

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бреговская
Анна Вадимовна

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

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Этиология и патогенез дистальной диабетической нейропатии	13
1.2 Диагностика дистальной диабетической нейропатии	20
1.3 Лечение дистальной диабетической нейропатии	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Общая характеристика включенных в исследование пациентов	41
2.2 Методология и методы исследования.....	42
2.2.1 Оценка жалоб и данных анамнеза	43
2.2.2 Осмотр пациентов	44
2.2.3 Лабораторные исследования.....	45
2.2.4 Офтальмологическое обследование	47
2.2.5 Конфокальная микроскопия роговицы	47
2.2.6 Электронейромиография	50
2.3 Дизайн исследования	51
2.4 Статистический анализ	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1 Характеристика обследованных пациентов	56
3.2 Морфологические изменения суббазального нервного сплетения роговицы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией	59
3.3 Влияние терапии дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты на структуру суббазального нервного сплетения роговицы....	73

3.4 Влияние компенсации сахарного диабета 1 типа и последующей терапии дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты на характеристики роговичных нервов и функцию нервов нижних конечностей.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЯ	123
Приложение 1	123
Приложение 2	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации на 2022 г. на диспансерном учете состояло 243 129 пациентов с 1 типом сахарного диабета (СД), и число их неуклонно растет [5]. Качество жизни пациентов с СД состоит не только в оптимальном лечении заболевания, но в и ранней диагностике его хронических осложнений, среди которых диабетическая нейропатия занимает особое место [16, 149].

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 [27].

ДН является одним из самых распространенных 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% [7, 10, 13, 17, 11, 14] и до 50% случаев не только сенсомоторной, но и автономной ДН может протекать бессимптомно [64]. Наиболее распространенным типом повреждения нервов диабетического генеза (до 51%) является дистальная диабетическая нейропатия (ДДН) [142, 89], ведущая к потере проприорецепции, 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 [105]. 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% [73]. Однако длительное наблюдение за пациентами в исследовании EDIC показало, что даже многолетнее поддержание целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c) не приводило к предотвращению прогрессирования нейропатии [73, 101]. Это ставит вопрос о наличии факторов ДДН, которые требуют дополнительной медикаментозной коррекции на ранней стадии её развития. Данные крупных многоцентровых исследований позволяют признать препараты альфа-липоевой кислоты одним из немногих эффективных и безопасных методов лечения ДДН [151, 102, 108, 143]. 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.

В связи с высокой распространённостью ДДН, её роли в прогнозе для жизни эффективные способы раннего выявления и лечения ДДН имеют важное медицинское, социально-экономическое значение, что относит поиск новых методов своевременной диагностики и терапии ДДН к разряду одной из самых актуальных проблем современной эндокринологии [14].

Степень разработанности темы диссертационного 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 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 показала повреждение малых немиелинизированных волокон, а результаты обоих исследований были сопоставимы [44]. 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

1. 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.

2. 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.
- Продemonстрирована 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.

- Продemonстрированная 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 явилась 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 выраженностью симптомов 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 роговичных 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 роговичных нервов, оцененных посредством конфокальной микроскопии роговицы.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается репрезентативным объёмом 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., Гринёва 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 роговичных 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [2].

1.1 Этиология и патогенез дистальной диабетической нейропатии

На сегодняшний день существуют многочисленные теории развития ДДН, однако, несомненно, главным этиопатогенетическим фактором является хроническая гипергликемия. В 1982–1993 гг. было проведено масштабное многоцентровое исследование The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), где было показано, что достижение стабильного гликемического контроля сопровождается достоверным снижением рисков развития и прогрессирования любых осложнений, связанных с СД, – более чем на 50% по сравнению с группой контроля, в которой не проводилась интенсификация сахароснижающей терапии [150]. Обзор Cochrane (2012) также показывает, что строгий контроль уровня глюкозы крови профилактирует развитие ДДН [78]. Однако даже стабильная компенсация СД не полностью предотвращает прогрессирование ДДН, что позволяет говорить о многостадийности и многообразии патогенетических механизмов развития.

Независимо от уровня гликированного гемоглобина продолжительность СД и такие сопутствующие состояния, как гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, неизменно связаны с диабетической нейропатией [60, 63, 140]. К другим независимым факторам риска развития ДДН относятся курение, злоупотребление алкоголем, старший возраст [63, 39] и высокий рост [29, 131]. Помимо этого, имеются многочисленные публикации, сообщающие о потенциальной связи между генетическими полиморфизмами и риском развития

ДДН. В мета-анализе от 2014 г. показана ассоциация ДДН с полиморфизмом eNOS 4b/a (ген эндотелиальной синтазы NO) [77]. В мета-анализе от 2019 г. был выполнен систематический обзор генетических полиморфизмов генов АПФ I/D, Метилентетрагидрофолатредуктазы C677T и 1298 A/C (факторы гипергомоцистеинемии), GPx-1 rs1050450 (белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству глутатионпероксидазы, члены которого катализируют восстановление органических гидропероксидов и пероксида водорода глутатионом и тем самым защищают клетки от окислительного повреждения), CAT-262C/T (контролирует уровень активных форм кислорода), GSTM1 (кодирует белок глутатион S-трансферазу (GST) мю-1, выступающую в роли метаболического фермента, участвующую в процессе детоксикации), GSTT1 (Ген тета-1 глутатион S-трансферазы - делеция), IL-10-1082G/A (ингибитор синтеза цитокинов, кодирует интерлейкин 10, подавляющий воспалительные реакции) и их корреляцию с ДДН [86]. Так, например, указывается, что высокая активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), возникающая в результате наличия вставки (I) или делеции (D) фрагмента в интроне 16 гена АПФ, ведет за собой избыток ангиотензина II, который, в свою очередь, влияет на повреждение эндотелия и микроциркуляторную дисфункцию. Таким образом, недостаточное кровоснабжение периферических нервов из-за микроциркуляторной дисфункции считается возможным патологическим механизмом ДДН [77, 86, 32]. Статистически подтверждено, что полиморфизм ACE I/D был связан с риском ДДН. Аллель D имел 1,23-кратный риск развития ДДН по сравнению с аллелем I, а у пациентов с ДДН с генотипом DD было выявлено повышение риска развития ДДН на 50% по сравнению с генотипом II. Аналогичные корреляции были получены и при полиморфизме вышеуказанных генов [86].

Экспериментальные данные подтверждают мнение о том, что весь нейрон является мишенью для гипергликемии. Хотя ДДН не рассматривается в первую очередь как демиелинизирующая нейропатия, хроническое повышение уровня глюкозы крови поражает именно шванновские клетки и в тяжелых случаях у таких пациентов присутствуют признаки демиелинизации [63]. Также есть

указания на более раннее поражение немиелинизированных и мелких миелинизированных аксонов, чем повреждение крупных миелинизированных волокон, при этом предполагается, что изменения в шванновских клетках предшествуют дегенерации аксонов. Изменения в клетках Шванна включают отек цитоплазмы, агрегаты частиц гликогена, а также гиперплазию окружающей базальной мембраны [85].

Одним из основных патогенетических механизмов повреждения нервов в настоящее время принято считать полиоловый шунт. Хроническая гипергликемия, помимо окислительного фосфорилирования, активирует альтернативный путь утилизации глюкозы – полиоловый шунт. Глюкоза под влиянием фермента альдозоредуктазы превращается в многоатомный спирт – сорбитол, а затем под влиянием сорбитолдегидрогеназы – во фруктозу. В норме превращение глюкозы в сорбитол незначительно – до 1% содержания клеточной глюкозы. При нарушении обмена глюкозы, что наблюдается при гипергликемии, переход ее в сорбитол возрастает до 7-8 %. Как фруктоза, так и сорбитол с трудом проникают сквозь клеточную мембрану и накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, и вызывают ее отек. Кроме того, полиоловый путь требует затрат энергии (расходуется НАДН), что приводит к энергодефициту в нервной клетке. Таким образом, сорбитол и фруктоза, накапливаясь в шванновских клетках периферических нервов, вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию [24, 8].

Нарушение метаболизма миоинозитола также вносит вклад в поражение нервных волокон при СД. Предположительно данное нарушение возникает вследствие повышенной активности сорбитолового пути. Миоинозитол является субстратом для синтеза мембранного фосфатидилинозитола – эндогенного регулятора почечной микросомальной Na^+ - K^+ -АТФазы. Нарушение метаболизма в нервной ткани, возникающее при СД, сопровождается снижением поглощения миоинозитола и угнетением активности Na^+ - K^+ -АТФазы, приводя к задержке натрия, отеку, набуханию миелина, нарушениям контактных соединений аксонов и дегенерации нервного волокна. Доказано, что у лиц с ДДН

содержание миоинозитола в цереброспинальной жидкости ниже, чем у пациентов с СД без ДДН и у больных с невоспалительными неврологическими заболеваниями недиабетической природы [8]. Кроме того, в результате нарушения работы $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы постепенно нарастает концентрация внутриклеточного натрия, что ведет к снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам [18].

Другим патологическим процессом в формировании ДДН является неэнзиматическое гликозилирование (гласирование) структурных белков дыхательной цепи митохондрий нервного волокна. Гликирование – это процесс, при котором глюкоза, α -оксоальдегиды и другие производные сахаридов вступают в неферментативную реакцию с белками, нуклеотидами и липидами, в результате чего образуется метилглиоксаль и конечные продукты гликирования. Несколько экспериментальных исследований, проведенных при диабетической нейропатии, выявили влияние конечных продуктов гликирования на развитие осложнений со стороны артерий, вен и капилляров (гликозилирование базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и нарушение обменных процессов в нервных волокнах). Выявлено повышение количества рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) в эндотелии и шванновских клеток периферических нервов у пациентов с СД. Взаимодействие конечных продуктов гликирования с этими рецепторами регулирует различные активности, включая воспаление и апоптоз. Активация нейронального RAGE вызывает окислительный стресс из-за активности НАДФН-оксидазы, а также может поддерживать высокий уровень воспалительных цитокинов, включая фактора некроза опухоли-альфа ($\text{TNF-}\alpha$) и интерлейкин 1β ($\text{IL-1}\beta$) [104]. Гликирование миелина и тубулина приводит к их дисфункции и способствует аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта, демиелинизации нейронов и, как следствие, снижению проводимости и в итоге к дегенерации периферических нервов. [8, 138, 19].

Перекисное окисление липидов также повреждает нервные волокна. При нарушении работы антиоксидантной системы происходит усиление перекисного окисления липидов, что ведет к нарастанию концентрации продуктов свободно-

радикального окисления, которые в свою очередь оказывают токсическое влияние на клеточные структуры и в первую очередь на мембраны нейронов. При нецелевых значениях гликемии длительная активация перекисного окисления липидов изменяет активность $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{Ca}^+$ -насоса, что ведет к повышению концентрации ионов кальция и натрия в нейронах, способствуя повреждению внутриклеточных структур с последующей гибелью нейронов [8]. Экспериментально доказано, что гипергликемия индуцирует избыточное образование свободных радикалов с последующим повреждением не только мембранных структур нейронов, но и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [80].

Нарушение обмена таких жирных кислот, как γ -линоленовой и арахидоновой, приводит к нарушениям в циклооксигеназном цикле, снижению продукции вазоактивных субстанций и в результате – к ослаблению эндоневрального кровотока [80]. γ -линоленовая кислота является предшественником в том числе вазодилататора простациклина, который в свою очередь участвует в регуляции микроциркуляции в периневральных и эндоневральных сосудах [8].

Нарушение микроциркуляции является немаловажным механизмом развития ДДН: не только снижение уровня простациклина, но и нарушение продукции оксида азота, а также поражение вегетативных волокон, регулирующих сосудистый тонус, ведут к нарушению функции, а в дальнейшем и к окклюзии сосудов, питающих нервные волокна [18]. В результате данных процессов возникают микрососудистые нарушения, повреждающие *vasa nervorum* как на эпиневральном, так и на периневральном и эндоневральном уровне [112]. Дефицит перфузии вызывает эндоневральную гипоксию, достаточную для нарушения функции нервов и запуска нейродегенеративных процессов. При биопсии таких нервов, как седалищного и икроножного, определяются микроинфаркты, сопровождающиеся локальной демиелинизацией, что дает основание говорить о значимой роли сосудистого компонента в развитии ДДН [18]. По некоторым данным сокращение скорости проведения нервного импульса

связано со сниженным давлением кислорода в периферических сосудах. Потому что неврологические изменения при периферической нейропатии у недиабетических пациентов с хронической гипоксией (например, с хронической обструктивной болезнью легких) аналогичны результатам при дистальной симметричной ДДН, то есть гипоксия сама по себе может вызвать дисфункцию нейронов в отсутствие других метаболических аномалии [128].

Протеинкиназа-С – это семейство ферментов, контролирующих функции других белков. Эти ферменты влияют на коллаген и факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста В, что приводит к окклюзии сосудов с последующей гибелью нейронов [78].

В последнее время все чаще появляются данные о роли повышенной секреции TNF- α в развитии не только в микро- и макрососудистых поражениях, но и в повреждении нервных волокон и развитии локальной демиелинизации [127, 122, 148]. TNF- α представляет собой воспалительный белок, синтезируемый макрофагами, лимфоцитами (CD4 +), натуральными киллерами, тучными клетками и эозинофилами. Ключевая роль TNF- α заключается в том, чтобы регулировать иммунные клетки. Повышенный уровень TNF- α был обнаружен как у пациентов с СД, так и у пациентов с ДДН. Есть предположение, что именно с этим фактором и активацией его рецептора связана нейропатическая боль, возникающая при ДДН [104].

Кроме того, по некоторым данным антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон [19]. Также существуют работы, в которых описано наличие аутоантител к структурам двигательных и чувствительных нервов, отложение депозитов (комплекс антиген – антитело) в различных структурах нервов, а также сочетание этих маркеров со снижением проводимости по двигательным нервам, что может говорить о наличии демиелинизации. Также описаны антитела к глутаминовой кислоте и фосфолипидам, способствующие не только структурным и функциональным изменениям нервного волокна, но и, вероятно, являющиеся причиной тромбозов *vasa nervorum* [8].

Наглядная схема патогенеза ДДН, а также взаимодействие патогенетических механизмов между собой представлены ниже на рисунке 1.

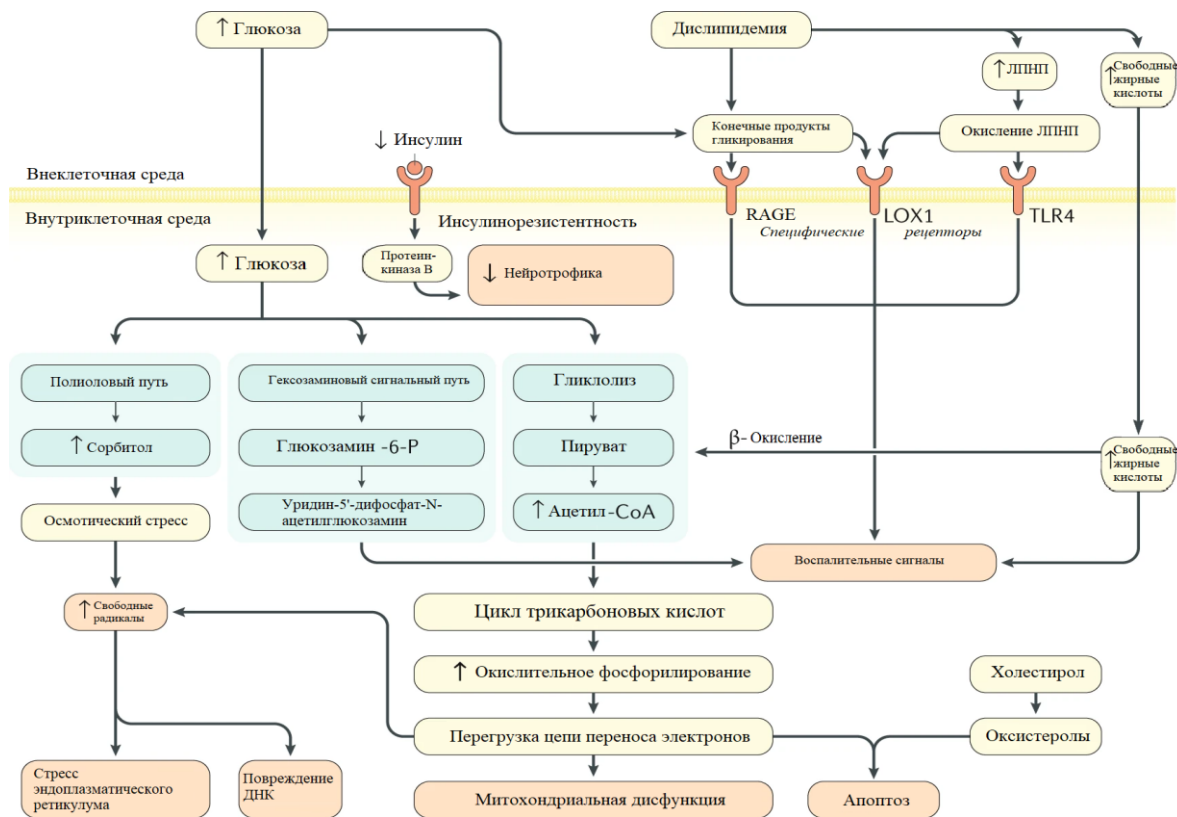


Рисунок 1 – Патогенез дистальной диабетической нейропатии
(Eva L. Feldman, Brian C. Callaghan, 2019) [63]

Стоит отметить, что описанные выше метаболические нарушения ведут к поражению всех отделов периферической нервной системы, однако поражение дистальных отделов нейронов преобладает над проксимальными. Однако, несмотря на столь часто встречаемую дисфункцию периферических нервов при СД, не всегда выявляемые симптомы поражения того или иного отдела нервной системы связаны с ним патогенетически, а, следовательно, не всегда они могут быть отнесены к клинической картине ДДН. Дистальная симметричная полинейропатия морфологически и функционально неотличима от многих других «метаболических» нейропатий, то есть о наличии ДДН можно говорить лишь при исключении всех альтернативных причин ее развития: метаболических (гипотиреоз, заболевания почек), системных заболеваний (васкулиты, парапротеинемии, амилоидоз), инфекционных (вирус иммунодефицита человека,

гепатит В, болезнь Лайма и пр.), алиментарных (В12, токоферол, тиамин, пиридоксин), негативного влияния окружающей среды (органофосфаты, акриламид), лекарства и токсичных веществ (амиодарон, колхицин, алкоголь, платина, ртуть, мышьяк) и др. [6].

1.2 Диагностика дистальной диабетической нейропатии

В настоящее время одним из основных методов диагностики сенсомоторной ДДН является оценка субъективных клинических симптомов, неврологическое обследование (объективные признаки повреждения периферических нервов — чувствительные, двигательные, вегетативные), количественное сенсорное тестирование, электронейромиография.

Для объективизации симптомов ДДН используют клинические опросники (шкалы), самыми распространенными из которых являются шкала общего симптоматического счета (Total Symptomatic Score – TSS), шкала нейропатических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score – NSS), шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score — NDS) [64]. Общим недостатком указанных выше шкал является их субъективность, так как они основаны на оценке ощущений пациентов и зависят от внимания обследуемого, его гностических способностей и т. д. Более того, было показано, что интерперетация их результатов подвержена значительному субъективному влиянию врача, проводящего обследование [129].

