной выборкой. Подробные данные корреляции характеристик суббазального нервного сплетения роговицы и показателей шкал NDS и NTSS9 представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Взаимосвязь характеристик суббазального нервного сплетения роговицы и показателей шкал нейропатического дисфункционального счета и общей оценки симптомов нейропатии.

Параметр	NDS, баллы	NTSS-9, баллы
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	r = -0,36 p = 0,02	r = -0,3 p = 0,01
Плотность ветвей, количество/мм ²	r = -0,87 p = 0,01	r = - 0,21 p = 0,13
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	r = -0,9 p = 0,01	r = -0,27 p = 0,02
Толщина основных нервных стволов, мкм	r = - 0,41 p = 0,03	r = -0,23 p = 0,06
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	r = - 0,17 p = 0,25	r = - 0,26 p = 0,01
Коэффициент извитости нервных волокон	r = 0,2 p = 0,28	r = 0,04 p = 0,45

Для максимальной объективизации неврологического статуса всем пациентам с СД 1 типа была проведена ЭНМГ нижних конечностей с оценкой амплитудных и скоростных показателей большеберцовых (двигательные нервы) и икроножных нервов (чувствительные нервы). Истончение нервных волокон, уменьшение их количества, ветвления и суммарной плотности достоверно коррелируют со снижением скорости проведения как по двигательным, так и по сенсорным нервным волокнам ($p < 0,05$). Наиболее вероятно, сильная корреляционная связь достигнута не во всех случаях в результате ограниченной выборки, и можно предположить, что при расширении выборки возможно получение более крепких взаимосвязей. Подробные данные по корреляции показателей КМР и ЭНМГ представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Взаимозависимость показателей конфокальной микроскопии роговицы и электронейромиографии

Параметр	Амплитуда n. tibialis, мВ	Амплитуда n. suralis, мВ	Скорость проведения по n. tibialis, м/сек	Скорость проведения по n. suralis, м/сек
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	r = 0,11 p = 0,07	r = 0,23 p = 0,17	r = 0,36 p = 0,01	r = 0,36 p = 0,02
Плотность ветвей, количество/мм ²	r = 0,1 p = 0,09	r = 0,07 p = 0,12	r = 0,17 p = 0,03	r = 0,22 p = 0,03
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	r = 0,03 p = 0,07	r = 0,14 p = 0,09	r = 0,28 p = 0,02	r = 0,24 p = 0,03
Толщина основных нервных стволов, мкм	r = 0,04 p = 0,18	r = 0,05 p = 0,11	r = 0,37 p = 0,01	r = 0,41 p = 0,01
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	r = 0,23 p = 0,31	r = 0,14 p = 0,23	r = 0,21 p = 0,08	r = 0,08 p = 0,11
Коэффициент извитости нервных волокон	r = 0,02 p = 0,4	r = 0,13 p = 0,36	r = 1,0 p = 0,15	r = 0,1 p = 0,14

Помимо этого, проведен множественный регрессионный анализ для оценки связей между структурой роговичных нервов и возможными предикторами их поражения (таблица 7).

По результатам расчетов, представленных в таблице 7, выявлено, что частые гипогликемии ($p < 0,001$), высокое количество баллов по шкале NDS ($p < 0,03$) и

микроальбуминурия ($p < 0,01$) лидировали в качестве параметров, ухудшающих структуру суббазального нервного сплетения, и могут рассматриваться как факторы риска развития ДДН, а помповая инсулинотерапия зарекомендовала себя как прогностически благоприятный фактор в отношении как количества, толщины, так и длины роговицких нервов ($p < 0,05$).

Помимо приведенных в таблице 7 параметров, нами также был проведен поиск и других предикторов повреждения малых нервных волокон роговицы: возраст, пол, антропометрические данные пациентов (рост, масса тела, индекс массы тела), лабораторные показатели (гликированный гемоглобин, уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации), жалобы пациентов, оцененные по шкале NTSS-9, а также наличие диабетической ретинопатии, однако достоверных взаимосвязей по данным показателям выявлено не было, что может объясняться небольшой выборкой нашего исследования и малой вариабельностью данных, обусловленных строгими критериями включения в исследование.

Таблица 7 – Множественный регрессионный анализ взаимосвязей параметров тонких нервных волокон и основных клинико-лабораторных характеристик пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Предиктор	Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²		Плотность ветвей, количество/мм ²		Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	
	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p
Длительность СД, лет	-0,17; 0,15	0,045	-0,19; 0,13	0,1	-0,16; 0,14	0,045
Частота гипогликемий, количество в неделю	-0,53; 0,1	<0,001	-0,74; 0,08	<0,001	-0,8; 0,072	<0,001
Помповая инсулинотерапия	0,4; 0,1	0,005	0,17; 012	0,16	0,17; 0,06	0,01
NDS, баллы	-0,6; 0,1	<0,001	-0,88; 0,06	<0,001	-0,8; 0,1	<0,001
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	-0,5; 0,13	<0,001	-0,76; 0,12	0,001	-0,17; 0,09	0,01
Предиктор	Толщина основных нервных стволов, мкм			Длина нервных волокон, мкм/мм ²		
	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p
Длительность СД, лет	-0,33; 0,14	0,03	0,01; 0,15		0,9	
Частота гипогликемий, количество в неделю	- 0,37; 0,16	0,006	0,26; 0,2		0,22	
Помповая инсулино-терапия	-0,48; 0,16	<0,001	0,32; 0,2		<0,045	
NDS, баллы	-0,28; 0,12	0,03	-0,08; 0,4		0,8	
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	-0,27; 0,22	0,25	-0,76; 0,2		<0,005	

Таким образом, по совокупности данных можно говорить о наличии достоверных различий в структуре суббазального нервного сплетения роговицы у пациентов с СД 1 типа и ДДН по сравнению с группой здоровых лиц, а также о связи параметров КМР со скоростью проведения нервного возбуждения по двигательным и сенсорным нервным волокнам, и с количеством баллов по шкале нейропатического дисфункционального счета. Кроме того, возможно рассмотрение КМР, позволяющей оценить морфологические изменения роговичных нервов как неинвазивного метода диагностики ДДН у пациентов СД 1 типа.

Влияние терапии дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты на структуру суббазального нервного сплетения роговицы

Следующим этапом была проведена оценка динамики морфологии нервных волокон роговицы на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты у 21 пациента с компенсированным СД 1 типа ($\text{HbA1c} < 7\%$). Оценка субъективных симптомов ДДН (жалоб по шкале NTSS9) показала, что лечение препаратом АЛК сопровождалось значимой положительной динамикой ($p < 0,001$) и снижением субъективного дискомфорта на 69,3% по сравнению с данными до лечения. При оценке неврологического дефицита с подсчетом баллов по шкале NDS было отмечено, что медиана баллов NDS на фоне лечения препаратом АЛК уменьшилась с 6 [4;8] до 4 [3;4], однако, несмотря на клиническое улучшение, достоверных различий выявлено не было: $p = 0,3$. Показатели шкал NDS и NTSS9 представлены в таблице 8. Таблица 8 – Тяжесть сенсорного дефицита и нейропатические симптомы по шкалам нейропатического дисфункционального счета и общей оценки симптомов нейропатии до и после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Параметр	До лечения препаратом АЛК, Ме, [25; 75]	После лечения препаратом АЛК, Ме, [25; 75]	p
NDS, баллы	5,5 [2,0;8,0]	4,0 [2,0;6,0]	0,3
NTSS9, баллы	3,8 [1,33; 6,9]	1,39 [0,0; 3,99]	<0,001

Примечание: Ме – медиана, NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета, NTSS – шкала общей оценки симптомов нейропатии, АЛК – альфа-липоевая кислота