Затруднения в трактовке результатов вызывает также уменьшение субъективных ощущений, оцениваемых этими инструментами в динамике: это может свидетельствовать не только об улучшении состояния периферических нервов, но и о гибели нервных волокон.

Поражение малых нервных волокон является одним из самых ранних проявлений ДДН. В частности, при сенсомоторной форме ДДН признаками поражения малых нервных волокон являются так называемые «положительные симптомы полинейропатии»: нейропатическая боль и парестезии. Вовлечение в

патологический процесс крупных нервных волокон может вызывать «отрицательные симптомы»: онемение и снижение чувствительности. В клинической практике функцию малых нервных волокон оценивают с помощью исследования температурной и болевой чувствительности. Большие сенсорные нервные волокна оцениваются по вибрационной и тактильной чувствительности, а по сухожильным рефлексам судят о поражении моторных волокон. Исследование порога защитной чувствительности с применением 10-граммового монофиламента Semmes- Weinstein также дает представление о состоянии больших волокон [31]. Необходимо учитывать, что восприятие 10-граммового монофиламента при ДДН нарушается достаточно поздно, поэтому этот тест применяется не для обнаружения нейропатии на ранних стадиях, а скорее для выявления больных с высоким риском трофических язв: нечувствительность к прикосновению этого монофиламента считается эквивалентом отсутствия болевой чувствительности [100].

Стоит также отметить, что снижение вибрационной чувствительности на низких частотах (4 и 8 Гц) могут являться индикатором риска развития язвенных дефектов стопы, проблем с походкой и равновесием, в свою очередь, высокие частоты (64 и 125 Гц) показательны в отношении роста рисков развития синдрома диабетической стопы у пациентов с небольшим стажем СД (менее 10 лет) [133]. Перечисленные выше тесты позволяют быстро выявить признаки ДДН, однако их недостатками также являются субъективность, зависимость от внимания, мотивации пациента, антропометрических переменных (возраст, пол, масса тела, курение, употребление алкоголя), что не позволяет говорить о полной достоверности этих методов [19].

Наиболее достоверными методами исследования при диагностике ДДН являются биопсия икроножного нерва и пункционная биопсия кожи, позволяющие выявить повреждение тонких нервных волокон на ранних этапах развития заболевания. Однако с учетом инвазивности исследования, возможных осложнений процедуры, а также того факта, что данные биопсии нерва патогномоничны лишь при таких высокоспецифических заболеваниях, как

саркоидоз, метахроматическая лейкодистрофия, амилоидоз, лепра, токсические и наследственные нейропатии, а при остальных нервно-мышечных заболеваниях (т. е. в большинстве случаев) изменения при биопсии нерва весьма неспецифичны, ее диагностическая ценность ограничена [20].

Нельзя не отметить, что все тесты, направленные на диагностику ДДН, выявляют поражение толстых нервных волокон, тогда как по данным исследований, которые проводились у пациентов, имеющих минимальные проявления нейропатии, именно тонкие нервные волокна самыми первыми подвергались повреждению и впоследствии восстановлению в процессе лечения [19]. Поэтому для ранней диагностики ДДН важны методы, позволяющие выявить повреждение малых нервных волокон.

Основными объективными количественными показателями периферической ДН является отклонение от нормы скорости проведения нервных импульсов по сенсорным и двигательным нервам. Это может говорить об аксональной демиелинизирующей нейропатии. Одним из лучших высоковоспроизводимых методов количественной оценки периферической ДН является электрофизиологическое исследование: электронейромиография (ЭНМГ) [76].

Основными показателями, оцениваемыми по данным ЭНМГ, являются следующие:

- скорость проведения по нервному волокну. Расчет скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам проводится по формуле: $CPB_m = S / (T_p - T_d)$, где: CPB_m – скорость распространения возбуждения по моторным волокнам в м/с, S – расстояние между точками стимуляции в миллиметрах (все расстояния рекомендуется измерять с точностью до 5 мм), T_p – латентность М-ответа при проксимальной стимуляции в миллисекундах, T_d – латентность М-ответа при дистальной стимуляции, а также может высчитываться автоматически с помощью компьютерных программ [3].

- М-ответ – указывает на количество двигательных единиц в данной мышце. Для получения М-ответа проводят стимуляцию моторного нерва и регистрируют вызванные потенциалы с мышцы, иннервируемой этим нервом. «При снижении

амплитуды М-ответа можно говорить об уменьшении количества двигательных единиц, а изменение конфигурации, увеличение площади или полифазность М-ответа свидетельствует о неодновременном ответе всех двигательных единиц, что может быть связано с нарушением проводимости импульса по нерву или нарушением нейромышечной передачи» [26].

- F-волна – возбуждение, регистрирующееся в мышцах через 10–30 мс после возникновения М-ответа. Возникновение данного потенциала действия связано с тем, что при возбуждении периферического моторного нерва потенциал действия распространяется как ортодромно (к мышце), так и антидромно (к телу альфа-мотонейрона), в результате чего часть альфа-мотонейронов генерируют импульс, который передается по моторным нервам к мышце-эффектору. Поскольку происходит возбуждение не всех альфа-мотонейронов, иннервирующих исследуемую мышцу, F-волна имеет значительно меньшую амплитуду, чем М-ответ. Нарушение F-волны говорит о проксимальных поражениях периферической нервной системы (полирадикулоневрит) [3, 26].

Легкое снижение скорости при аксонопатиях можно объяснить вторичной демиелинизацией или относительным уменьшением числа крупных быстропроводящих волокон. При вторичной демиелинизации выявляют снижение скорости распространения возбуждения более чем на 20% по сравнению с нижней границей нормы, блоки проведения (резкое внезапное снижение амплитуды М-ответа при исследовании коротких сегментов), увеличение латентного периода F-волны (при демиелинизации двигательных волокон в проксимальном отделе), временную дисперсию М-ответа за счет неодинаковой скорости распространения возбуждения по различным волокнам нерва [26].

Существует мнение, что нейрофизиологические показатели коррелируют с клиническими проявлениями ДДН, однако в клинической практике нарушение нервной проводимости по ЭНМГ нередко не определяется при наличии признаков нейропатии, выявленных при неврологическом осмотре, так как данный метод оценивает преимущественно состояние толстых нервных волокон, тогда как в случае изолированного поражения тонких нервных волокон (в том числе на

ранних стадиях заболевания) данное исследование может не выявить отклонений [26].

Количественное сенсорное тестирование – быстрый, легко выполнимый, неинвазивный способ оценки функции малых нервных волокон [76]. Путем регистрации порогов чувствительности данный метод позволяет количественно оценить температурную и вибрационную чувствительность. Результаты исследования коррелируют с клиническими симптомами ДДН [134]. Однако некоторые исследователи сообщают о переменной чувствительности тестирования в диапазоне от 36% до 85% и рекомендуют использование количественного сенсорного тестирования для диагностики ДДН в сочетании с другими тестами, а Американская академия неврологии считает, что данный метод имеет ограниченное применение у отдельных пациентов, но может иметь ценность в продольных исследованиях больших когорт [67]. Количественное сенсорное тестирование, как и все остальные виды инструментальных обследований в неврологии, не позволяет отличить болевую от безболевой нейропатии, а некоторые протоколы исследования не дифференцируют поражение центральной нервной системы и периферических нервов [70]. Кроме того, некоторые работы показывают достаточно слабую корреляцию данных количественного сенсорного тестирования с плотностью интраэпидермальных нервных волокон в биоптатах кожи пациентов с СД [98]. Таким образом, эта методика может использоваться в качестве дополнительного диагностического метода вместе с ЭНМГ, определением плотности внутриэпидермальных нервных волокон и также может быть полезна для обследования пациентов с поражением малых нервных волокон, особенно с бессимптомной ДДН [70].

Роговица – одна из наиболее плотно иннервируемых тканей человеческого тела, получающая сенсорную иннервацию от ганглия тройничного нерва. Пучки миелинизированных нервных волокон проникают через лимб на периферию роговицы и проходят к ее передней центральной части, где заканчиваются суббазальным нервным сплетением. Оно представляет собой густую сеть немиелинизированных аксонов (от 19000 до 44000 аксонов в пределах 90 мм²),

равномерно распределенных в центральных частях роговицы. Эти нервные волокна являются С-волоками. Если сравнить плотность нервных волокон роговицы с их плотностью в коже, то можно отметить, что в 1 мм² кожи содержится около 200 нервных окончаний, например, болевых рецепторов, а в роговице их свыше 7000, что говорит о ее высочайшей чувствительности (в 300–600 раз чувствительнее кожи) [19, 67, 98]. При этом для исследования роговицы не требуется забор образцов, она доступна для визуального осмотра, который благодаря созданию приборов для конфокальной микроскопии роговицы (КМР) все шире применяется не только в научных, но и в практических целях.

КМР в клинической практике становится незаменимым инструментом для изучения физиологии роговицы и ее заболеваний, позволяя подробно рассмотреть архитектуру роговицы на клеточном уровне. Этот метод открывает возможность быстро и неинвазивно получить послойное изображение роговицы *in vivo*, сопоставимое с данными, полученными при использовании гистохимических методах *ex vivo*. Роговичные нервы имеют большое значение как для клиницистов, так и для ученых, учитывая их ключевую роль в регуляции чувствительности роговицы, поддержании целостности эпителия, и в пролиферации и ускорении заживления повреждения роговицы. КМР приобретает все большее значение и в диагностике, и в лечении системных заболеваний, в том числе таких, как периферическая диабетическая нейропатия [57]. Количественная и качественная оценка повреждения мелких волокон является ключом к ранней диагностике и оценке прогрессирования или регресса сенсомоторной ДДН. Интраэпидермальная плотность нервных волокон считается достоверным маркером поражения нервов при ДДН. КМР – один из перспективных методов неинвазивной и достаточно объективной визуализации роговичных нервов, который может предоставить надежные биомаркеры повреждения малых нервных волокон. Роговичные нервы можно подсчитать как вручную, так и автоматизированно. Существует много исследований, показывающих сопоставимую диагностическую эффективность между КМР и интраэпидермальной плотностью нервных волокон, определяемой при биопсии

кожи. Кроме того, можно говорить о высокой чувствительности метода: степень поражения малых нервных волокон (роговичных нервов), выявляемая при КМР, коррелирует со стадией и степенью поражения периферических нервов при СД [136, 130]. КМР — методика, позволяющая изучить роговицу на клеточном уровне, обеспечивает визуализацию, сравнимую с гистологическим исследованием *ex vivo* [137, 4, 12]. В результате послойного конфокального лазерного сканирования получается серия срезов роговицы, что позволяет четко видеть клеточную структуру роговицы, ее патологические изменения, подсчитывать количество и плотность не только эпителиальных и эндотелиальных клеток, но и роговичных нервов, а также проводить точную пахиметрию и гистологию *in vivo* на различной глубине [25, 1] (рис. 2).

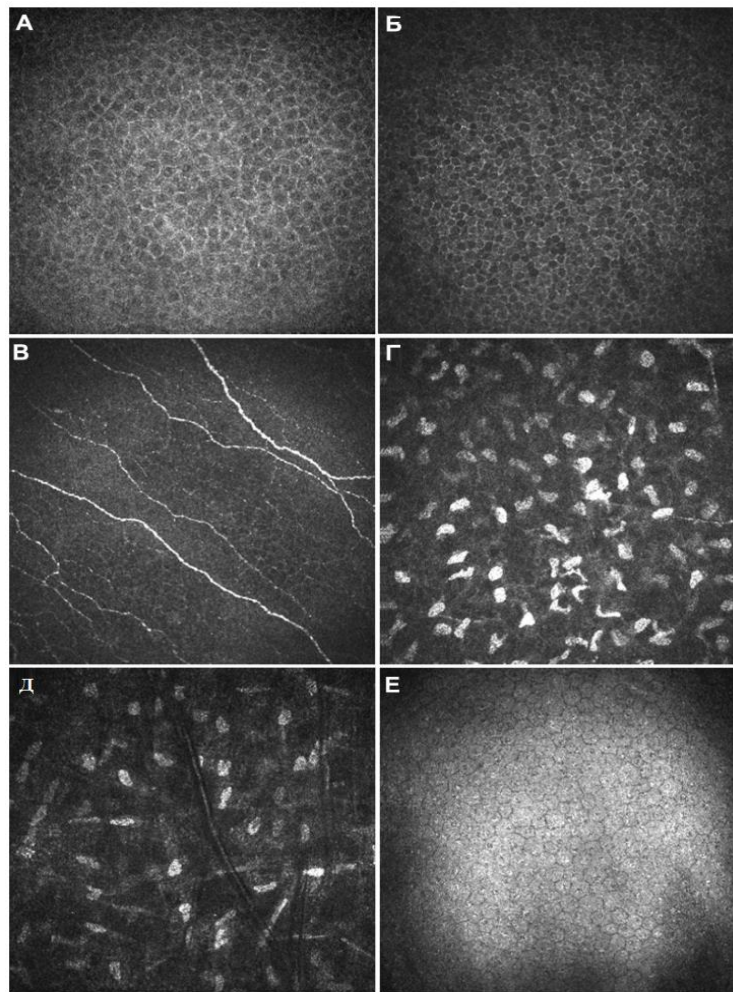


Рисунок 2 – Микрофотографии конфокальной микроскопии роговицы.

Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя). Норма: (А) — клетки эпителия; Б —

базальные клетки эпителия; В — суббазальное нервное сплетение; Г, Д — строма роговицы; Е — эндотелий [113]

В настоящее время данные относительно оптимального метода захвата и анализа изображений КМР для оценки влияния ДДН на морфологию роговичных нервов ограничены [67]. В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность нервных волокон роговицы и их ветвей (на см^2), а также длина роговичных нервов. Кроме того, некоторые авторы выделяют толщину основного нервного волокна, его ориентацию, ветвление. В нормальной роговице можно увидеть длинные, параллельно идущие тяжи или пучки нервов, ход которых прослеживается на всем протяжении поля зрения [107]. Пример подобного суббазального нервного сплетения роговицы приведен на рисунке 3.

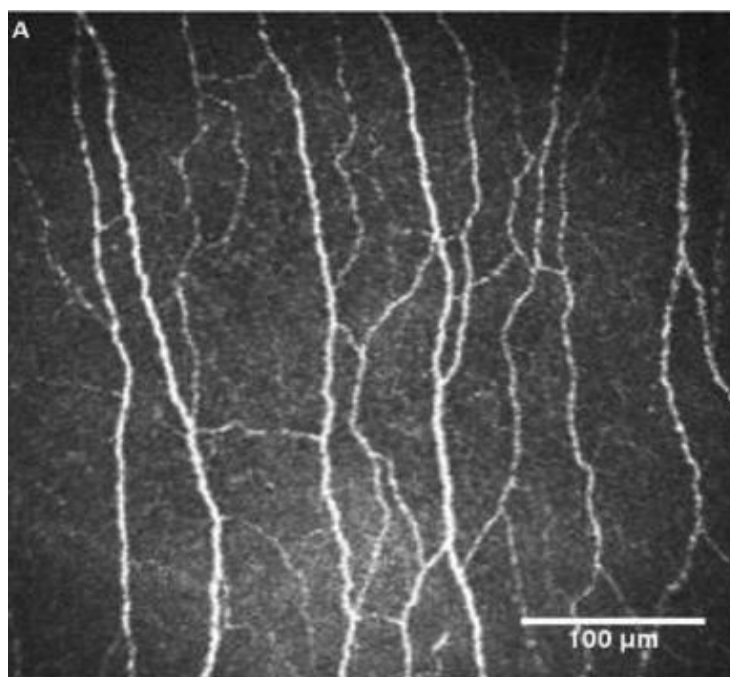


Рисунок 3 – Суббазальное нервное сплетение роговицы, норма.

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя) [96]

Кроме того, выделяют еще один параметр повреждения нервных волокон — их извитость (или коэффициент извитости), которая прогрессивно нарастает с увеличением тяжести ДДН, однако корреляция этого параметра с возрастом, длительностью и степенью компенсации СД в настоящее время сомнительна и требует дальнейшего исследования [19, 88].

В последние годы стали выделять новый параметр – длину нижнего оборота, который определяется как длина нервов на нижнем обороте суббазального нервного сплетения роговицы, анатомически отличной области, где нервы расположены в виде узора, подобного завитку/петле [46]. Пример изображения подобной петли роговичных нервов приведен на рисунке 4.

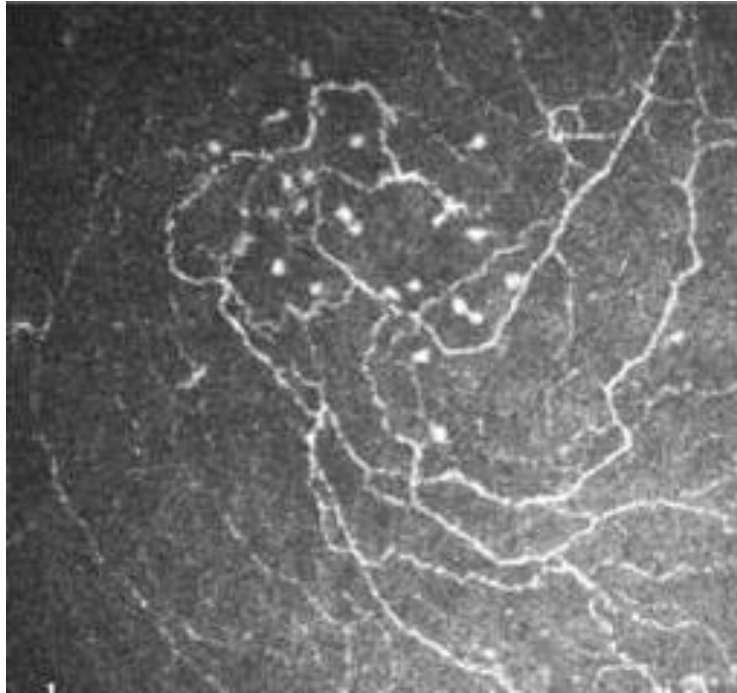


Рисунок 4 – Нижний оборот суббазального нервного сплетения роговицы.

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя) [46]

В 2002 г. на базе Манчестерского университета и медицинского центра Weill Cornell (Катар) во главе с профессором Раязом А. Маликом была основана группа ранней оценки нейропатии (The Early Neuropathy Assessment (ENA) Group), а в 2003 г. данной группой опубликовала первая работа, в которой была проведена количественная оценка патологии нервов роговицы и показано прогрессирующее снижение количества, длины нервных волокон роговицы и плотности их ветвей у пациентов с ДДН [51]. Кроме того, этой же группой было разработано программное обеспечение CCMmetrics Image Analysis Tools для автоматизированного анализа изображений, доступное в настоящее время для использования в исследовательских целях на сайте Манчестерского института

[41]. Программа позволяет вручную отслеживать ход нервных волокон роговицы и автоматически определять их количество, а также оценить извитость нервов на изображениях, полученных с помощью КМР [35]. Данная методика была неоднократно проверена [130, 118, 119] и выведены нормативные значения показателей роговичных нервов [106].