В морфологии суббазального нервного сплетения роговицы были также отмечены положительные изменения на фоне терапии препаратом АЛК: количество основных нервных стволов увеличилось на 12,3% после курса терапии препаратом АЛК ($p < 0,001$). Зафиксировано увеличение толщины роговичных нервов на 29,1% ($p < 0,001$), усиление ветвления нервных волокон на 44,1%, что значимо ($p < 0,001$) превышает аналогичные показатели до лечения. Суммарная плотность нервов в поле зрения возросла на 24,7% ($p < 0,001$). Длина нервных волокон достоверно ($p < 0,001$) возросла на 7,8% на фоне терапии препаратом АЛК, а извитость нервных волокон уменьшилась на 5,4% также с высокой достоверностью ($p = 0,03$). Подробные характеристики нервов суббазального нервного сплетения роговицы представлены в таблице 9. Таблица 9 – Характеристика морфологических изменений суббазального нервного сплетения роговицы до и после терапии препаратом альфа-липоевой кислоты у пациентов с исходно компенсированным сахарным диабетом 1 типа ($n = 21$)

Параметр	До лечения, Ме, [25; 75]	После лечения, Ме, [25; 75]	p
Плотность основных нервных стволов, количество/ мм^2	4,5 [3,5;5,0]	5,0 [4,0;6,0]	<0,001
Плотность ветвей, количество/ мм^2	6,0 [4;8]	7,0 [5,5;9,0]	<0,001
Суммарная плотность нервных волокон, количество/ мм^2	11,0 [7,0;12,5]	13,0 [10,0;14,5]	<0,001
Толщина основных нервных стволов, $\mu\text{мм}$	3,6 [3,1;4,2]	4,1 [4,1;5,2]	<0,001

Продолжение таблицы 9

Параметр	До лечения, Ме, [25; 75]	После лечения, Ме, [25; 75]	p
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	2539,5 [2045,5; 2800,0]	2803,0 [2558,75; 3046,0]	<0,001
Коэффициент извитости нервных волокон	12,6 [10,3; 15,9]	12,4 [11,7; 15,1]	0,03

Для объективизации динамики неврологического дефицита было проведено сравнение скоростных и амплитудных показателей ЭНМГ нижних конечностей до и после лечения препаратом АЛК. При оценке электронейрофизиологических характеристик сенсорных нервов отмечено увеличение амплитуд на 10,9%, а скорости проведения нервного импульса – на 15,6%. Характеристики моторных нервов также улучшились: амплитуда – на 21,6%, скорость проведения – на 10,5%. Подробная характеристика показателей ЭНМГ представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Данные электронейромиографии до и после лечения альфа-липоевой кислотой у пациентов с исходно компенсированным сахарным диабетом 1 типа (n = 21)

Параметр	До лечения, Ме, [25; 75]	После лечения, Ме, [25; 75]	p
Амплитуда n.tibialis	7,03 [5,9; 7,2]	7,22 [6,8; 7,7]	0,02
Амплитуда n. suralis	7,9 [6,8; 8,7]	8,1 [6,8; 9,0]	0,04
Скорость по n.tibialis	47,5 [44,5; 51,5]	49,5 [48,5; 54,0]	0,02
Скорость по n. suralis	47,5 [43,25; 52,25]	49,5 [46,0; 52,5]	0,03

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии препарата АЛК как на клинические проявления ДДН у пациентов с СД 1 типа, так и на структуру суббазального нервного сплетения роговицы, а также на функцию нервов нижних конечностей.

Влияние компенсации сахарного диабета и последующей терапии дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты на характеристики роговичных нервов и функцию нервов нижних конечностей

В ходе исследования было произведено сравнение клинико-лабораторных показателей и результатов КМР и ЭНМГ пациентов с компенсированным и некомпенсированным СД. Сравнительные характеристики двух данных групп пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительные характеристики пациентов с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом

Параметр	Пациенты с HbA1c <7%	Пациенты с HbA1c=7–10%	p
Пол, м/ж, количество пациентов	10/15	9/16	p = 0,95
Помповая инсулинотерапия, количество пациентов	6	7	p = 1,0
Параметр	Ме, [25; 75]	Ме, [25; 75]	p
Длительность СД, лет	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [7,0; 10,0]	t = 0,04 p = 0,97
Возраст, лет	28,0 [22,0; 43,0]	28,0 [24,0; 36,0]	t = 0,12 p = 0,9
Рост, м	1,7 [1,65; 1,8]	1,7 [1,6; 1,8]	t = 0,1 p = 0,94
Вес, кг	71,0 [59,0; 81,0]	65,0 [62; 75,0]	t = 0,79 p = 0,4

Продолжение таблицы 11

Параметр	Пациенты с HbA1c <7% Ме, [25; 75]	Пациенты с HbA1c=7–10% Ме, [25; 75]	p
ИМТ, кг\м ²	22,7 [21,5; 26,4]	22,9 [21,8; 24,0]	t = 0,04 p = 0,96
NDS, баллы	5,5 [2,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	t = 3,3 p = 0,03
NTSS9, баллы	3,8 [1,33; 6,9]	5,3 [3,7; 6,9]	t = 3,2 p = 0,02
HbA1c, %	6,8 [6,8; 6,9]	8,3 [7,9; 9,2]	t = 4,5 p = 0,002
Гипогликемии, количество в неделю	0,5 [0,25; 2,0]	2,0 [0,5; 3,0]	t = 3,4 p = 0,02
Креатинин, мкмоль/л	76,5 [64,5; 85,0]	78,8 [69,5; 92,0]	t = 1,1 p = 0,27
СКФ, мл/мин/1,73м ²	98,2 [89,0; 109,5]	86,5 [84,0; 100,3]	t = 0,57 p = 0,66
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	10,1 [5,6; 33,0]	21,3 [8,5; 46,0]	t = 0,06 p = 0,95
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	4,5 [3,5;5,0]	4,0 [3,0;5,0]	t = 4,5 p <0,001
Плотность ветвей, количество/мм ²	6,0 [4;8]	4,0 [2,5;7,5]	t = 2,6 p = 0,02
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	11,0 [7,0;12,5]	7,5 [6,0;12,5]	t = 3,7 p = 0,03
Толщина основных нервных стволов, (мкм)	3,6 [3,1;4,2]	3,1 [2,08;4,2]	t = 2,4 p = 0,04
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	2539,5 [2045,5; 2800,0]	2458,5 [1885,0; 2950,0]	t = 1,01 p = 0,03
Коэффициент извитости нервных волокон	12,6 [10,3; 15,9]	12,9 [10,5; 19,1]	t = 0,8 p = 0,4
Амплитуда n. tibialis, мВ	7,03 [5,9; 7,2]	8,6 [6,9; 11,8]	t = 0,07 p = 0,94
Амплитуда n. suralis, мВ	7,9 [6,8; 8,7]	9,5 [8,2; 19,5]	t = 0,21 p = 0,83
Скорость проведения по n. tibialis, м/сек	47,5 [44,5; 51,5]	47,4 [41,5; 52,5]	t = 0,15 p = 0,87
Скорость проведения по n. suralis, м/сек	47,5 [43,25; 52,25]	46,7 [42,5; 49,5]	t = 0,68 p = 0,5

Примечание: СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин, t – критерий Стьюдента для несвязанных групп, NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета, NTSS – шкала общей оценки симптомов нейропатии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Согласно дизайну исследования, в группе пациентов с декомпенсированным СД была произведена коррекция инсулинотерапии и, на фоне достижения HbA1c < 7% были оценены субъективные симптомы ДДН NTSS-9. В результате была отмечена значимая положительная динамика симптомов ДДН (p <0,001) со снижением субъективного дискомфорта на 64,9% по сравнению с первоначальными данными. При оценке неврологического дефицита при помощи

шкалы NDS, выявлено уменьшение выраженности нейропатических признаков: на фоне достижения целевых значений гликемии медиана баллов NDS уменьшилась на 33,9% с 7,0 [6,0;8,0] до 4,0 [4,0;5,0], что являлось значимым как клинически, так и статистически ($p < 0,001$). Положительная динамика гликемии сопровождалась соответствующей динамикой структурных изменений роговицовых нервов: увеличение количества основных нервных стволов на 16% ($p < 0,05$), ветвления – на 32,4% ($p < 0,001$), возрастание суммарной плотности нервов – на 23,6% ($p < 0,001$), а также отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение извитости роговицовых нервов на 9,8%, утолщение основных нервных стволов на 25,6% ($p < 0,05$), увеличение длины нервных волокон на 13,4% ($p < 0,001$). Подробные результаты влияния компенсации СД на нервы роговицы представлены в таблице 13.