В 2016 году был опубликован мета-анализ, включавший в себя 13 исследований, в которых приняли участие 1680 человек [47]. Объединенные результаты показали, что плотность нервных волокон роговицы, плотность ветвей нервов и длина нервных волокон были значительно снижены ($p < 0,00001$) у пациентов с ДДН по сравнению со здоровыми испытуемыми (группа контроля) и по сравнению с пациентами с СД, но без ДДН, однако значительных различий в коэффициенте извитости нервных волокон роговицы между пациентами с диабетом с ДДН и здоровыми лицами или пациентами с СД и без ДДН обнаружено не было ($p = 0,80$ и $p = 0,61$ соответственно). Таким образом, можно говорить о весомой ценности КМР в диагностике ДДН. Это подтверждается и в исследовании 2017 г., где результаты КМР коррелировали с показателями количественного сенсорного тестирования, скоростью проведения нервного импульса по малоберцовому нерву и плотностью внутриэпидермальных нервных волокон, определяемых при биопсии кожи [68].

В связи с актуальностью проблемы поиска доклинических методов диагностики ДДН в последние годы было проведено множество исследований по КМР у пациентов с СД. В одной из работ было указано, что у пациента с дистрофией роговицы, возникшей на фоне нарушения ее иннервации по причине наследственной сенсомоторной ДДН, биопсия икроножного нерва показала повреждение малых немиелинизированных волокон. Это подтверждает связь между типом нервных волокон и степенью их повреждения в периферических нервах и роговице [19]. Также в исследовании, проводившемся исследовательской группой из Университета Хельсинки и Амстердама, показана возможность раннего выявления ДДН у пациентов с СД 1 типа с помощью КМР по таким признакам, как снижение плотности нервных волокон, предшествовавшее

снижению чувствительности роговицы, истончение не только собственно нервных волокон, но и уменьшение толщины всего суббазального нервного сплетения. В свою очередь, сокращение нейротрофических стимулов при тяжелой ДДН может вызвать истончение поверхностного эпителия, что нередко приводит к возникновению рецидивирующих эрозий роговицы [123]. Аналогичное независимое исследование, выполненное под руководством профессора Университета и Центра эндокринологии в Манчестере R. A. Malik, выявило прямую взаимосвязь структурных изменений роговичных нервов и тяжести клинических проявлений периферической ДН. По результатам исследования было выявлено уменьшение всех исследуемых параметров по сравнению с контрольной группой. Причем чем тяжелее была ДДН, тем наблюдался более выраженный дефицит количества, толщины, длины, извитости, плотности роговичных нервов. Нельзя не обратить внимание на чувствительность КМР, то есть возможность обнаружения повреждения нервов субэпителиального сплетения роговицы раньше, чем развивались тяжелые и необратимые симптомы ДДН [53].

Аналогичные данные получены при проведении в 2022 г. мета-анализа, включившего результаты 38 публикаций, который показал снижение вышеуказанных параметров роговичных нервов у пациентов с ДДН по сравнению со здоровыми лицами и пациентами без ДДН. Кроме того, отмечено ухудшение морфологической картины нервов роговицы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, недавно диагностированным СД 2 типа и у детей с СД 1 типа, что позволяет предположить возможность использования КМР для выявления ДДН на субклинических стадиях. Обращает на себя внимание и корреляция между выраженностью повреждения нервов роговицы с тяжестью ДДН, что говорит о чувствительности и специфичности КМР в отношении диагностики ДДН [49].

Также опубликована работа, в которой сравнивалась эффективность биопсии кожи и КМР не только в выявлении, но и в оценке прогрессирования ДДН [136]. В ходе исследования было показано, что при выполнении биопсии кожи выявлялись такие изменения, как уменьшение плотности внутрикожных

нервных волокон, плотности и длины их ветвей, усугубляющиеся с увеличением тяжести ДДН. Результаты КМР показали аналогичные изменения. Учитывая вышеописанное, можно заключить, что оба метода позволяют с точностью оценивать повреждение малых нервных волокон у пациентов с СД, однако неоспоримыми преимуществами КМР являются ее неинвазивность, быстрота и простота выполнения [136]. Еще одним немаловажным параметром данного исследования является возможность его неоднократного повторения, что крайне необходимо не только при проведении научных исследований, но и в клинической практике для оценки динамики морфологических изменений на фоне проводимой терапии [120].

Одно из недавних исследований показало, что КМР выявляет потерю роговичных нервов как в центральной части роговицы, так и на периферии, и имеет сопоставимую чувствительность и специфичность с количественным сенсорным тестированием, оценкой нервной проводимости при диагностике диабетической нейропатии у пациентов с СД 1 типа. При оценке плотности волокон суббазального нервного сплетения роговицы у данной группы пациентов чувствительность метода составила 58%, специфичность – 83%; при оценке ветвления роговичных нервов чувствительность составила 69%, специфичность – 65%; чувствительность для оценки длины роговичных нервов составила 64 %, а специфичность – 67%. В то же время средняя длина нервных волокон была сопоставима по чувствительности и специфичности (71 % и 66% соответственно) [43]. Кроме того, учитывая, что ДДН – это чаще всего дистальная аксонопатия, выдвинуто предположение, что нервы на периферии роговицы будут поражены раньше, чем в центральных отделах роговицы [54]. Однако Pritchard и соавт. сообщают о сопоставимой диагностической пользе для длины роговичных нервов в центральных и периферических отделах роговицы [146]. Чувствительность и специфичность для длины роговичных нервов на периферии оказались 70% и 65%, соответственно [43]. В целом, оптимальной для диагностики ДДН при проведении КМР считается длина нервного волокна роговицы [110].

В последние годы появились указания на возможность использования КМР не только для максимально ранней диагностики, но и для оценки состояния нервных волокон в динамике: в одном из исследований было показано, что уменьшение длины нервных волокон роговицы позволяет прогнозировать развитие ДДН и выявлять группы риска развития ДДН, а также по данным КМР можно проследить регенерацию роговичного нерва через 6 месяцев после трансплантации поджелудочной железы и почки при СД 1 типа, при этом положительная динамика показателей количественного сенсорного тестирования, нейропатических симптомов и нервной проводимости прослеживалась лишь через 24–36 месяцев. Помимо этого, при нарастании гликированного гемоглобина была отмечена более выраженная отрицательная динамика показателей КМР по сравнению со степенью поражения внутриэпидермальных нервных волокон и крупных нервных волокон (снижения порогов восприятия вибрации, холода, снижение скорости проведения нервного импульса по икроножным и малоберцовым нервам). Таким образом, авторы полагают, что КМР – это быстрый неинвазивный тест для выявления прогрессирования ДДН, который может иметь бóльшую ценность, чем исследования симптомов ДДН, количественное сенсорное тестирование и исследование нервной проводимости при наблюдении в динамике [50].

Следует отметить, что существуют и ограничения применения КМР, одним из которых является необходимость специального высокотехнологичного оборудования, навыки работы на конфокальном микроскопе с роговичным модулем, а также небольшое поле зрения (40×40) и малый формат изображений. Некоторые авторы предлагают различные методы форматирования изображений с широким полем для создания карт суббазального нервного сплетения с использованием автоматических алгоритмов построения мозаики из получаемых полей зрения, однако доступность таких технологий также затруднена их стоимостью [67, 71].

Ранняя диагностика необходима в случае не только периферической ДН, но и автономной. Тщательный физикальный осмотр пациентов, а также тщательный

сбор жалоб лежат в основе успешной диагностики автономной ДН. Актуальность своевременного выявления признаков нарушения автономной регуляции подчеркивает тот факт, что улучшение метаболического контроля позволяет замедлить прогрессирование заболевания и даже привести к регрессу его симптомов [132, 147]. Наиболее опасной формой автономной ДН, которой уделяется максимальное внимание, является кардиоваскулярная (КАН). С момента появления первых клинических признаков нарушения автономной иннервации сердца у пациентов с СД ожидаемая смертность в течение 5–6 лет может достигать 56% [82]. Кроме того, диагностику затрудняет отсутствие клинических проявлений данной формы ДН на ранних стадиях. В настоящее время в основе диагностики лежат функциональные нагрузочные пробы [132, 61]. Однако отсутствие четкого алгоритма интерпретации этой совокупности функциональных тестов, невозможность однозначной оценки результатов некоторых из них (вследствие их полиэтиологичности) лишают эти рекомендации определенности [9].

В последние годы отмечается интерес к применению КМР для диагностики повреждения малых нервных волокон у пациентов с автономной ДН [95]. Так, опубликованы данные о выявлении значительного снижения плотности роговичных нервов, а также увеличения извилистости нервных волокон роговицы у пациентов с автономной ДН. Кроме того, выявлена корреляция тяжести автономной ДН с повреждением нервов роговицы ($p < 0,001$) [72]. Также группой исследователей под руководством R. A. Malik было показано, что повреждение роговичных нервов может наблюдаться на субклинических стадиях автономной ДН, что говорит о КМР как о высокочувствительном и специфическом методе диагностики автономной ДН. Эти данные подтверждаются в исследованиях нервов роговицы у пациентов с кардиоваскулярной автономной ДН у пациентов с СД 1-го типа [48, 92]. Также выявлена взаимосвязь состояния нервов роговицы с судомоторной функцией у пациентов, страдающих СД 2-го типа [56].

Практический и научный интерес представляет применение КМР для контроля за состоянием роговичных нервов в ответ на ту или иную терапию. В

частности, опубликованы данные о положительной динамике количества нервных волокон на фоне строгого контроля гликемии в течение 24 мес. и в течение 6 мес. после трансплантации поджелудочной железы у пациентов с СД тип 1, что позволяет говорить о возможности использования КМР для оценки эффективности различных методов лечения ДДН в клинических исследованиях, так как КМР является методом быстрым, неинвазивным, легко повторяющимся и позволяющим получить точную количественную оценку нервных волокон [99]. Вместе с тем до настоящего времени не опубликовано исследований патогенетического (в частности, метаболического) воздействия на нейрональную функцию, которые в качестве контроля использовали бы КМР.

Подводя итог, можно заключить, что применение КМР для диагностики ДДН может уменьшить необходимость в использовании более инвазивных, дорогостоящих и трудоемких тестов. Несмотря на продолжающийся и сегодня поиск новых маркеров поражения роговицы с расширением диагностических возможностей КМР, исследования нервов роговицы уже внесли значительный вклад в развитие здравоохранения, приближая нас к полному пониманию структуры роговицы, ее патологических состояний и послеоперационных изменений. КМР стала еще одним шагом к детализации, точности обследования, обладающего высокой чувствительностью и легко повторяющегося для оценки изменений в динамике [25, 52].

1.3 Лечение дистальной диабетической нейропатии

Анализ опубликованных исследований показывает, что терапия антиоксидантами [74], фибратами [74, 83], гиполипидемическими препаратами [117, 38], ингибиторами альдозоредуктазы [117], аналогами ГАМК [84], агонистами клеточного метаболизма и сосудорасширяющими средствами имеет ограниченную эффективность при лечении ДДН, связанной с СД 1 типа [81].

Основным методом профилактики и лечения осложнений СД, в том числе и ДДН, является компенсация СД. Исследование DCCT показало положительную

динамику неврологического статуса на фоне стабильного гликемического контроля, а на этапе продолжения наблюдения пациентов, участвовавших в этом исследовании, продемонстрировано, что предшествующий продолжительный адекватный гликемический контроль достоверно улучшал отдаленный прогноз, существенно замедляя и предупреждая развитие полинейропатии и других поздних осложнений СД [109]. Стоит обратить внимание, что не только достижение целевого уровня гликированного гемоглобина, но и снижение вариабельности гликемии по данным непрерывного суточного мониторингирования глюкозы крови имеет профилактическое и лечебное значение, т. к. именно вариабельность гликемии непосредственно коррелирует с оксидативным стрессом и является предиктором осложнений СД [65]. По последним данным, компенсация СД снижает частоту возникновения ДН почти на 78% у пациентов с СД 1 типа, однако у пациентов с СД 2 типа эти цифры значительно меньше — 9%. Различие между СД 1 типа и 2 типа и подчеркивается тем фактом, что у многих пациентов с СД 2 типа ДДН развивается, несмотря на адекватный контроль гликемии. Кроме того, множественные сопутствующие заболевания, гипогликемии, наличие ожирения могут пагубно влиять на нервные волокна наравне с гипергликемией, что может способствовать получению противоречивых результатов. Несмотря на это, Американская диабетологическая ассоциация настоятельно рекомендует достижение оптимального контроля уровня глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа, а также коррекцию образа жизни не только у лиц, уже страдающих СД, но и при наличии предиабета или метаболического синдрома (класс доказательности В), а также компенсацию и профилактику коморбидной патологии [64]. Еще одним немаловажным аспектом профилактики и лечения осложнений ДДН является подиатрический уход, включающий в себя не только ежедневный осмотр пациентом своих стоп на наличие сухости кожных покровов, трещин, натоптышей, ранних признаков инфекции между пальцами ног и вокруг ногтей, но также и специальные лечебные мероприятия по поддержанию оптимального состояния ногтей и кожи стоп. Кроме того, необходим регулярный (минимум 1 раз в год) врачебный осмотр с обучением пациентов правильному

уходу за ногами, включая выбор обуви, уход за кожей и ногтями. Подобные меры обязательны для пациентов с сенсорным дефицитом [65].

Модификация образа жизни также представляется необходимым компонентом лечения ДДН. Существует доказательства улучшения не только нейропатических симптомов, но и увеличения плотности интраэпидермальных нервных волокон (определяемых при биопсии кожи) на фоне диеты у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [30]. Аналогичные улучшения наблюдались и у пациентов с ДДН, соблюдавших 10-недельные программы упражнений, состоящих из умеренно интенсивных аэробных тренировок и тренировок с утяжелениями [30, 139].

В повседневной клинической практике адекватная и продолжительная компенсация углеводного обмена достигается у относительно небольшого числа пациентов, что способствует поиску фармакологической коррекции различных звеньев патогенеза ДДН и нередко эмпирического назначения лекарственных препаратов, влияющих на патологические процессы, лежащие в основе развития ДДН. В частности, данное утверждение касается болевой формы ДДН. В настоящее время нет убедительных доказательств корреляции между возникновением нейропатической боли и степенью гликемического контроля или изменениями образа жизни, поэтому медикаментозная симптоматическая обезболивающая терапия является средством выбора [61]. Препаратами первой линии для купирования нейропатической боли являются прегабалин и дулоксетин (класс доказательности А) [64, 61]. У пациентов с отягощенным социально-экономическим анамнезом, риском межлекарственного взаимодействия или значимой сопутствующей патологии, исключающей прием вышеуказанных препаратов, на старте терапии может использоваться габапентин (класс доказательности В). Трициклические антидепрессанты также могут рассматриваться в качестве средств борьбы с нейропатической болью (класс доказательности В). Применение опиоидных анальгетиков, включая тапентадол или трамадол, нежелательно в качестве препаратов первой и второй линии для

лечения болевой формы ДДН в связи с рисками развития зависимости (класс доказательности E) [64].

Одним из компонентов в лечении ДДН может быть терапия препаратами альфа-липоевой кислоты (АЛК). АЛК, являясь липофильным антиоксидантом, ослабляет влияние одного из основных звеньев патогенеза – оксидативного стресса и способствует профилактике развития нейропатии и улучшению вызванных диабетом нейрососудистых и метаболических нарушений [37].

Фармакодинамические исследования показали, что АЛК благоприятно влияет на сосудистые поражения при ДДН, такие как нарушенная микроциркуляция, высокие показатели окислительного стресса и повышенный уровень маркеров дисфункции сосудов, в частности, тромбомодулин, ядерный фактор-каппа и альбуминурию [136, 23].

В настоящее время основными исследованиями эффективности АЛК как препарата для лечения ДДН являются такие клинические исследования, как Альфа-липоевая кислота при диабетической нейропатии (ALADIN I–III - Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), Немецкое исследование о влиянии АЛК на симптомы автономной ДН (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie – DEKAN), исследование об эффективности пероральных форм АЛК (Oral Pilot – ORPIL), изучение динамики симптомов ДДН на фоне терапии АЛК (Symptomatic Diabetic Neuropathy – SYDNEY I–II), неврологическая оценка эффективности применения АЛК при нейропатии (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy – NATHAN) [151].

В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании ALADIN, результаты которого были опубликованы в 1995 г., выполненном на 328 больных СД 2-го типа с симптомами ДДН, было отмечено снижение интенсивности и частоты нейропатических симптомов по диагностической шкале общей симптоматики (Total Symptom Score – TSS) после завершения курса терапии препаратом АЛК в дозе 600 мг/сут по сравнению с группой плацебо. Повышение дозы до 1200 мг/сут было ассоциировано с более высоким риском развития побочных эффектов, тогда как доза 100 мг показала эффективность на уровне

плацебо. Кроме того, отмечено, что АЛК — это вещество с критичной и низкой биодоступностью (примерно 20–30% для обычных форм препаратов АЛК) [143]. Еще одним исследованием является DEKAN, в котором проводилась оценка эффективности 4-месячного курса перорального приема 800 мг/сут АЛК на кардиоваскулярную автономную ДН. В ходе исследования было показано улучшение показателей вариабельности сердечного ритма в группе приема активного препарата по сравнению с группой плацебо, кроме того, не было отмечено различий между группами в отношении частоты развития побочных эффектов [75]. Несмотря на оптимистичные показатели, стоит отметить, что в исследовании принимали участие лишь 73 пациента, что является достаточно малой статистической выборкой и экстраполяция результатов данного исследования на более широкую массу пациентов дискуссионна.

Пероральные формы АЛК также использовались в исследовании ORPIL, где было показано улучшение показателей по шкале TSS без значимого различия частоты возникновения побочных эффектов по сравнению с группой контроля [102]. По данным результатов исследований SYDNEY I и II показано, что терапия АЛК в течение 5 дней в неделю значительно улучшает симптомы ДДН (оценка по шкале TSS) по сравнению с группой плацебо [108].

Многоцентровое рандомизированное параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое двухгрупповое исследование NATHAN с распределением 1:1 изучило эффективность и безопасность терапии АЛК в течение 4 лет у 460 пациентов с легкой и умеренной ДДН. Первичный анализ не показал существенной разницы в динамике проводимости нервов между группой, получавшей препараты АЛК, и группой плацебо ($p = 0,105$). Такие результаты в первую очередь объясняются отсутствием нарастания нервного дефицита в группе, получавшей плацебо (то есть косвенно свидетельствуют о слишком малом периоде наблюдения). Лучший результат в виде улучшения симптомов и предотвращения прогрессирования ДДН после 4-летнего лечения АЛК ($p < 0,05$) наблюдался у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и артериальным давлением, а также у пациентов, получавших параллельно терапию

препаратами групп ингибиторов АПФ. Это в очередной раз подтверждает необходимость не только строгого гликемического контроля, но и компенсации сопутствующих заболеваний, а также контроля массы тела [115]. В 2004 г. на основе вышеуказанных исследований был проведен мета-анализ, показавший, что лечение АЛК (600 мг/сут в течение 3 нед.) безопасно и может улучшать как активные проявления нейропатии, так и нейропатический дефицит у пациентов с ДДН [145].

Аналогичные результаты были получены в мета-анализе 2012 г., включившим в себя пятнадцать рандомизированных контролируемых исследований. Терапия АЛК в дозе 300–600 мг внутривенно в сутки в течение 2–4 недель улучшила электрофизиологические показатели нервных волокон. Средневзвешенные различия скоростей проведения по нервам (95% доверительный интервал) составили 4,63 м/с (3,58 – 5,67), значения средней скорости проведения по двигательным нервам – 3,17 м/с (1,75 – 4,59) и 4,25 м/с (2,78 – 5,72) по чувствительным нервным волокнам. Кроме того, в период лечения не наблюдалось серьезных нежелательных явлений. Тем не менее в обсуждении результатов мета-анализа обращено внимание на наличие методологических погрешностей некоторых исследований, включенных в мета-анализ, которые могли повлиять на убедительность полученных данных [141].

Крупный мета-анализ, посвященный оценке безопасности терапии препаратами АЛК, объединил данные 71 клинического исследования. Авторами были рассмотрены такие нежелательные явления (НЯ), как гипогликемии, желудочно-кишечные, неврологические и мышечные НЯ, психические расстройства, НЯ со стороны кожи и сердечно-сосудистой системы. Также были оценены частота госпитализаций и летальные риски. Мета-анализ не выявил повышения рисков каких-либо НЯ, возникающих при терапии препаратами АЛК. Вместе с тем отмечено, что статистически значимая разница эффектов АЛК в сравнении с плацебо не была достигнута даже при дополнительном анализе групп с никотиновой зависимостью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, неврологическими расстройствами, ревматическими заболеваниями, почечной

недостаточностью. В большинстве исследований, включенных в мета-анализ, сообщается о кумулятивной частоте НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы без учета конкретных типов НЯ. Также обращает на себя внимание трудность идентификации НЯ, когда они были представлены обострениями основного заболевания, для которого тестировалась АЛК (например, судороги ног у пациентов с ДДН). Более того, в клинических испытаниях, проверяющих различные схемы приема АЛК, часто сообщалось о кумулятивном характере НЯ при приеме АЛК по сравнению с плацебо. По совокупности данных авторы склоняются в поддержку долгосрочной безопасности использования АЛК, однако отмечают необходимость дополнительных исследований спорадически возникающих НЯ [124].

Несмотря на то, что препараты АЛК *in vitro* являются мощными антиоксидантами, нивелируют свободные радикалы и являются одним из вариантов патогенетического лечения, прерывая цепь развития оксидативного стресса, на практике сохраняются вопросы о клинической эффективности данного лечения и дальнейшие исследования, и поиск действенных стратегий терапии ДДН представляются крайне необходимыми.

Учитывая социально-экономическую значимость доклинической диагностики, профилактики и лечения ДДН, в настоящее время продолжается поиск методик оценки малых нервных волокон, так как именно они в первую очередь подвергаются патологическому воздействию хронической гипергликемии. Таким исследованием может стать КМР как средство визуализации нервов суббазального нервного сплетения роговицы (малых нервных волокон), а возможность неоднократного повторения данного исследования позволяет отслеживать в динамике структурные изменения роговичных нервов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

2.1 Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В группу исследуемых были включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа и ДДН.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие сахарного диабета 1 типа.
2. Возраст от 18 до 45 лет.
3. Длительность СД 1 типа до 10 лет.
4. Гликированный гемоглобин <10%.
5. Наличие клинических и/или электрофизиологических признаков безболевого ДДН.

Критерии невключения/исключения из исследования:

1. Сахарный диабет 2 типа и прочие эндокринопатии.
2. Автономная диабетическая нейропатия.
3. Наличие нейропатии недиабетического генеза (алкогольная, гипотиреоидная, токсическая, посттравматическая).
4. Заместительная почечная терапия.
5. Наличие дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, системных заболеваний соединительной ткани.
6. Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии или изменение гипотензивной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование.

7. Наличие гиперхолестеринемии, в том числе не контролируемой статинами, или изменение терапии статинами в течение 3 месяцев до включения в исследование.
8. Наличие варикозной болезни вен нижних конечностей.
9. Наличие анемии любого генеза, в том числе В12-дефицитной анемии (снижение гемоглобина ниже референсных значений любой этиологии).
10. Нарушение функции щитовидной железы.
11. Наличие в анамнезе лазерной коррекции зрения, любых оперативных вмешательств на роговице, ее травматических повреждений, эрозий и изъязвлений, а также инфекционных поражений роговицы.
12. Наличие кератоконуса, кератоглобуса.
13. 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 пациента в исследование).
14. Отзыв информированного согласия.
15. Развитие нежелательных явлений, требующих отмены препаратов альфа-липоевой кислоты.

Указанные критерии невключения/исключения позволяют с высокой вероятностью говорить именно о диабетическом генезе нейропатии.

Контрольная группа была представлена здоровыми людьми, отобранными из учащихся и сотрудников НМИЦ им. В. А. Алмазова.

2.2 Методология и методы исследования

Первостепенно все участники исследования были информированы о целях, правилах и особенностях проведения данного исследования, были подробно ознакомлены с процедурами исследования и возможной пользой, риском и неудобствами, связанными с участием в исследовании. Все участники получили

исчерпывающие ответы на интересующие их вопросы, после чего подписали добровольное информированное согласие.

2.2.1 Оценка жалоб и данных анамнеза

На первом этапе исследования проводился сбор жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания пациента, а также оценка предыдущей медицинской документации и результатов предыдущих обследований, предоставленных пациентами и испытуемыми из группы контроля.

Для объективизации жалоб и оценки выраженности проявлений ДДН всем участникам исследования предлагалось заполнить опросник (NTSS-9) – стандартизированную шкалу общей оценки симптомов нейропатии за прошедшие 24 часа (см. приложение 1), рекомендованную как алгоритмами специализированной помощи больным СД министерства здравоохранения РФ, Российским межрегиональным обществом по изучению боли [21], так и Американской диабетической ассоциацией (ADA). Пациентам было предложено ответить на представленные вопросы о беспокоящих их нейропатических симптомах (стреляющие боли, жжение, ноющие боли, аллодиния, статическая гипералгезия, покалывание, онемение, зябкость, крампи) за прошедшие 24 часа. В зависимости от выраженности и частоты симптомов присваивались следующие баллы: симптом отсутствует – 0 баллов, слабо выражен – 1 балл, умеренно – 2 балла, сильно – 3 балла, часто – 0,33 балла, постоянно – 0,66 баллов – с последующим подсчетом суммы полученных баллов.

При сборе анамнеза жизни обращалось внимание на наличие вредных привычек, профессиональных вредностей, привычных интоксикаций, наличия в анамнезе травм, оперативных вмешательств, а также наличие сопутствующей патологии и ее терапии. Критериев исключения выявлено не было.

Также подробно производился сбор анамнеза заболевания у пациентов с СД 1 типа и ДДН: дебют, характер течения, проводимая терапия, ее эффективность,

наличие в анамнезе острых и текущих хронических осложнений основного заболевания.

2.2.2 Осмотр пациентов

Физикальное обследование пациента включало оценку общего состояния, телосложения пациента, термометрию. Рост пациентов оценивали в сантиметрах, масса тела – в килограммах, на основании полученных данных определяли индекс массы тела (ИМТ) по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах. Осматривали видимые слизистые и кожные покровы, в том числе на наличие сосудистых «звездочек», варикозного расширения вен на нижних конечностях, наличия отеков на ногах, лице, веках, животе, пояснице. Проводили оценку развития костно-мышечной системы, пальпацию лимфатических узлов, перкуссию, аускультацию сердца; оценку пульса, измерение артериального давления (в покое после 10 минут отдыха) в положении лежа и стоя, перкуссию, аускультацию легких, поверхностную и глубокую пальпацию живота, пальпацию щитовидной железы.

Неврологический осмотр включал оценку коленных (сидя в положении нога на ногу) и ахилловых (в положении лежа на животе) рефлексов с помощью неврологического молоточка, оценку температурной чувствительности при помощи прибора Tip-Therm на тыле большого пальца, тыльной поверхности стопы, внутренней лодыжке, внутренней поверхности голени и колена. Определение вибрационной чувствительности проводили с помощью 128-Гц градуированного камертона Riedel-Seiffer на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы и внутренней лодыжке. Болевая чувствительность оценивали посредством неврологической иглы на внутренней и тыльной поверхности стопы от дистальной фаланги I пальца стопы до колена с определением уровня, на котором пациент начинал ощущать боль.

Для определения тактильной чувствительности на плантарной поверхности стопы (дистальная фаланга I пальца, в проекции I и IV плюснефаланговых

суставов), тыльной поверхности пальцев нижних конечностей и стоп, в области внутренних лодыжек и голеней, коленей применялся 10-граммовый монофиламент Semmes-Weinstein. Выраженность нарушений каждого из выше указанных тестов оценивали по стандартизированной шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS) [126], которая представлена в приложении 2. Согласно данной шкале рефлексов на обеих нижних конечностях присваивались следующие баллы: 0 – норма, 1 – снижен, 2 – отсутствует; в ходе исследования чувствительности в зависимости от уровня поражения присваиваются баллы: 0 – норма, 1 – нарушение до основания пальцев, 2 – нарушение до середины стопы, 3 – нарушение до лодыжек, 4 – нарушение до колена. Последним тестом является исследование вибрационной чувствительности, где 0 баллов – норма, 1 балл – отклонение от нормы. По результатам, полученным при суммировании всех баллов, можно говорить о выраженности ДДН: 0-4 – норма, 5-13 – умеренная нейропатия, 14-28 – выраженная нейропатия.

2.2.3 Лабораторные исследования

С целью уточнения наличия сопутствующих заболеваний, исключения недиабетических причин нейропатии пациентам с СД 1 типа было выполнено стандартное лабораторное обследование. Образцы крови забирались у пациентов натощак после 8–14 часов голодания. Кровь получали из срединной вены локтя с использованием вакуумных пробирок Vacuette. Клинический анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray dc-6200.

В биохимическом анализе крови оценивали глюкозу, калий, натрий, креатинин, АСТ, АЛТ, общий белок, общий билирубин. Перечисленные биохимические показатели крови, а также альбумин в суточной моче определяли с помощью фотометрической системы с ион-селективными электродами «Автоматический биохимический анализатор Cobas c311».

Гликированный гемоглобин (HbA1c) оценивался на анализаторе Bio-Rad D-10. Целевым уровнем HbA1c, согласно клиническим рекомендациям

Министерства здравоохранения Российской Федерации по сахарному диабету 1 типа у взрослых от 2019 г. для выбранной категории пациентов считалось значение HbA1c <7%, а целевыми значениями уровня глюкозы крови натощак <6,5–7,0 ммоль/л, через 2 часа после приемов пищи <8,0–9,0 ммоль/л.

Целевые значения показателей липидограммы определялись категорией сердечно-сосудистого риска: целевым уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) считались значения <2,5 ммоль/л для пациентов среднего риска сердечно-сосудистых событий, <1,8 ммоль/л для пациентов высокого риска и <1,4 ммоль/л для пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых событий согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по сахарному диабету 1 типа у взрослых от 2019 г. [15].

Всем пациентам с СД 1 типа был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ вычислялась с использованием электронного калькулятора расчета СКФ, представленного на сайте Национального института сахарного диабета, болезней органов пищеварения и почек США (NIDDK) [69] или с помощью валидизированной формулы CKD-EPI:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min креатинин сыворотки (мг/дл)/к или 1}]^{\alpha} \times [\text{max креатинин сыворотки (мг/дл)/к или 1}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1,159 \text{ (для представителей негроидной расы)} \quad (1)$$

где k – 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин;

α – (–0,329) для женщин и (–0,411) для мужчин;

креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) \times 88,4.

Тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ) оценивался на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e411 (нормальные значения: 0,4 – 4,0 мМЕ/л).

Помимо этого, пациентам с СД 1 типа была проведена оценка суточной микроальбуминурии. Исследование также выполнялось на «Автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c311».

2.2.4 Офтальмологическое обследование

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.

2.2.5 Конфокальная микроскопия роговицы

Всем пациентам была выполнена КМР обоих глаз. Исследование проводилось на ретинотомографе Heidelberg Retinal Tomograph II с роговичным модулем Rostock Cornea Module (Heidelberg, Germany).

Принимая во внимание контактность методики, исследование проводилось под местной анестезией (инстилляцией р-ра оксибупрокаина в нижний конъюнктивальный мешок по 1 капле в каждый глаз), а также с использованием кератопротектора (закладывание глазного геля декспантенол в нижний конъюнктивальный мешок по 1 капле в каждый глаз).

Контроль и мониторинг процесса получения изображения достигался с помощью контрольной камеры и ПЗС-камеры (прибор с зарядовой связью), входящих в состав роговичного модуля, а сохранение полученных изображений и передача их на компьютерный блок обеспечивались с помощью официального сертифицированного программного обеспечения Heidelberg Eye Explorer.

Суббазальное нервное сплетение визуализировалось в центральных отделах роговицы. С помощью КМР были получены двухмерные изображения слоев роговицы (поверхностный эпителий, роговичные нервы, строма роговицы, стромальное нервное сплетение, эндотелий) с разрешением 10 мкм и размером 101,6 мм на 101,6 мм (384×384 пикселей) с возможностью наблюдения каждого отдельного слоя *in vivo*, как показано ниже на рисунке 5.

После получения результатов КМР у каждого испытуемого были отобраны 6 изображений центральной части роговицы (по 3 изображения с каждого глаза).

Все параметры роговицы были количественно определены с использованием программного обеспечения CCMmetrics Image Analysis Tools.

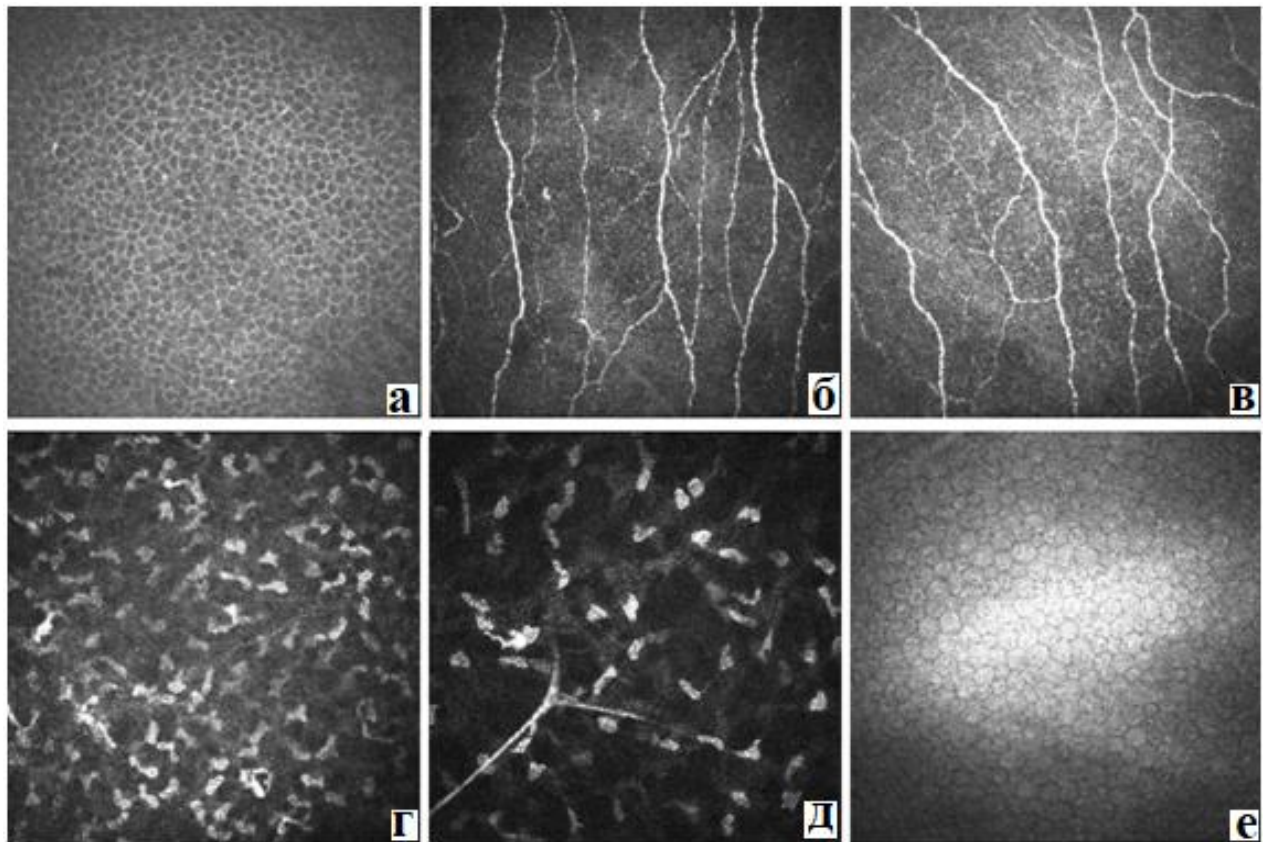


Рисунок 5 – Конфокальная микроскопия роговицы, послойное строение роговицы (норма).

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя). *а* – поверхностный эпителий роговицы, *б, в* – нервы суббазального нервного сплетения роговицы, *г* – строма роговицы, *д* – стромальное нервное сплетение, *е* – эндотелий

Были оценены следующие параметры:

1. Плотность основных нервных волокон (количество/мм²). Измерялся с помощью подсчета нервов вручную в выбранных изображениях.
2. Плотность ветвей (количество/мм²). Измерялся с помощью подсчета ветвей нервов вручную в выбранных изображениях.
3. Плотность нервных волокон роговицы – суммарное количество основных нервных стволов, так и их ветвей на мм².
4. Длина основных нервных волокон (мкм/мм²). Определялась с помощью программного обеспечения CCMmetrics Image Analysis Tools.

5. Коэффициент извитости нервных волокон. Определялся с помощью программного обеспечения CCMmetrics Image Analysis Tools.
6. Толщина главных нервных стволов. Данный параметр измерялся в микрометрах посредством линейки, прилагающейся к базовому программному обеспечению конфокального микроскопа.

Главные нервные стволы определялись как общее количество основных нервных стволов на одном изображении после анализа предшествующего и последующего изображения для подтверждения, что данные нервные стволы не являются ветвями более крупных нервных волокон (рисунок 6).

Отслеживание хода нервного волокна также производилось вручную в программе CCMmetrics Image Analysis Tools.

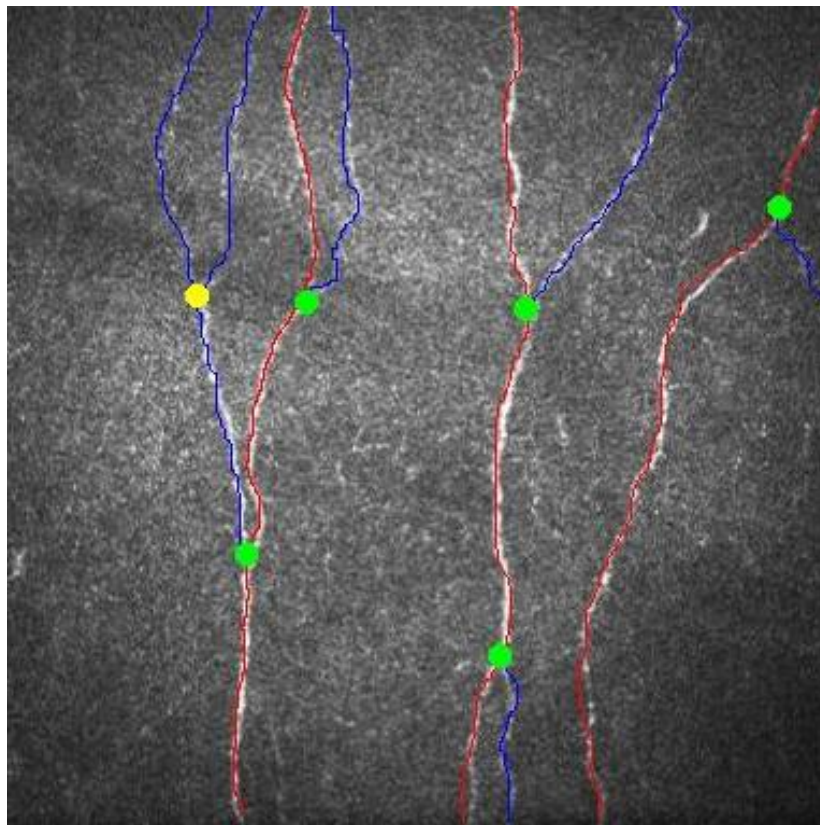


Рисунок 6 – Главные нервные стволы и их ветви.