Анализ показателей ЭНМГ показал, что в результате управляемого снижения гликемии отмечалась тенденция к восстановлению утраченных функциональных свойств толстых нервных волокон ($p < 0,001$): амплитудные показатели *n. tibialis* улучшились на 25%, а скоростные – на 12,3%, скорость проведения нервного импульса по чувствительным волокнам увеличилась на 9,7%, а амплитудные показатели *n. tibialis* возросли 10,5%. Подробно с данными ЭНМГ можно ознакомиться в таблице 14.

После компенсации СД пациенты данной группы также прошли курс терапии препаратом АЛК. На фоне лечения отмечено снижение суммарного балла по шкале NTSS9 на 45,2%. Симптомы нейропатии, выявляемые при объективном осмотре с подсчетом баллов по шкале NDS, также уменьшились после проведенного курса терапии, хотя и в меньшей степени – на 18,7%. Обобщенные сведения о динамике клинических проявлений ДДН представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты оценки проявлений диабетической нейропатии по шкалам нейропатического дисфункционального счета и общей оценки симптомов нейропатии до и после компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, а также после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты ($n = 20$)

Параметр p	До компенсации СД, Ме, [25; 75]	После компенсации СД, Ме, [25; 75]	p_1	После терапии препаратором АЛК, Ме, [25; 75]	p_2
NDS, баллы	7,0 [6,0;8,0]	4,0 [4,0;5,0]	<0,001	3,6 [3,0;4,0]	0,001
NTSS, баллы	5,3 [3,7; 6,9]	2,33 [1,0; 2,7]	<0,001	1,33 [1,0; 2,0]	0,01

Примечание: СД – сахарный диабет, АЛК – альфа-липоевая кислота, Ме – медиана, NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета, NTSS – шкала общей оценки симптомов нейропатии, p_1 – достоверность различий данных до и после компенсации СД, p_2 – достоверность различий данных после компенсации СД и после курса терапии препаратом АЛК

КМР, выполненная на фоне проведенного лечения препаратом АЛК показала, что сохранилась незначительная положительная динамика структуры суббазального нервного сплетения роговицы: количество основных нервных волокон их ветвей увеличилось на 4,3% и 4,28%, суммарная плотность увеличилась на 4,6% ($p < 0,05$) и длина нервных волокон – на 3,2% ($p < 0,001$). Толщина роговицовых нервов увеличилась на 0,3%, а извитость роговицовых нервов уменьшилась на 0,9%, однако статистической значимости данных изменений достичь не удалось. Характеристика выявленных изменений при проведении КМР представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели конфокальной микроскопии роговицы до и после компенсации сахарного диабета и последующего лечения дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты

Параметр	До компенсации СД, Ме, [25; 75]	После компенсации СД, Ме, [25; 75]	p ₁	После терапии препаратом АЛК, Ме, [25; 75]	p ₂
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	4,0 [3,0;5,0]	4,7 [4,0;5,0]	0,004	5,0 [4,0;5,0]	0,045
Плотность ветвей, количество/мм ²	4,0 [2,5;7,5]	5,2 [4,0;8,5]	<0,001	6,0 [4,0;8,5]	0,34
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	7,5 [6,0;12,5]	9,7 [8,0;13,5]	<0,001	10,0 [8,5;14,0]	0,04
Толщина основных нервных стволов, мкм	3,1 [2,08;4,2]	4,2 [3,1;4,2]	0,001	4.2 [3.2;4.3]	0,68
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	2458,5 [1885,0; 2950,0]	2687,5 [2285,5;3200,5]	<0,001	2767.0 [2383,0; 3273,0]	<0,001
Коэффициент извитости нервных волокон	12.9 [10.5; 19.1]	11,4 [9,4;15,1]	0,01	11.2 [9.2;14,9]	0,81