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя). Красным цветом выделены основные нервные волокна. Синим цветом – ответвления от главных нервов. Зеленые метки – места ответвлений от основных нервов. Желтая метка – разветвление второго порядка

2.2.6 Электронейромиография

На базе НМИЦ им. В. А. Алмазова, а также СПб ГБУЗ ГКДЦ № 1 врачами-нейрофизиологами выполнялась ЭНМГ нижних конечностей, которая была выбрана в качестве метода контроля. Данное исследование было выполнено всем пациентам с СД 1 типа. ЭНМГ выполнялась на аппарате Viking Quest (Nicolett Biomedical) и с его помощью оценивалось состояние чувствительных и двигательных нервных волокон.

Исследование проводилось на фоне нормальных показателей артериального давления и целевых значений гликемии у пациентов, в утренние часы, в помещении с постоянной температурой $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Для оценки скорости распространения нервного импульса по двигательным волокнам проводилась стимуляция n.tibialis поверхностные накожные стимулирующие и регистрирующие электроды располагались на мышце, после чего производилась стимуляция выбранного нерва, вызывавшая М-ответ (потенциал, возникающий в мышце при электрическом раздражении двигательных волокон нерва). Стимуляция осуществлялась прямоугольными импульсами длительностью 0,1-0,3 мс. Сила тока зависела от уровня супрамаксимального раздражения (окончание прироста амплитуды М-ответа) – до 100 миллиампер. Стимуляция n. tibialis проводилась на уровне голеностопного сустава за медиальной лодыжкой, и посередине подколенной ямки с регистрацией импульсов с длинного сгибателя большого пальца стопы, что соответствует положениям Consensus Statement. Standardizing measures in Diabetic Neuropathy (1995).

С целью оценки функции нервных волокон также использовались амплитуда М-ответа.

Исследование выполнялось антидромным методом: при исследовании чисто чувствительного нерва стимуляция производилась проксимально в одной точке, а сенсорный ответ регистрируется с другой точки нерва (стимуляция на голени, регистрация показателей на уровне голеностопного сустава).

Аналогичные параметры оценивались для чувствительных нервных волокон также по антидромной методике (n. suralis).

Нормальными показателями скорости распространения возбуждения по нервному волокну принимались значения >40 м/с, а нормальные амплитудные показатели оценивались как нормальные при значениях $>3,0$ мВ.

2.3 Дизайн исследования

Данное исследование является проспективным, диагностическим и интервенционным. Было проведено обследование 193 пациентов с СД 1 типа, а также 42 здоровых человека в качестве группы контроля. Из пациентов с СД 1 типа были отобраны 77 (основная группа), удовлетворяющих критериям включения и невключения в исследование.

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 регрессировали 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%, проводился строгий контроль гликемии с коррекцией инсулинотерапии, углеводных коэффициентов, коэффициентов чувствительности к инсулину. Также, проводилось обучение пациентов расчету доз базисного и болюсного инсулинов, правилам профилактики и купирования гипогликемий, в том числе во время физических нагрузок, оценке гликемических индексов различных продуктов. Пациенты были обучены правилам хранения инсулина, технике инъекций инсулина, мерам профилактики развития липогипертрофий, липодистрофий. Скорость снижения гликированного гемоглобина составила в среднем 1% в течение 3 месяцев и зависела от исходных значений HbA1c: для пациентов в HbA1c 7-8% срок достижения целевых показателей гликемии колебался в пределах 3-4 месяцев, для пациентов с более высокими значениями HbA1c – данные сроки расширялись максимально доходя до 12 месяцев. После достижения целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c <7%) пациентам повторно были проведены КМР и ЭНМГ, после чего в течение 14 дней пациенты получали инфузионную терапию альфа-липоевой кислотой в дозе 600 мг/сут. с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата (суточная доза – 600 мг) в течение еще трех месяцев. После завершения курса лечения всем пациентам в третий раз были проведены 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 утеряна связь, в связи с чем повторные визиты выполнены не были. Кроме того, в ходе лечения 2 пациента (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.

Наглядно дизайн исследования представлен на рисунке 7.

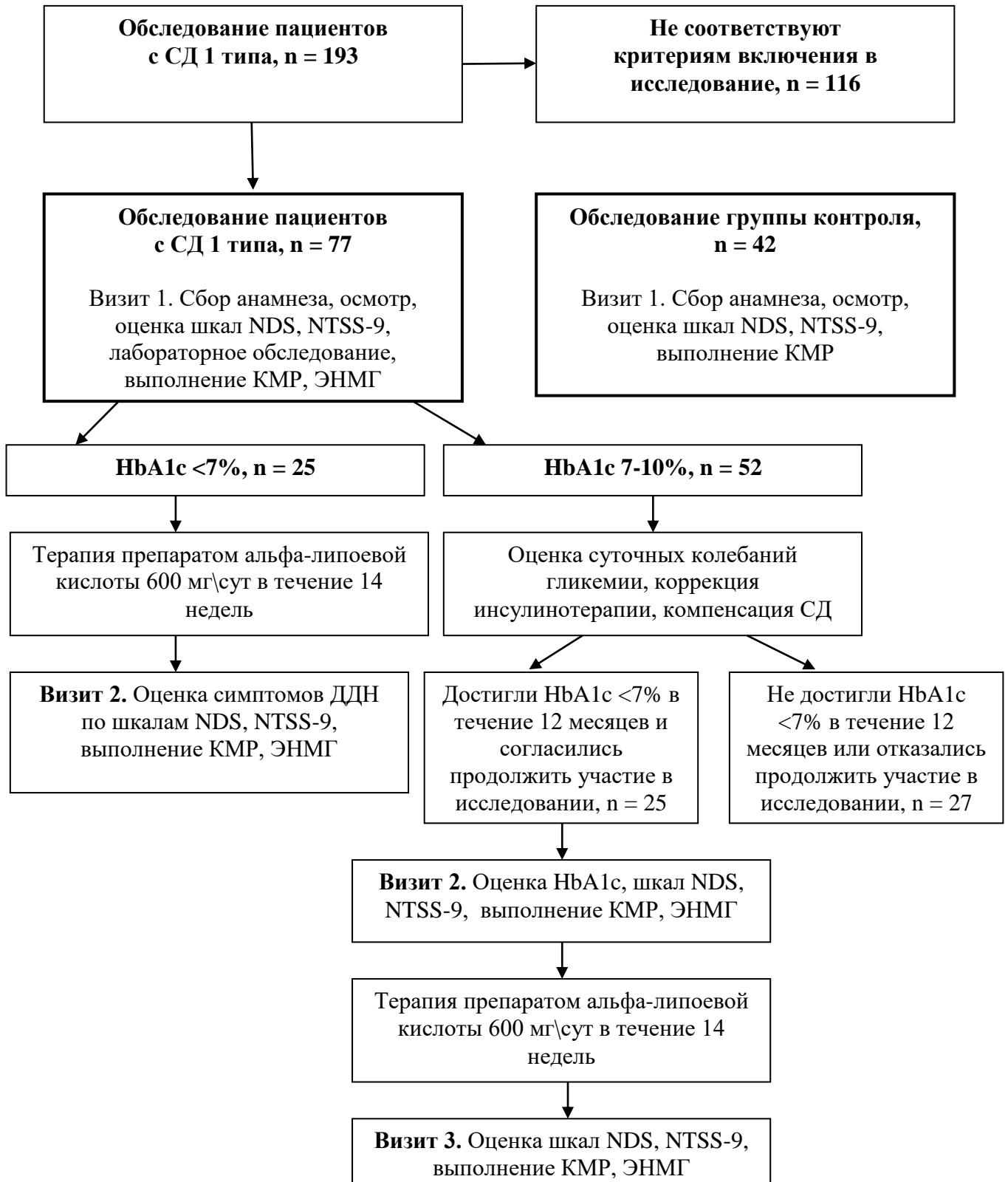


Рисунок 7 – Дизайн исследования.

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

2.4 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 r-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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика обследованных пациентов

На отделении эндокринологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова в период с 2015 по 2018 г было оценено 193 историй болезни пациентов с СД 1 типа и дистальной безболевой ДДН, из которых было отобрано 77 пациентов, соответствующих критериям включения в исследование.

Распределение испытуемых по полу и возрасту в основной и контрольной группах представлено в таблице 1.

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	48	33	p = 0,33
Мужчины	29	9	p = 0,24
Медиана возраста, лет, [25; 75]	32,3 [25,0; 43,0]	32,4 [22,0; 45,0]	p = 0,3
Медиана длительности СД 1 типа, лет, [25; 75]	8,5 [7,0; 10,0]	Не применимо	Не применимо

Из 77 пациентов, 62,3% были женского пола, 37,7% – мужского пола. Медиана возраста пациентов составила 29 [23,0; 44,0] лет. В группе контроля, представленной здоровыми людьми, женщины составили 78,6%, мужчины – 21,4%. Медиана возраста испытуемых из группы контроля составила 27 [21,0; 45,0] лет.

На момент включения в исследование средняя длительность СД 1 типа составила $8,6 \pm 1,4$ лет, медиана длительности СД 1 типа – 8,5 [7,0; 10,0] лет, а медиана HbA1c – 7,0% [6,8; 7,95]. Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми пациентами в отношении уровня глюкозы крови и инсулинотерапии, были лабильность гликемии в течение суток (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%), в 100% случаев гипогликемии носили симптомный характер, липогипертрофии в местах инъекций инсулина были выявлены у 34 пациентов (44,1%).

Всем пациентам с СД были оценены клинический, биохимический анализ крови, а также микроальбумин в суточной моче. Результаты ключевых исследований представлены в таблице 2.

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

Показатель	Me, [25; 75]
HbA1c, %	6,9 [6,8; 7,95]
<i>Клинический анализ крови</i>	-
Гемоглобин, г/л	135 [130; 152]
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,43; 4,92]
Гематокрит, %	40,3 [38,9; 46,0]
<i>Биохимический анализ крови</i>	-
Креатинин, мкмоль/л	78,5 [64,5; 85,0]
СКФ, мл/мин/1,73м 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]
<i>Суточная микроальбуминурия, мг/сут</i>	19,1 [5,0; 46,0]
Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) у всех обследованных пациентов была сохранна, и медиана данного показателя составила 97,5 [90,0; 105,0]

мл/мин/1,73м². Диабетическая нефропатия ХБП С2 выявлена у 10 пациентов (12,9%), а в 15,6% случаев (12 пациентов) была выявлена микроальбуминурия более 30 мг/сут.

У всех пациентов СД 1 типа была исключена анемия, гипотиреоз, а при оценке биохимического анализа крови клинически значимых отклонений выявлено не было.

У 9 пациентов (11,7%) имела место гипертоническая болезнь с удовлетворительным контролем артериального давления на фоне постоянной антигипертензивной терапии. 5 пациентов из них (55,5%) получали терапию препаратами группы ингибиторов АПФ, 4 пациента (44,4%) терапию препаратами группы блокаторов ангиотензиновых рецепторов II. Ни в одном из случаев коррекции антигипертензивной терапии не требовалось.

У включенных в исследование пациентов с СД 1 типа была оценена липидограмма. Для пациентов в возрасте до 35 лет, а также с учетом стажа СД тип 1 менее 10 лет, в условии отсутствия поражения органов-мишеней и без факторов сердечно-сосудистого риска был установлен целевой уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л. Таким образом, в данной возрастной группе все пациенты находились в целевом диапазоне показателей липидограммы. В возрастной группе 35 – 45 лет 4 пациента (5,2%) имели гипертоническую болезнь с наличием гипертрофии левого желудочка и гипертонической ангиопатией сетчатки. Эти пациенты были отнесены в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и получали терапию статинами на момент включения в исследование. Целевой уровень ЛПНП для таких пациентов был определен <1,8 ммоль/л. Согласно показателям липидограммы (Таблица 2), пациенты не нуждались в коррекции гиполипидемической терапии.

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 позволяющая включить пациента в исследование.

Все пациенты находились на инсулинотерапии в базис-болюсном режиме. 18 пациентов (23,4%) использовали помповую инсулинотерапию. 10 пациентов (12,9%) использовали систему непрерывного подкожного мониторингирования глюкозы для дополнительного контроля суточной вариабельности глюкозы, в том числе в связи с наличием феномена «утренней зари» (3 пациента – 3,9%).

3.2 Морфологические изменения суббазального нервного сплетения роговицы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и дистальной диабетической нейропатией

При выполнении КМР роговицы, как у пациентов с СД 1 типа, так и в группе контроля, различий по полу в морфологии суббазального нервного сплетения роговицы не получено ($p > 0,05$). В то же время выявлено уменьшение количества и плотности нервных волокон роговицы, а также нарастание их извитости нервов с возрастом ($p < 0,05$), однако 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. Подробные данные по корреляции структуры суббазального нервного сплетения с полом и возрастом представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа суббазального нервного сплетения роговицы с полом и возрастом у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и здоровых лиц

Параметр	Пол	Возраст
Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²	$r = - 0,12$ $p = 0,08$	$r = - 0,41$ $p = 0,01$
Плотность ветвей, количество/мм ²	$r = - 0,02$ $p = 0,09$	$r = - 0,12$ $p = 0,07$
Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²	$r = - 0,02$ $p = 0,12$	$r = - 0,26$ $p = 0,01$

Продолжение таблицы 3

Параметр	Пол	Возраст
Толщина основных нервных стволов, мкм	$r = -0,02$ $p = 0,27$	$r = -0,05$ $p = 0,33$
Длина нервных волокон, мкм/мм ²	$r = -0,1$ $p = 0,18$	$r = -0,02$ $p = 0,19$
Коэффициент извитости нервных волокон	$r = -0,07$ $p = 0,16$	$r = -0,08$ $p = 0,02$

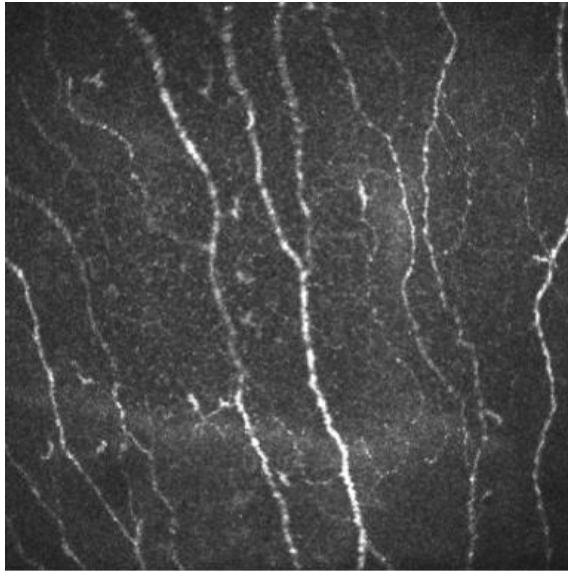
При сравнении структуры роговичных нервов у пациентов с СД 1 типа с группой контроля были получены достоверно значимые различия по всем параметрам: по сравнению со здоровыми испытуемыми у пациентов, страдающих СД 1 типа, отмечено снижение количества основных нервных стволов ($p < 0,001$), их толщины ($p < 0,001$), количества ветвей ($p < 0,001$), и суммарной плотности нервных волокон ($p < 0,001$), уменьшение длины нервных волокон ($p < 0,001$), а также значимое нарастание извитости нервов ($p < 0,001$).

Медианы и межквартильные интервалы указанных показателей представлены в таблице 4.

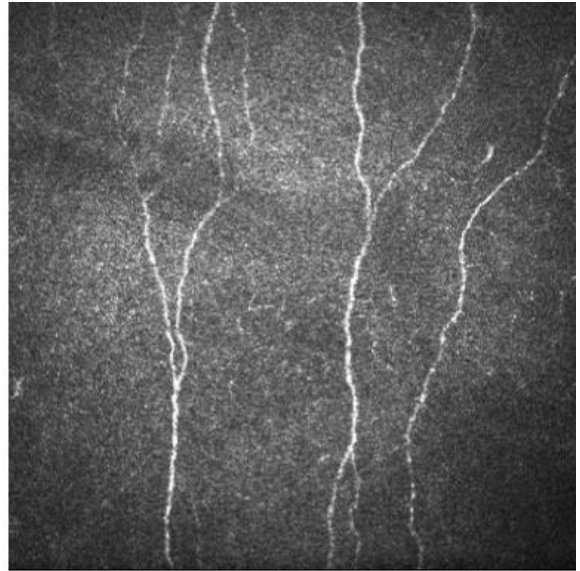
Таблица 4 – Характеристики нервных волокон роговицы в группе контроля и у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Параметр	Группа контроля, Ме, [25; 75]	Пациенты с СД 1 типа, Ме, [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

На рисунке 8 представлено уменьшение количества основных нервных стволов и их ветвей у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой контроля, а на рисунке 9 – патологическая извитость, также характерная для поражения малых нервных волокон.



Группа контроля

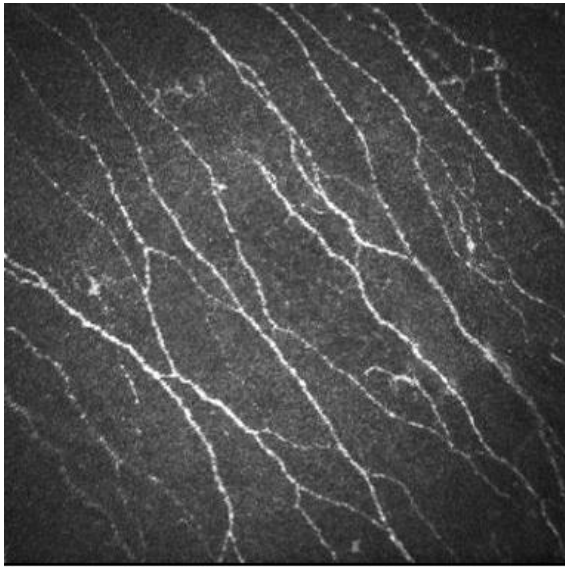


Диабетическая нейропатия

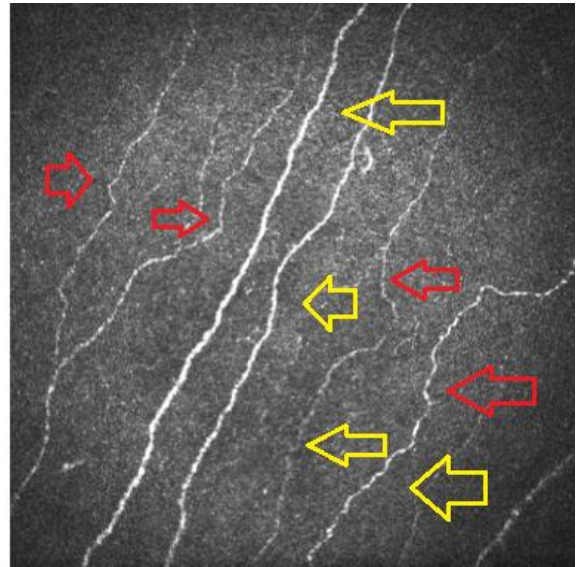
Рисунок 8 – Уменьшение количества основных нервных стволов и их ветвей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с группой контроля

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя)

Ниже на рисунке 9 и 10 проиллюстрированы резкое снижение ветвления нервов суббазального нервного сплетений роговицы, а также появление патологической извитости и истончения основных нервных стволов.



Группа контроля

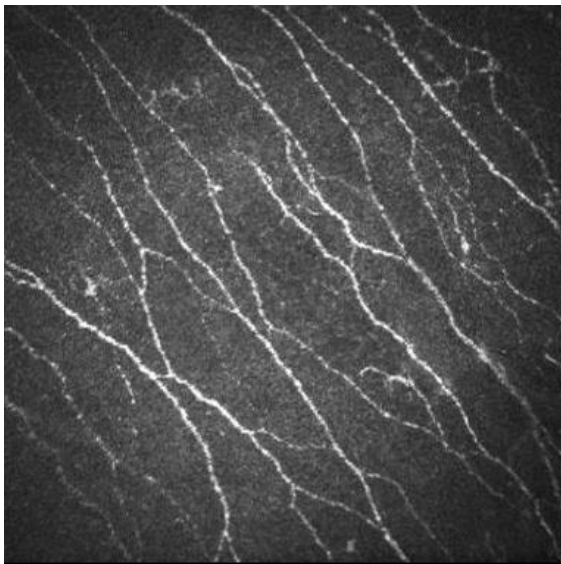


Диабетическая нейропатия

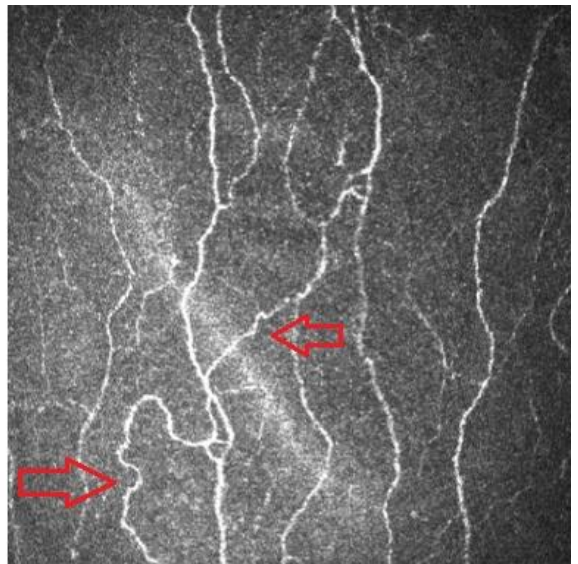
Рисунок 9 – Уменьшение количества основных нервных стволов и их ветвей, увеличение извитости и истончение роговичных нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с группой контроля

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя).

Красные метки указывают на патологическую извитость извитость нервного волокна суббазального нервного сплетения роговицы, желтые метки – на потерю ветвления основных нервных стволов.



Группа контроля



Диабетическая нейропатия

Рисунок 10 – Сравнение извитости роговичных нервов у здоровых лиц и пациентов с дистальной диабетической нейропатии.

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя).

Красные метки указывают на патологическую извитость нервного волокна суббазального нервного сплетения роговицы

Нами установлено, что степень поражения роговичных нервов прямо пропорциональна длительности СД: при соотнесении выраженности морфологических изменений можно отметить значимую отрицательную корреляцию между толщиной, ветвлением и суммарной плотностью нервных волокон с уровнем гликированного гемоглобина. Проведенный нами корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между количеством главных стволов и их извитостью и уровнем гликированного гемоглобина. Кроме того, отмечено, что у пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии, показатели роговичных нервов не отличались от таковых у пациентов, получавших базис-болюсную 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. Аналогично количеству нервных волокон отмечалось статистически значимое истончение нервных волокон, а также нарастание извитости с нарастанием частоты гипогликемий. Совокупность данных по корреляции характеристик суббазального нервного сплетения роговицы с длительностью СД и степенью его компенсации представлена в таблице 5.

Таблица 5 – 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

Пример распределения показателей плотности роговичных нервов в зависимости от частоты гипогликемий представлено на рисунке 11.

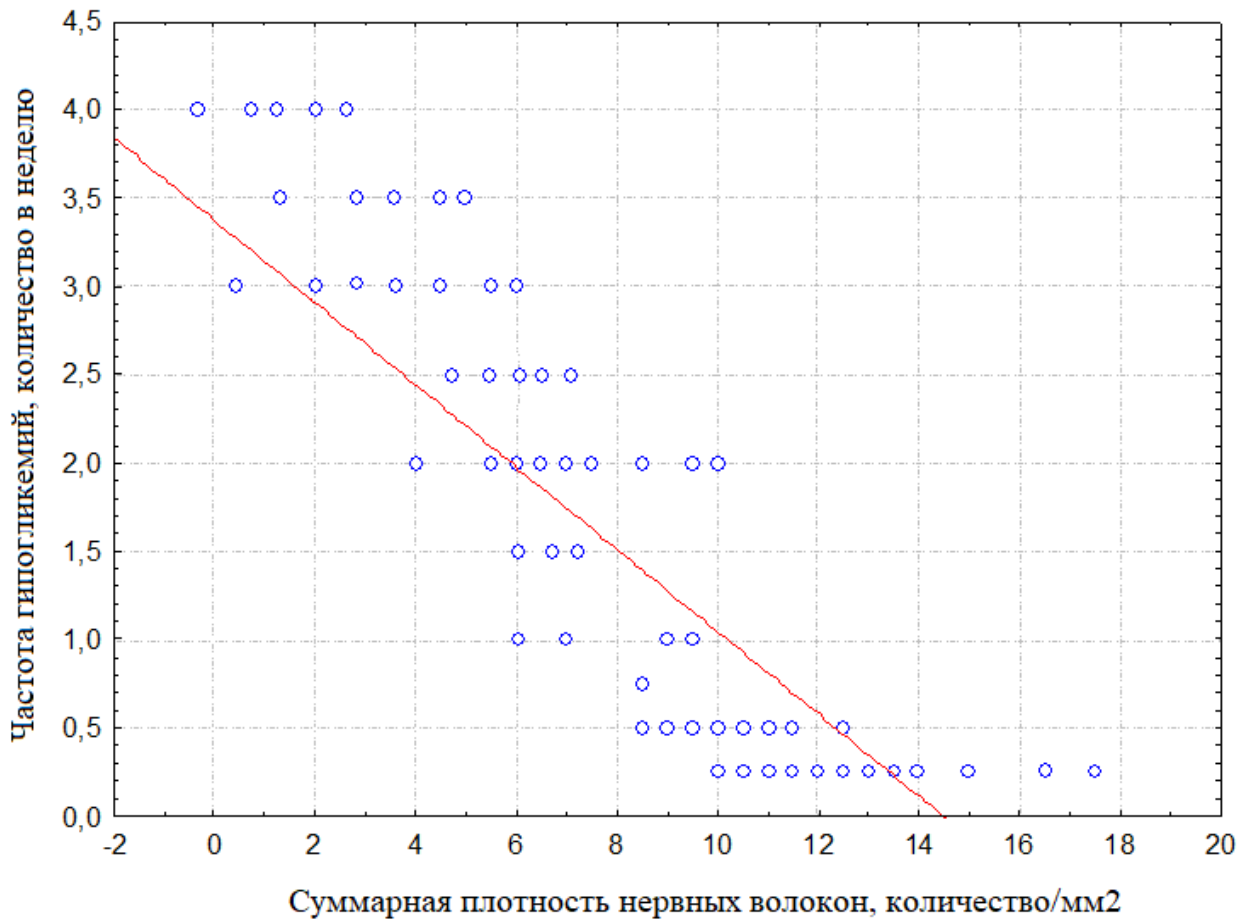


Рисунок 11 – Отрицательная корреляционная связь между плотностью нервных волокон и частотой гипогликемий, (n=77), $p = 0.01$

В рамках исследования нами была произведена оценка результатов заполнения пациентами опросника нейропатических жалоб по шкале NTSS9. Полученные данные соотнесены с результатами КМР у этих пациентов. Установлена положительная корреляционная связь выраженности жалоб и структурных изменений роговичных нервов: с нарастанием жалоб отмечалось уменьшение количества основных нервных волокон и суммарной плотности нервов роговицы и их длины. В то же время в отношении извитости и толщины и плотности ветвления нервов суббазального нервного сплетения роговицы такой связи найдено не было ($p > 0.05$).

Помимо этого, выявлена корреляция данных неврологического осмотра, стандартизированных по шкале NDS, и параметров конфокальной микроскопии:

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 6.

Таблица 6 – Взаимосвязь характеристик суббазального нервного сплетения роговицы и показателей шкал нейропатического дисфункционального счета и общей оценки симптомов нейропатии.

Параметр	NDS, баллы	NTSS9, 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	$r = 0,2$ $p = 0,28$	$r = 0,04$ $p = 0,45$
Примечание: NTSS-9 - Шкала общей оценки симптомов нейропатии NDS - Шкала нейропатического дисфункционального счета		

Взаимосвязь изменения суммарного количества нервных волокон в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита представлено на рисунке 12.

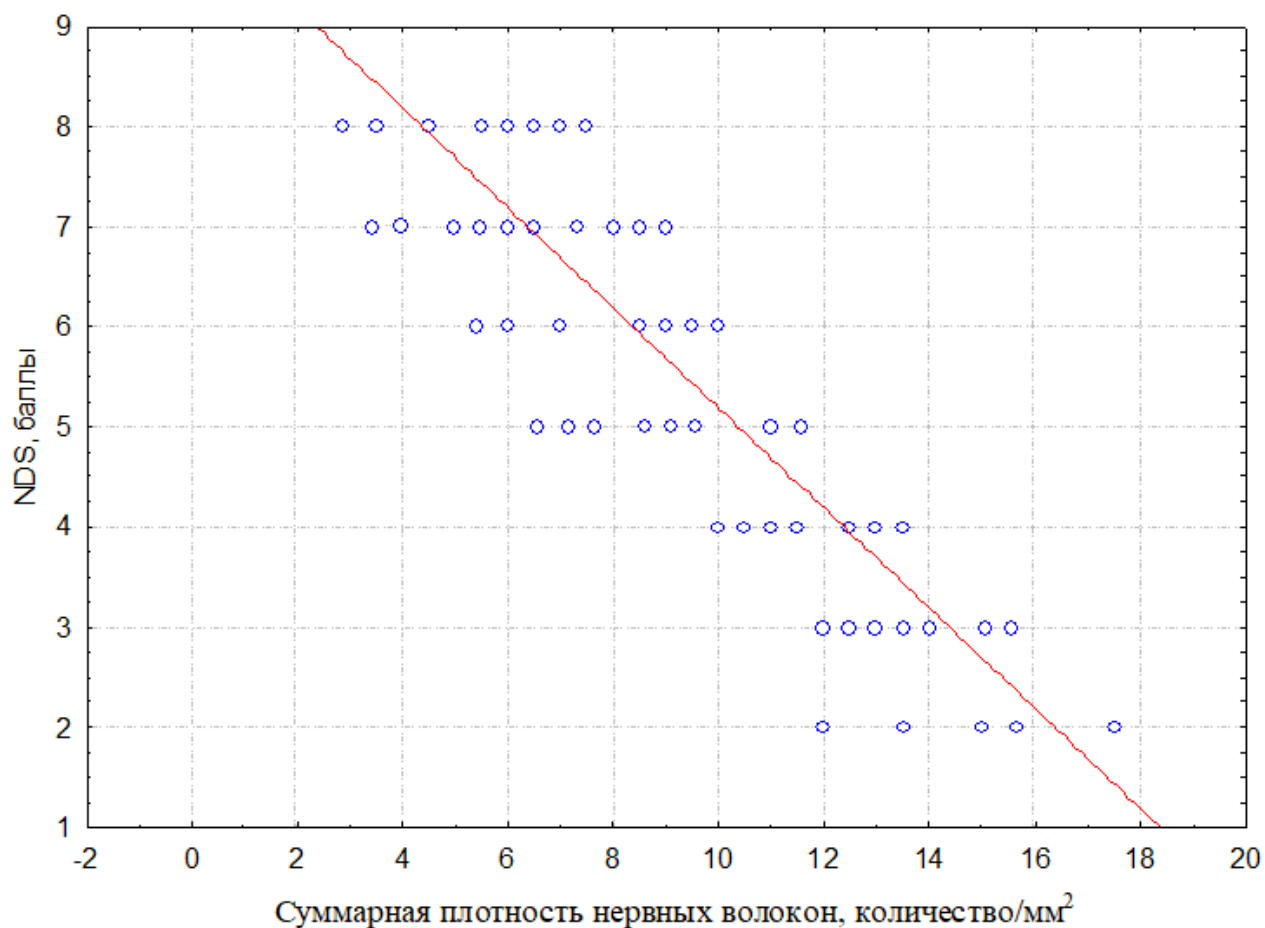


Рисунок 12 – Суммарная плотность нервных волокон и количество баллов по шкале нейропатического дисфункционального счета у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, (n=77), $p = 0.01$

Примечание: NDS - Шкала нейропатического дисфункционального счета

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). Средние показатели данного исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели электронейромиографии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

	Mean	Me	Min	Max	25% ДИ	75% ДИ	Стандартное отклонение
Амплитуда n. tibialis, mV	7,43	7,03	2,3	12,9	6,2	8,4	2,5
Амплитуда n. suralis, mV	9,4	8,0	5,6	24,0	6,9	9,1	4,5
Скорость проведения по n. tibialis, м/сек	45,2	46,5	21,5	56,5	41,0	50,1	7,6
Скорость проведения по n. suralis, м/сек	45,7	46,2	33,5	58,0	41,5	50,0	6,1
Примечание: Mean – среднее арифметическое, Me – медиана, Min – минимум, Max – максимум, ДИ – доверительный интервал							

Амплитуды потенциалов действия n. tibialis и n. suralis не показали значимой зависимости с данными КМР ($p > 0,05$). Корреляции между данными ЭНМГ и ветвлением нервных волокон, их извитостью также получено не было ($p > 0,05$). Однако 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 8.

Таблица 8 – Корреляция показателей конфокальной микроскопии роговицы и электронейромиографии

Параметр	Амплитуда n. tibialis, mV	Амплитуда n. suralis, mV	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 9).

Таблица 9 – 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		Толщина основных нервных стволов, мкм		Длина нервных волокон, мкм/мм ²		Коэффициент извитости нервных волокон	
	β; Std. Er. of β	p	β; Std. Er. of β	p	β; Std. Er. of β	p	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p
Возраст, лет	-0,15; 0,15	0,3	-0,12; 0,13	0,3	-0,14; 0,15	0,3	0,15; -15	0,3	-0,06; 0,16	0,68	-0,05; 0,15	0,7
Пол	-0,11; 0,13	0,4	-0,22; 0,13	0,1	-0,13; 0,14	0,3	-0,18; 0,13	0,2	0,21; 0,2	0,3	0,18; 0,13	0,1
Масса тела, кг	-0,23; 0,2	0,6	0,16; 0,16	0,4	-0,48; 0,33	0,19	-0,09; 0,19	0,6	-0,25; 0,7	0,7	0,6; 0,5	0,3
Рост, м	-0,17; 0,13	0,2	0,16; 0,19	0,5	-0,15; 0,14	0,22	0,23; 0,2	0,9	-0,15; 0,2	0,5	-0,25; 0,18	0,08
ИМТ	0,49; 0,46	0,3	-0,21; 0,5	0,7	-0,21; 0,5	0,6	0,22; 0,47	0,6	0,2; 0,5	0,7	0,28; 0,2	0,18
Длительность СД, лет	-0,17; 0,15	0,045	-0,19; 0,13	0,1	-0,16; 0,14	0,045	-0,33; 0,14	0,03	0,01; 0,15	0,9	0,06; 0,15	0,7
HbA1c	0,04; 0,1	0,6	-0,03; 0,08	0,7	-0,03; 0,13	0,8	-0,13; 0,16	0,4	0,18; 0,17	0,32	-0,29; 0,2	0,2
Частота гипогликемий, количество в неделю	-0,53; 0,1	<0,001	-0,74; 0,08	<0,001	-0,8; 0,072	<0,001	- 0,37; 0,16	0,006	0,26; 0,2	0,22	-0,07; 0,3	0,3

Продолжение таблицы 9

Предиктор	Плотность основных нервных стволов, количество/мм ²		Плотность ветвей, количество/мм ²		Суммарная плотность нервных волокон, количество/мм ²		Толщина основных нервных стволов, мкм		Длина нервных волокон, мкм/мм ²		Коэффициент извитости нервных волокон	
	β; Std. Er. of β	p	β; Std. Er. of β	p	β; Std. Er. of β	p	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p	β; Std. Err. of β	p
Помповая инсулино-терапия	0,4;0,1	0,005	0,17; 0,12	0,16	0,17; 0,06	0,01	-0,48; 0,16	<0,001	0,32; 0,2	<0,045	-0,23; 0,17	0,2
NDS, баллы	-0,6; 0,1	<0,001	-0,88; 0,06	<0,001	-0,8; 0,1	<0,001	-0,28; 0,12	0,03	-0,08; 0,4	0,8	0,03; 0,3	0,9
NTSS-9, баллы	-0,1; 0,1	0,3	0,06; 0,09	0,5	-0,16; 0,14	0,2	-0,07; 0,1	0,53	-0,08; 0,19	0,7	0,05;0,24	0,83
Креатинин, мкмоль/л	-0,2; 0,68	0,8	-0,33; 0,73	0,7	-0,3; 0,72	0,6	0,64; 0,56	0,3	0,8; 0,94	0,46	0,724;0,63	0,3
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,05; 0,68	0,9	0,23; 0,7	0,8	-0,22; 0,73	0,8	0,95; 0,6	0,14	0,83; 0,76	0,33	1,03;0,4	0,09
Суточная микроальбуминурия, мг/сут	-0,5; 0,13	<0,001	-0,76; 0,12	0,001	-0,17; 0,09	0,01	-0,27; 0,22	0,25	-0,76; 0,2	<0,005	0,41; 0,32	0,2
Наличие диабетической ретинопатии	0,07; 0,17	0,6	-0,14; 0,08	0,08	-0,11; 0,072	0,14	-0,58; 0,1	0,3	0,03; 0,21	0,9	-0,08; 0,22	0,74

Продолжение таблицы 9

Примечание:

β – стандартизованный коэффициент регрессии;

Std.Err. of β – стандартная ошибка регрессии,

НВ – нервные волокна,

ИМТ – индекс массы тела,

HbA1c – гликированный гемоглобин,

NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета,

NTSS – шкала общей оценки симптомов нейропатии,

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

По результатам расчетов, представленных в таблице 7, выявлено, что частые гипогликемии ($p < 0,001$), высокое количество баллов по шкале NDS ($p < 0,03$) и МАУ ($p < 0,01$) лидировали в качестве параметров, ухудшающих структуру суббазального нервного сплетения, и могут рассматриваться как факторы риска развития ДДН, а помповая инсулиноterapia зарекомендовала себя как прогностически благоприятный фактор в отношении как количества, толщины, так и длины роговичных нервов ($p < 0,05$).

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.

3.3 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.