Примечание: АЛК – альфа-липоевая кислота, СД – сахарный диабет, Ме – медиана, p₁ – достоверность различий данных до и после компенсации СД, p₂ – достоверность различий данных после компенсации СД и после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты

Также были проанализированы данные ЭНМГ нижних конечностей в этой группе пациентов с СД 1 типа и ДДН. Результаты скоростных и амплитудных показателей представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Данные электронейромиографии (n = 20) до и после компенсации сахарного диабета и после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты (n = 20)

Параметр	До компенсации СД, Ме, [25; 75]	После компенсации СД, Ме, [25; 75]	p ₁	После терапии препаратом АЛК, Ме, [25; 75]	p ₂
Амплитуда n.tibialis	8,6 [6.9; 11.8]	11,25 [7,9; 13,1]	<0,001	11,85 [9,1; 14,0]	0,3
Амплитуда n. suralis	9,5 [8.2; 19.5]	11,5 [9,6; 19,8]	<0,001	14,3 [9,7; 23,0]	0,003
Скорость проведения по n.tibialis	47,4 [41.5; 52.5]	47,6 [44,6; 57,0]	<0,001	50,9 [44.6; 57,1]	0,9
Скорость проведения по n. suralis	46,7 [42.5; 49.5]	48,3 [45,8; 51,6]	<0,001	50,2 [46,2; 53,0]	0,8

Примечание: СД – Сахарный диабет, АЛК – альфа-липоевая кислота, Ме – Медиана, p₁ – достоверность различий данных до и после компенсации СД, p₂ – достоверность различий данных после компенсации СД и после курса терапии препаратом АЛК

При выполнении ЭНМГ выявлена значимая разница между функциональными показателями нервов нижних конечностей после компенсации СД и последующего лечения препаратом АЛК, однако степень улучшения функции нервных волокон была не столь выраженная: амплитудные значения *n. tibialis* возросли на 2,5%, а *n. suralis* – на 2,8%, скоростные показатели *n. tibialis* увеличились на 1%, а *n. suralis* – на 0,6%.

Таким образом, достижение целевых значений гликемии у пациентов с СД 1 типа позволило уменьшить не только субъективные симптомы ДДН, но и снизить выраженность неврологического дефицита, определяемого при объективном осмотре. Кроме того, на фоне компенсации СД отмечена положительная динамика структуры роговничих нервов, а также улучшение электрофизиологических показателей нервов нижних конечностей. Последующая терапия не только сохранила, но и дополнительно улучшила все вышеуказанные параметры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования показано, что конфокальная микроскопия роговицы позволяет получить объективные признаки поражения малых нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией, а именно: уменьшение плотности основных нервных стволов, их ветвей, суммарной плотности нервных волокон, уменьшение толщины и длины роговничих нервов, увеличение их извитости. Полученные данные демонстрируют высокую чувствительность конфокальной микроскопии роговицы, позволяющей обнаружить повреждение нервов суббазального нервного сплетения роговицы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа еще до появления выраженных клинических симптомов дистальной диабетической нейропатии и грубых электрофизиологических изменений двигательных и чувствительных нервов нижних конечностей, определяемых с помощью электронейромиографии. Также конфокальная микроскопия роговицы позволяет оценить улучшение показателей роговничих нервов на фоне компенсации сахарного диабета и лечения дистальной диабетической нейропатии.

Таким образом, конфокальная микроскопия роговицы является методом, с помощью которого возможна не только ранняя первичная диагностика дистальной диабетической нейропатии, но и дальнейшее динамическое наблюдение за степенью поражения малых нервных волокон. Раннее выявление признаков дистальной диабетической нейропатии позволит вовремя скорректировать как сахароснижающую терапию, так и начать более интенсивные, в том числе, медикаментозные профилактические меры.

Результаты опубликованных ранее исследований показали воспроизводимость и достаточно высокую объективность метода конфокальной микроскопии роговицы и определенный параллелизм между параметрами, регистрируемыми при выполнении конфокальной микроскопии роговицы, и общепринятыми методами установления диагноза дистальной диабетической нейропатии (Malik, R. A., 2022). Однако практически все эти исследования были проведены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Между тем, вклад метаболических факторов (дислипидемия, артериальная гипертензия и др.) не всегда связанных с гипергликемией, нередко заставляет усомниться в том, что выявленные закономерности являются характерными именно для диабетической полинейропатии. Это подтверждается как результатами Аугсбургского исследования (MONICA-KORA Study) (C. Herder, J. Baumert, 2011), так и работами, показывающими положительную динамику параметров малых нервных волокон роговицы, у пациентов с морбидным ожирением после бariatрических операций (S. Adam, S. Azmi, 2021, B. W. C. Bongaerts, W. Rathmann, 2012).

Проведенное нами исследование является одной из первых работ, в которой сделана попытка выявить изменения, характерные для «чисто» диабетической полинейропатии, для чего в исследуемую когорту были включены пациенты только с сахарным диабетом 1 типа молодого и среднего возраста. Это позволило свести к минимуму инволюцию рецепторного поля и связанные с ним возможные причины нейрональной дисфункции (A. Bolton, R. K. Winkelmann, 1966).

Среди хронических осложнений сахарного диабета диабетическая полинейропатия является самой распространенной патологией (D. Ziegler, J. Keller, 2021; Z. Iqbal, S. Azmi, 2018). Несмотря на обширную библиографию по данной тематике, насчитывающую несколько сотен оригинальных исследований в год, большинство аспектов, связанных с диагностикой, патогенезом и лечением дистальной диабетической нейропатии, остаются предметом изучения. Ранняя диагностика дистальной диабетической нейропатии является ключевой проблемой, так как верно и своевременно установленный диагноз является основой для последующей профилактики этой патологии.

Таким образом, существует огромный пласт нерешенных в отношении дистальной диабетической нейропатии вопросов, требующих дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Морфологическая структура суббазального нервного сплетения роговицы, определяемая по данным конфокальной микроскопии роговицы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией, достоверно отличается от таковой в группе контроля: количество основных нервных волокон роговицы в среднем ниже на 54,7%, их толщина на 35,3%, ветвление – на 87,3%, длина – на 67,1%, суммарная плотность нервных волокон меньше на 62,9%, а коэффициент извитости – больше в среднем на 29,5%.
2. Выраженность изменений роговичных нервов отражает тяжесть неврологического дефицита и проявляется в виде уменьшения количества основных нервных стволов, их ветвлений, плотности, а также увеличения их извитости.
3. Достижение целевых значений гликемии приводит к значимому изменению морфологии нервных волокон роговицы, а именно: уменьшению извитости нервов суббазального нервного сплетения роговицы на 9,8%, утолщению основных нервных стволов на 25,6%, увеличению их количества на 16%, длины – на 13,4%, а их ветвей – на 32,4%, что подкрепляется данными электронейромиографии.
4. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией дополнительное к достижению целевых значений гликемии назначение альфа-липоевой кислоты приводит к улучшению структуры суббазального нервного сплетения роговицы в виде увеличения суммарной плотности и длины нервных волокон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По совокупности полученных данных конфокальная микроскопия роговицы может быть использована в качестве быстрого неинвазивного метода диагностики дистальной диабетической нейропатии.