Как было указано ранее, из общей когорты обследуемых были отобраны 25 пациентов с компенсированным СД 1 типа ($HbA1c < 7\%$), которым в течение 14 дней была проведена инфузионная терапия препаратом альфа-липоевой кислоты с последующим переходом на прием таблетированной формы данного препарата в течение еще 3-х месяцев. В данной группе пациентов суммарно 4 испытуемых были исключены из исследования, и дальнейший статистический расчет проводился у 21 пациента.

В ходе исследования на фоне лечения препаратом АЛК была произведена оценка субъективных симптомов ДДН (жалоб по шкале NTSS9) и была отмечена значимая положительная динамика ($p < 0,001$) со снижением субъективного дискомфорта на 69,3% по сравнению с данными до лечения. Наглядное снижение выраженности жалоб после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты можно увидеть на рисунке 13.

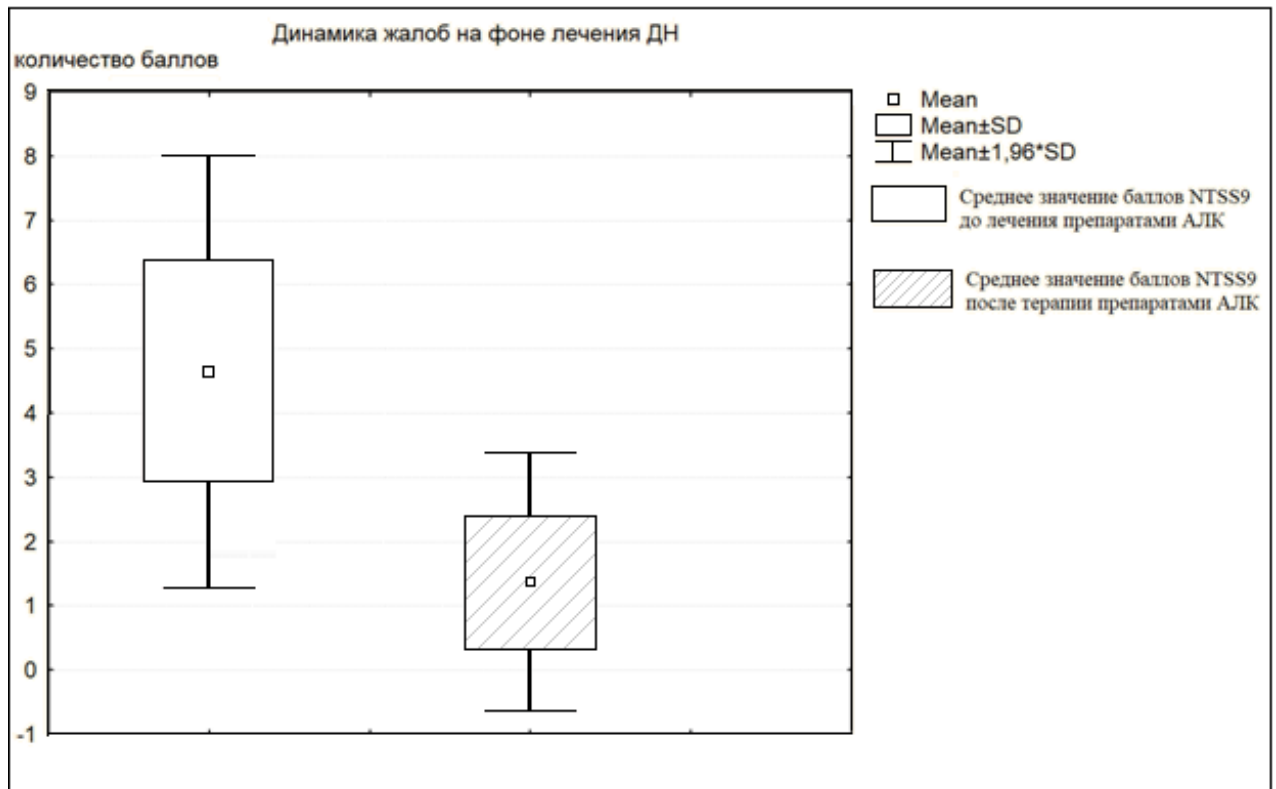


Рисунок 13 – Суммарный балл по шкале общей оценки симптомов нейропатии на фоне лечения дистальной диабетической нейропатии, ($n = 21$)

Примечание: NTSS-9 - Шкала общей оценки симптомов нейропатии

При оценке неврологического дефицита с подсчетом баллов по шкале NDS отмечено, что медиана баллов NDS на фоне лечения препаратом альфа-липоевой кислоты 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 10.

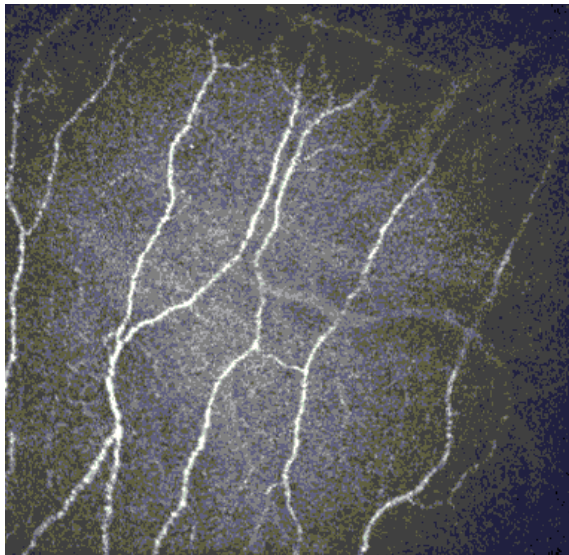
Таблица 10 – Тяжесть сенсорного дефицита и нейропатические симптомы по шкалам нейропатического дисфункционального счета и общей оценки симптомов нейропатии до и после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Параметр	До лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Ме, [25; 75]	После лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Ме, [25; 75]	р
NDS, баллы	5,5 [2,0;8,0]	4,0 [2,0;6,0]	0,3
Параметр	До лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Ме, [25; 75]	После лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Ме, [25; 75]	р
NTSS9, баллы	3,8 [1,33; 6,9]	1,39 [0,0; 3,99]	<0,001
Примечание: Ме – медиана NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета, NTSS9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии			

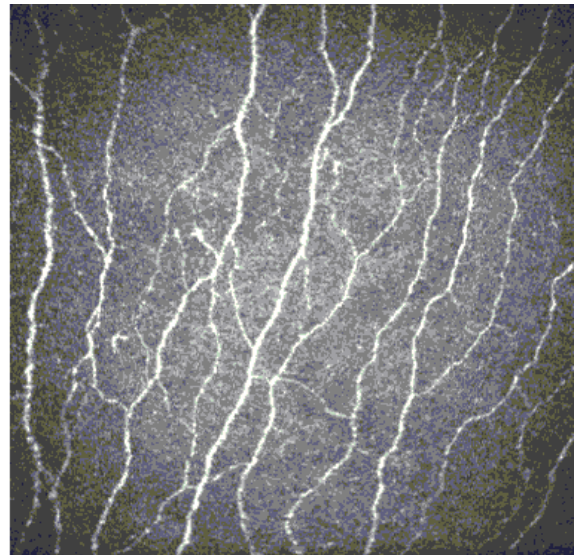
В морфологии суббазального нервного сплетения роговицы также отмечены положительные изменения на фоне терапии препаратом АЛК: количество основных нервных стволов увеличилось на 12,3% после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты ($p < 0,001$).

Как видно на рисунке 14, также отмечается 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 альфа-липоевой кислоты.

Кроме того, выявлено достоверно значимое ($p < 0,001$) увеличение толщины роговичных нервов на 29,1% (рисунок 14), а извитость нервных волокон уменьшилась на 5,4% также с высокой достоверностью ($p = 0,03$) (рисунок 15, рисунок 16).



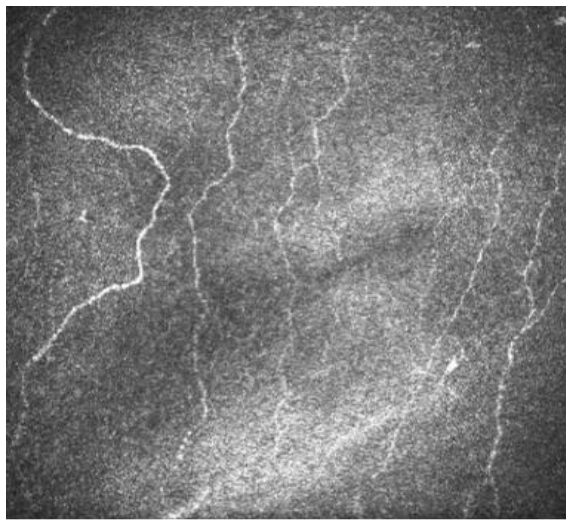
До лечения препаратом альфа-липоевой кислоты



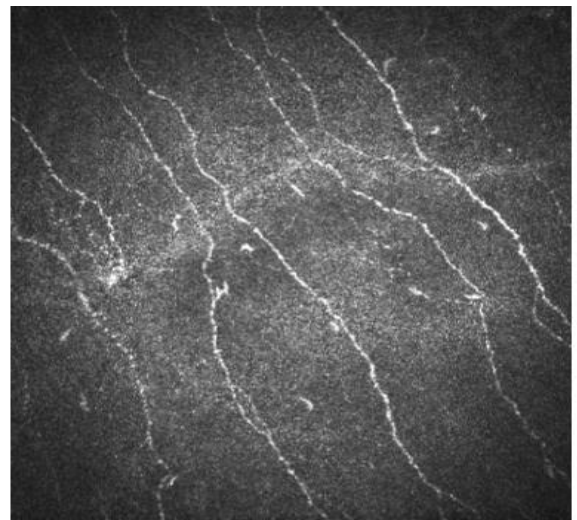
После лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Рисунок 14 – Динамика морфологии суббазального нервного сплетения роговицы на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты (14 недель).

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя). Пациентка К., 38 лет: данные КМР до лечения препаратом АЛК (12.2016 г.) и после лечения (03.2017 г.)



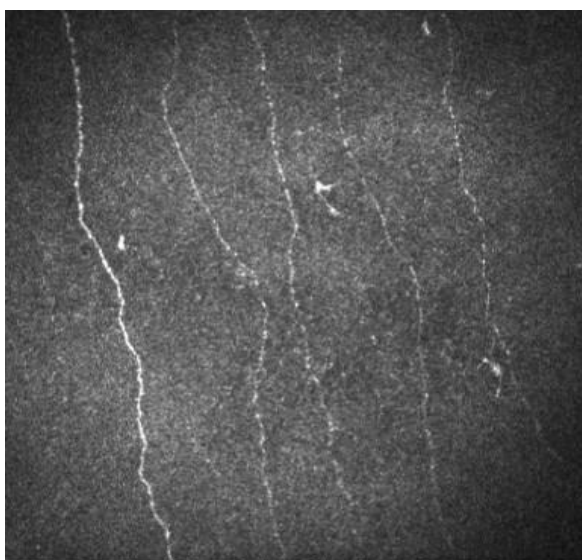
До лечения препаратом альфа-липоевой кислоты



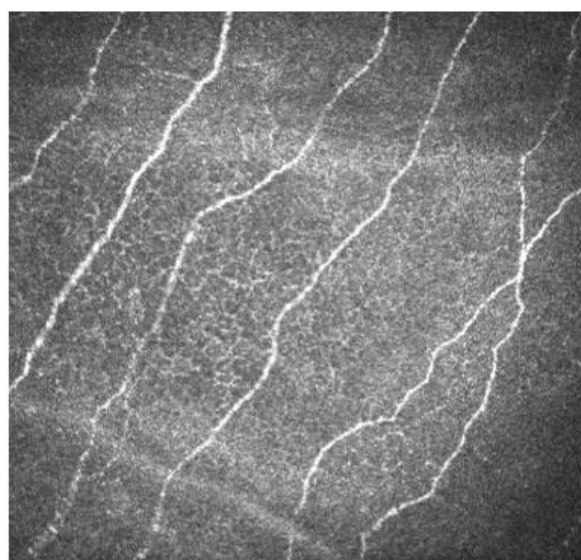
После лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Рисунок 15 – Динамика толщины роговичных нервов на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты (14 недель).

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя). Пациент С., 27 лет: данные КМР до лечения препаратом АЛК (от 03.2018 г.) и после лечения (07.2018 г.)



До лечения препаратом альфа-липоевой кислоты



После лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Рисунок 16 – Динамика извитости нервов роговицы на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты (14 недель).

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя).

Пациент Г., 26 лет: данные КМР до лечения препаратом АЛК (09.2018 г) и после лечения (12.2018 г.)

Подробные характеристики нервов суббазального нервного сплетения роговицы представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика морфологических изменений суббазального нервного сплетения роговицы до и после терапии альфа-липоевой кислотой у пациентов с исходно компенсированным сахарным диабетом 1 типа (n = 21)

Параметр	До лечения, Me, [25; 75]	После лечения, Me, [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, мкм	3,6 [3,1;4,2]	4,1 [4,1;5,2]	<0,001

Продолжение таблицы 11

Параметр	До лечения, Me, [25; 75]	После лечения, Me, [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 альфа-липоевой кислотой. В результате проведенного анализа получены статистически значимые различия ($p < 0,05$), позволяющие говорить об увеличении скоростных и амплитудных показателей не только чувствительных, но и двигательных нервов. Подробная характеристика показателей ЭНМГ представлена в таблице 12. При оценке ЭНМГ-характеристик сенсорных нервов отмечено увеличение амплитуд на 10,9%, а скорости проведения нервного импульса – на 15,6%. Характеристики моторных нервы также улучшились: амплитуда – на 21,6%, скорость проведения – на 10,5%.

Таблица 12 – Данные электронейромиографии до и после лечения альфа-липоевой кислотой у пациентов с исходно компенсированным сахарным диабетом 1 типа ($n = 21$)

Параметр	До лечения, Me, [25; 75]	После лечения, Me, [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

Резюмируя полученные данные, можно говорить о положительном влиянии препаратов альфа-липоевой кислоты 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.

3.4 Влияние компенсации сахарного диабета 1 типа и последующей терапии дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты на характеристики роговичных нервов и функцию нервов нижних конечностей

В следующей части исследования была проведена оценка динамики морфологии нервных волокон роговицы на фоне компенсации СД.

У пациентов с декомпенсированным СД 1 типа (HbA1c 7 – 10 %) проводилась коррекция инсулинотерапии, обучение расчету доз базисного и болюсного инсулинов, правилам профилактики и купирования гипогликемий. После достижения целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c <7%) пациентам повторно были проведены КМР и ЭНМГ, после чего в течение 14 дней пациенты получали инфузионную терапию альфа-липоевой кислотой в дозе 600 мг/сут. с последующим переходом на прием таблетированной формы препарата (суточная доза – 600 мг) в течение еще трех месяцев. После завершения курса лечения всем пациентам в третий раз были проведены КМР и ЭНМГ. Как было указано ранее, в течение 12 месяцев наблюдения были отобраны 25 пациентов, согласившиеся продолжить наблюдение и достигшие целевых значений гликемии. В указанной группе с 1 из испытуемых была утеряна связь, 3 пациента столкнулись с нежелательными явлениями, а 2-е пациентов не смогли пройти повторные визиты в связи с санитарно-эпидемиологическими ограничениями на время эпидемии новой коронавирусной инфекции. Таким образом, дальнейший статистический расчет проводился по данным 20 пациентов.

Сравнительные характеристики пациентов с компенсированным сахарным диабетом и чей контроль гликемии не был удовлетворительным (HbA1c 7 –10 %) представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительные характеристики пациентов с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 1 типа

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	Me, [25; 75]	Me, [25; 75]	p, t
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
Масса тела, кг	71,0 [59,0; 81,0]	65,0 [62; 75,0]	t = 0,79 p = 0,4
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

Продолжение таблицы 13

Параметр	Пациенты с HbA1c <7%, Me, [25; 75]	Пациенты с HbA1c = 7 – 10%, Me, [25; 75]	p
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, mV	7,03 [5,9; 7,2]	8,6 [6,9; 11,8]	t = 0,07 p = 0,94
Амплитуда n. suralis, mV	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, NTSS-9 - Шкала общей оценки симптомов нейропатии, NDS - Шкала нейропатического дисфункционального счета			

В ходе исследования на фоне достижения целевых значений гликемии была произведена оценка субъективных симптомов ДДН (жалоб по шкале NTSS9) и была отмечена значимая положительная динамика ($p < 0,001$) со снижением субъективного дискомфорта на 64,9% по сравнению с первоначальными данными. Динамика выраженности жалоб после достижения целевого уровня HbA1c представлена на рисунке 17.