В основе лечения дистальной диабетической нейропатии у пациентов с 1 типом сахарного диабета должно стоять достижение целевых значений гликемии. Терапия препаратами альфа-липоевой кислоты также может быть применена в дополнение к строгому гликемическому контролю.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время интерпретация данных конфокальной микроскопии роговицы может быть ограничена технической оснащенностью, использованием нестандартизированных программ обработки данных, а также высокой трудоемкостью оценки полученных изображений, что порождает потребность дальнейшей разработки стандартов и классификаций оценки данных конфокальной микроскопии роговицы. Одной из таких разработок являются программы с использованием искусственного интеллекта для выявления поражений в разных слоях роговицы и в том числе для оценки структуры суббазального нервного сплетения роговицы, что позволит не только ускорить и упростить выявление поражения роговичных

нервов, но и ввести четкие алгоритмы описания малых нервных волокон роговицы (U. Alam, M. Anson, 2022; Y. Meng, F. G. Preston, 2023). Кроме того, необходимо продолжение исследования конфокальной микроскопии роговицы на более широких выборках для получения максимально достоверных клинико-статистических данных.

Помимо этого, вопросом, требующим дальнейших исследований, является само течение диабетической нейропатии, а именно момент наступления необратимых изменений нервных волокон, возможности его отдаления и профилактики.

Объем терапии дистальной диабетической нейропатии, ее длительность, вероятность возвращения неврологического дефицита к исходным показателям после окончания курса лечения также требуют уточнения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бреговская, А.В. Клинико-патогенетические варианты выявления поражения малых нервных волокон у больных с 1 типом сахарного диабета / Бреговская А.В., Гринева Е.Н. // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. – 2016. – С.21.
2. Бреговская, А.В. Клинико-патогенетические варианты выявления поражения малых нервных волокон у больных с 1 типом сахарного диабета / Бреговская А.В., Гринева Е.Н. // Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» Трансляционная медицина, – 2016. №2. – С 18-19.
3. Бреговская, А.В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования / Бреговская А.В., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н.// РМЖ. – 2018. – Т.1(І) – С. 41-46.
4. Клинико-патогенетические аспекты поражения малых нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и возможности их коррекции / Бреговская А.В., Гринева Е.Н., Бабенко А.Ю. [и др.] // РМЖ. – 2018. Т.11(ІІ) – С. 91-94.
5. Corneal Confocal Microscopy in the Diagnosis of Small Fiber Neuropathy: Faster, Easier, and More Efficient Than Skin Biopsy? / Bregovskaya A.V., Churilov L.P., Malik R.A. [et al.] // Pathophysiology. - 2022. Vol.29.№1 – P. 1-8.
6. Morphological diversity of the corneal small fibres in patients with type 1 diabetes mellitus / Bregovskaya A., Gavrilova N., Churilov L.P. [et al.] – DOI 10.34172/ipp.2022.31336 // Immunopathologia Persa. – 2022 – P. 1-5. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://pureportal.spbu.ru/files/96479428/ipp-31336.pdf (дата обращения: 17.04.2022).
7. Бреговская, А.В. Морффункциональные изменения нервных волокон у больных сахарным диабетом 1 типа на фоне оптимизации гликемического контроля / Бреговская А.В., Гринева Е.Н. // Трансляционная медицина. – 2022. №1. – С. 103.
8. Патент N RU2808480C2 Российская Федерация. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет". Способ диагностики ранних неврологических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: заявлено 29.12.2021. опубл. 28.11.2023 / Гаврилова Н.Ю., Бреговская А.В., Сопрун Л.А. [и др.].
9. Structural changes of the corneal subbasal nerve plexus and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus / Bregovskaya A.V., Grineva E.N., Churilov L.P. [et al.] // 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Final Program and Abstract Book. - 2023. - С. 85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛК – альфа-липоевая кислота
ДИ – доверительный интервал
ДН – диабетическая нейропатия
ДДН – дистальная диабетическая нейропатия
ИМТ – индекс массы тела
КМР – конфокальная микроскопия роговицы
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НВ – нервные волокна
НЯ – нежелательные явления
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТТГ – тиреотропный гормон
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭНМГ – электронейромиография
ADA – American Diabetes Association
HbA1c – гликированный гемоглобин
Max – максимум
Ме – медиана
Mean – среднее арифметическое
Min – минимум
NATHAN – Neurological Assessment of Thiocotic Acid in Neuropathy
NDS – Neuropathy Disability Score
NSS – Neuropathy Symptomatic Score
NTSS9 – Neuropathy Total Symptom Scores