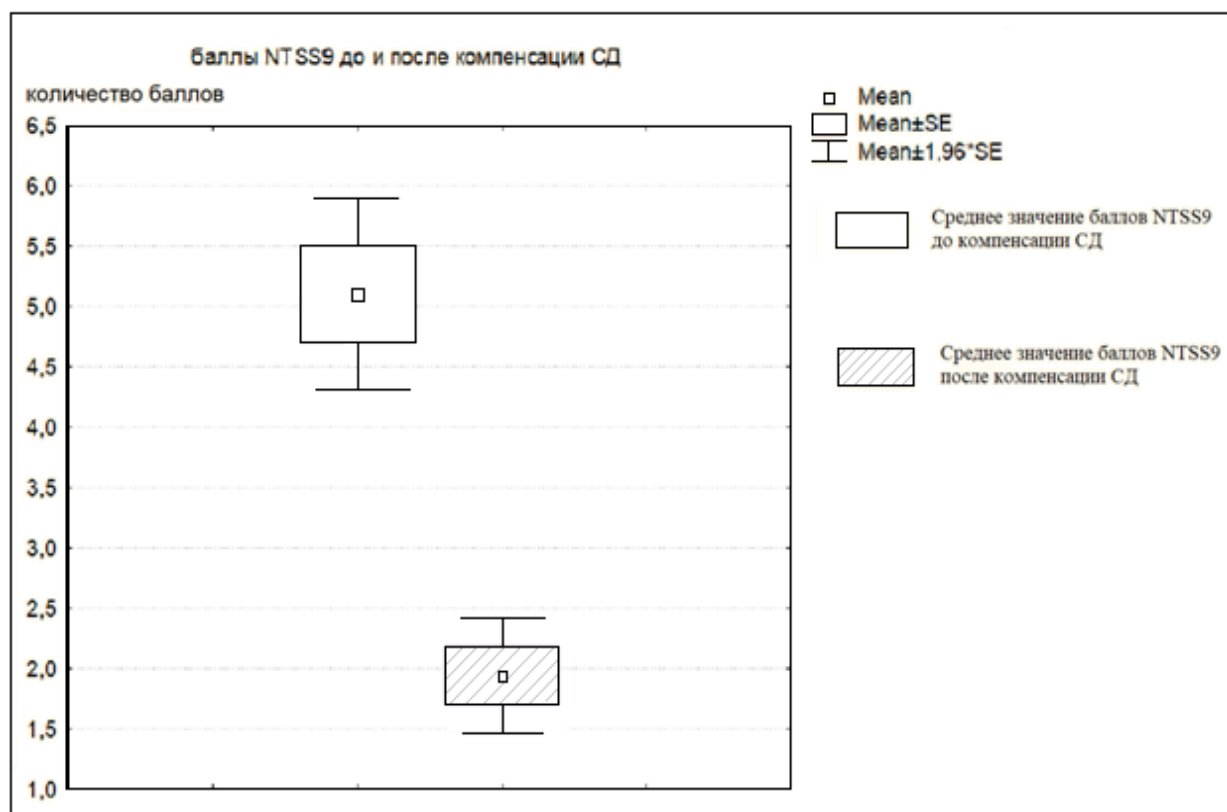
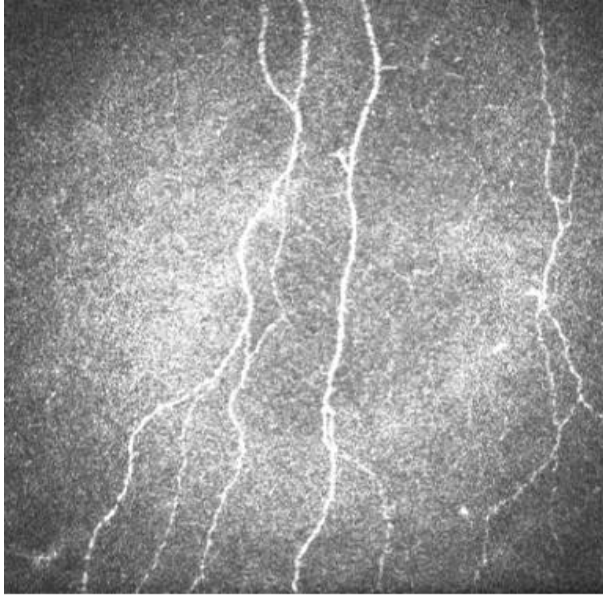


Рисунок 17 – Суммарный балл нейропатических ощущений по шкале общей оценки симптомов нейропатии исходно и на фоне компенсации сахарного диабета (n = 20)

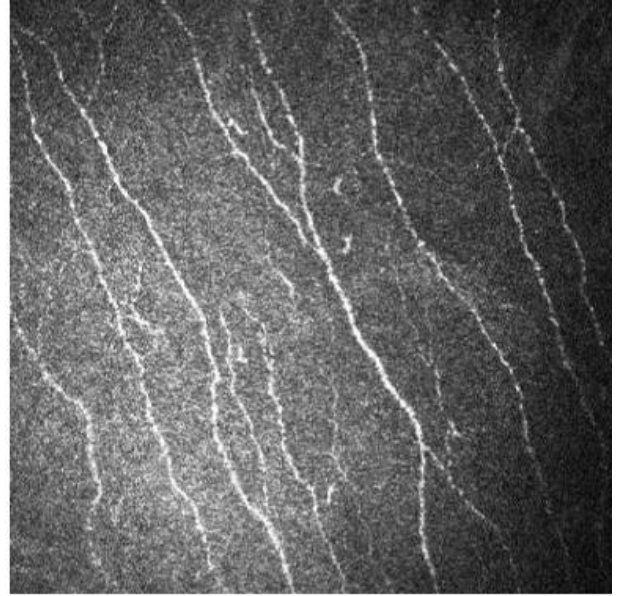
Примечание: NTSS-9 - Шкала общей оценки симптомов нейропатии

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 ($p < 0,001$). Совокупность данных по динамике показателей шкалы нейропатического дисфункционального счета и шкалы общей оценки симптомов нейропатии представлена в таблице 14. Положительная динамика гликемии сопровождалась соответствующей динамикой структурных изменений роговичных нервов: строгий гликемический контроль приводил к увеличению на 16% количества основных нервных стволов ($p < 0,05$). Кроме того, на 32,4%

увеличилось ветвление нервных волокон ($p < 0,001$), а суммарная плотность нервов возросла на 23,6% по сравнению с аналогичными показателями до компенсации СД ($p < 0,001$). Пример положительной динамики состояния роговичных нервов можно оценить на рисунке 18.



До компенсации СД

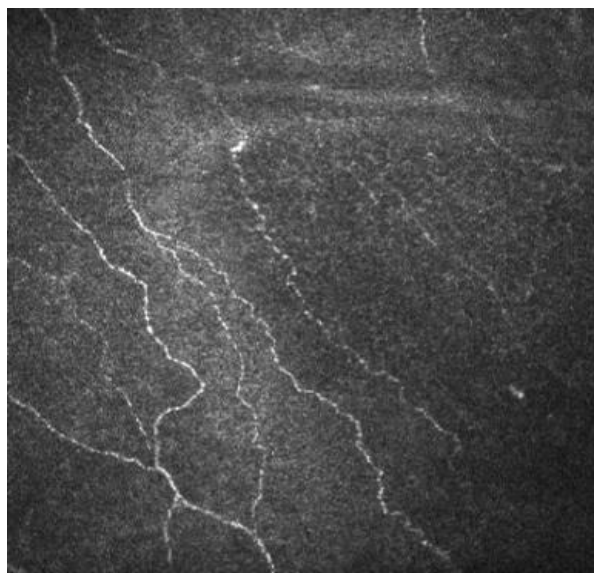


После компенсации СД

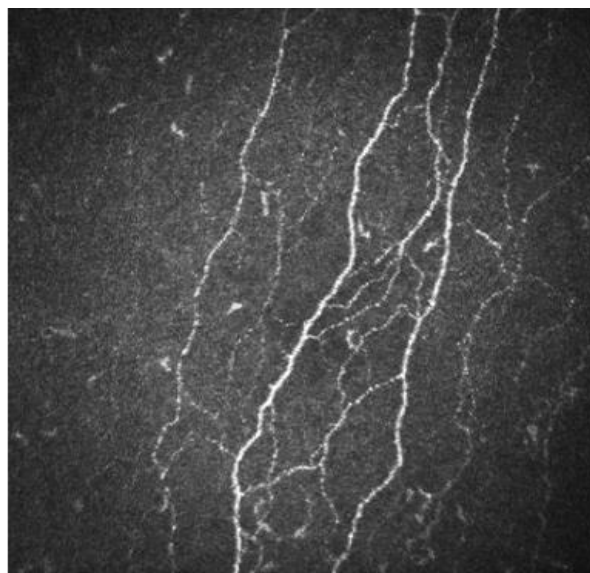
Рисунок 18 – Количество роговичных нервов и их ветвей до и после компенсации сахарного диабета.

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя)

На фоне достижения целевых значений гликемии было отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение извитости роговичных нервов на 9,8% и утолщение основных нервных стволов на 25,6% ($p < 0,05$). Пример подобных изменений представлен на рисунке 19. Положительной динамике на фоне снижения гликированного гемоглобина подверглась и длина нервных волокон, которая в среднем увеличилась на 13,4% ($p < 0,001$).



До компенсации СД



После компенсации СД

Рисунок 19 - Извитость и толщина нервов роговицы до и после компенсации углеводного обмена.

Микрофотография. Размеры 101,6 мм на 101,6 мм (384 на 384 пикселя)

Подробные результаты влияния компенсации СД на нервы роговицы представлены в таблице 15.

Анализ нейрофизиологических параметров, полученных при помощи повторных ЭНМГ, показал, что в результате управляемого снижения

гликемии отмечается 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 16.

После компенсации СД пациенты данной группы также прошли курс терапии препаратом альфа-липоевой кислоты: в течение 14 дней пациенты получали инфузионную терапию препаратом альфа-липоевой кислоты с последующим переходом на прием ее таблетированной формы в течение еще 3-х месяцев (суммарно 14 недель терапии). После завершения курса лечения была проведена окончательная оценка выраженности нейропатических симптомов как

субъективных, так и определяемых при объективном осмотре, а также показателей КМР и ЭНМГ.

После курса терапии препаратом АЛК отмечено снижение суммарного балла по шкале NTSS9 на 45,2%.

На рисунке 20 представлена динамика суммарного балла по шкале NTSS9 после лечения альфа-липоевой кислотой.

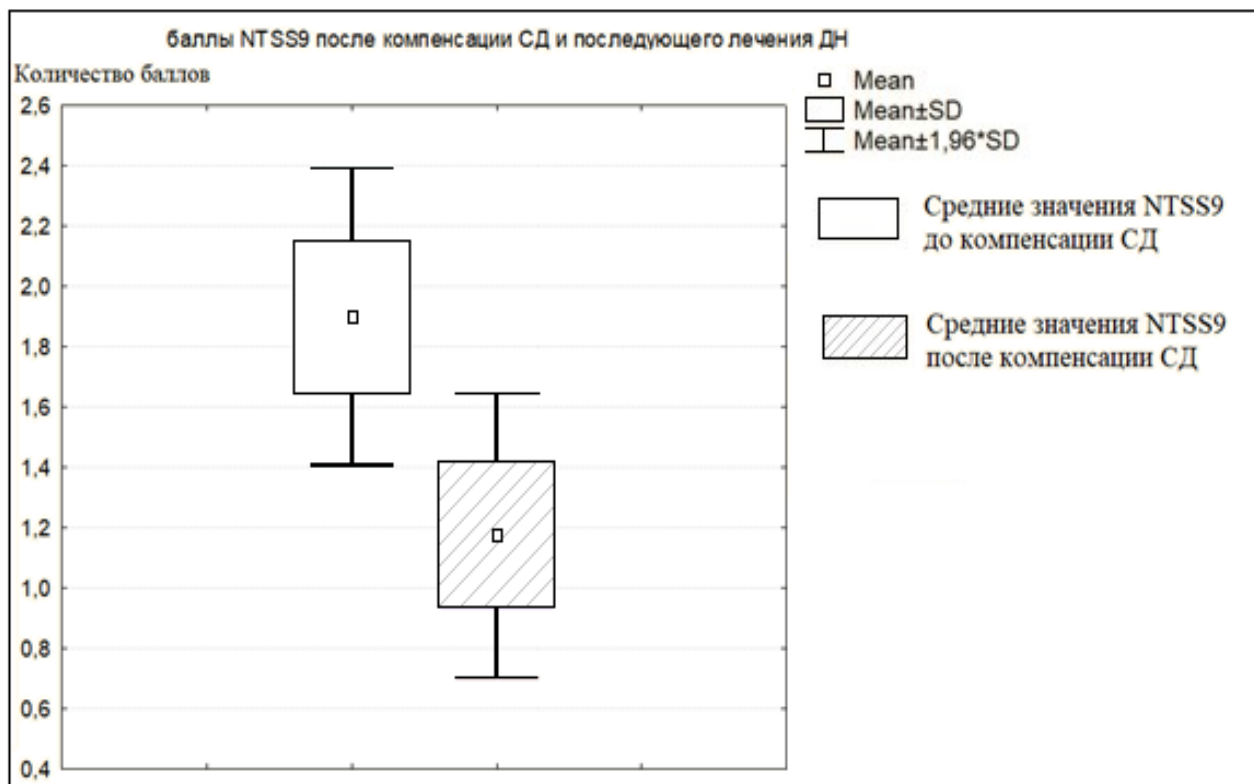


Рисунок 20 – Жалобы по шкале общей оценки симптомов нейропатии на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислотой после достижения компенсации сахарного диабета (n = 20)

Примечание: NTSS-9 - Шкала общей оценки симптомов нейропатии

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 14.

Таблица 14 – 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	До компенсации и СД, Ме, [25; 75]	После компенсации СД, Ме, [25; 75]	p ₁	После терапии препаратом 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: АЛК – альфа-липоевая кислота, СД – сахарный диабет, 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 альфа-липоевой кислоты					

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 увеличились на 4,3% и 4,28%, суммарная плотность увеличились на 4,6% (p <0,05) и длина нервных волокон – на 3,2% (p <0,001). Толщина роговичных нервов увеличилась на, а извитость роговичных нервов уменьшилась на 0,9%, однако статистической значимости данных изменений достичь не удалось. Характеристика выявленных изменений при проведении КМР представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели конфокальной микроскопии роговицы до и после компенсации сахарного диабета и последующего лечения дистальной диабетической нейропатии препаратом альфа-липоевой кислоты

Параметр	До компенсац ии СД, Ме, [25; 75]	После компенсац ии СД, Ме, [25; 75]	p₁	После терапии препаратом АЛК, Ме, [25; 75]	p₂
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 p ₁ – достоверность различий данных до и после компенсации СД p ₂ – достоверность различий данных после компенсации СД и после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты					

Данные ЭНМГ нижних конечностей в этой группе пациентов с СД 1 типа и ДДН также были подвергнуты анализу. Результаты скоростных и амплитудных показателей представлены в таблице 16.

Таблица 16 – 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: АЛК – альфа-липоевая кислота СД – сахарный диабет, Ме – медиана p ₁ – достоверность различий данных до и после компенсации СД p ₂ – достоверность различий данных после компенсации СД и после курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты					

При расчете параметров выявлена значимая разница между показателями ЭНМГ 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 роговичных нервов, а также улучшение электрофизиологических показателей нервов нижних конечностей. Последующая терапия не только сохранила, но и дополнительно улучшила все вышеуказанные параметры.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленная в исследовании когорта пациентов с СД 1 типа имела такие хронические осложнения СД, как диабетическую полинейропатию нижних конечностей (100% пациентов), диабетическую непролиферативную ретинопатию (15,6% пациентов), диабетическую нефропатию на стадии ХБП С2 (12,9%), а также микроальбуминурию А2 (15,6% пациентов).

При сравнении структуры суббазального нервного сплетения роговицы пациентов с СД 1 типа и здоровых обследуемых выявлены как клинически, так и статистически достоверные различия по всем параметрам роговичных нервов: количество основных нервных стволов, их ветвей, и, соответственно суммарная плотность нервных волокон у пациентов с СД 1 типа оказались меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Аналогичные данные получены и в отношении длины и толщины основных нервных стволов ($p < 0,001$). Извитость нервных волокон у пациентов с СД 1 типа также превышала таковую в группе контроля ($p < 0,001$). Таким образом, можно говорить о КМР, как методе диагностики ДДН. Обращает на себя внимание, что согласно как алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [2], так и Американской диабетологической ассоциации [135] скрининг пациентов с СД 1 типа на ДДН рекомендовано проводить спустя 5 лет от дебюта заболевания, однако в ходе нашего исследования выявлено, что у пациентов, чья длительность заболевания была 3-4 года (6,5% пациентов), имели место изменения роговичных нервов, идентичные изменениям, выявляемым у пациентов со стажем СД 5–10 лет. Несмотря на малую выборку, можно предположить, что КМР может являться методикой, позволяющей выявить ДДН на доклинической стадии.

Согласно литературным данным мужской пол рассматривается как потенциальный фактор риска ДДН у пациентов с СД 2 типа, однако данные о величине вклада этого фактора риска в развитие и прогрессирование ДДН весьма противоречивы и эта проблема требует дальнейших исследований. В отношении

пациентов с СД 1 типа данная корреляция вовсе не доказана [87, 103, 93]. В нашем исследовании также не было выявлено гендерных различий в структуре нервных волокон роговицы. Исходя из этого, при дальнейших расчетах и оценке нейропатических проявлений и изучаемых объективных параметров не делалось различий между мужским и женским полом.

Отмечалось некоторое уменьшение количества и плотности нервных волокон, а также нарастание их извитости с возрастом, однако согласно полученным расчетам, возраст не являлся предиктором ухудшения структуры роговичных нервов и ДДН в целом. С другой стороны, по данным некоторых исследований возраст является фактором, усугубляющим развитие ДДН [87, 28]. Данное противоречие обусловлено дизайном исследования: критерием включения в исследование был молодой возраст и первый год среднего возраста (18–45 лет), что не позволило в полной мере проследить возрастные изменения нервных волокон роговицы.

По результатам нашего исследования антропометрические показатели пациентов не коррелировали с изменениями роговичных нервов, однако согласно литературным данным при проведении эпидемиологических исследований существует прямо пропорциональная зависимость между ростом и развитием и тяжестью ДДН [69, 135, 87]. Наиболее вероятно, указанное различие полученных нами результатов с этими работами также может объясняться небольшой выборкой нашего исследования, а также малой вариабельностью роста ($Me = 1,72$ [1,64 – 1,79]) и массы тела ($Me = 66$ [59–64]) пациентов, в связи с чем не удалось достичь статистически значимой разницы между показателями.

При сравнении данных КМР со степенью выраженности ДДН, определяемой по шкале нейропатического дисфункционального счета NDS отмечена отрицательная корреляция: более высокий балл по шкале NDS был ассоциирован с уменьшением плотности основных нервных стволов роговичных нервов ($p = 0,02$), уменьшением их ветвления ($p = 0,01$), толщины ($p = 0,03$) и общего количества нервных волокон ($p = 0,01$). В отношении извитости роговичных нервов ($p = 0,28$) и их длины ($p = 0,25$) достоверной корреляции

обнаружено не было. Аналогично – с усилением жалоб отмечена отрицательная динамика нервов роговицы: более высокий балл по шкале NTSS9 отрицательно коррелировал с количеством основных нервных стволов роговицы ($p = 0,01$), их толщиной ($p = 0,02$) и длиной ($p = 0,01$), однако подобной достоверной связи с ветвлением нервов суббазального нервного сплетения и их извитостью не найдено. Согласно нашим расчетам, данные показатели могут рассматриваться в качестве предикторов поражения малых нервных волокон.

Выявлена отрицательная корреляция длительности СД с плотностью основных нервных стволов роговицы, их ветвлением, суммарной плотностью, толщиной и положительная корреляция с извитостью роговичных ($p < 0,001$). В ходе расчетов не удалось проследить аналогичных тенденций в отношении длины и плотности ветвей роговичных нервов, что может быть связано с дизайном исследования: все пациенты имели стаж СД 1 типа 10 лет и менее. Данный критерий включения ограничил возможность наблюдения за динамикой нервов суббазального нервного сплетения роговицы за более длительный период и получения сильной статистически значимой ассоциации указанных показателей.

Кроме того, отмечена тесная взаимосвязь между степенью повреждения роговичных нервов и уровнем гликированного гемоглобина: ухудшение гликемического контроля ведет к отрицательной динамике структуры суббазального нервного сплетения роговицы. Влияние гипергликемии на развитие ДДН подтверждено многими исследованиями, самым известным из которых является The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [73]. Тем не менее в нашем исследовании гликированный гемоглобин не являлся предиктором патологических изменений нервов роговицы в связи с особенностями выборки пациентов: 42,9% пациентов имели гликированный гемоглобин $< 7\%$, что не позволило получить клинически и статистически значимые данные. Помимо этого, из исследований DCCT/EDIC известно, что подобные взаимосвязи реализуются на протяжении многолетнего наблюдения и имеют явный

кумулятивный эффект [79]. Таким образом, нельзя говорить о противоречии литературным данным.

Обращает на себя внимание значимый вклад гипогликемий в повреждение роговичных нервов: частота гипогликемий не только отрицательно коррелирует с количеством и толщиной роговичных нервов, но также может являться прогностически неблагоприятным фактором повреждения малых нервных волокон и, как следствие, развития и прогрессирования ДДН ($p < 0,006$). Помповая инсулинотерапия, наоборот, ассоциировалась с лучшими показателями нервов роговицы ($p < 0,05$) за исключением ветвления ($p = 0,16$) и извитости роговичных нервов ($p = 0,2$), что наиболее вероятно связано с меньшей вариабельностью гликемии, более длительным нахождением гликемии в целевом диапазоне и может рассматриваться в качестве метода профилактики раннего возникновения и прогрессирования ДДН. Полученные результаты согласуются с литературными данными о важности времени нахождения гликемии в целевом диапазоне, как превентивной меры в отношении развития ДДН [42].

Достоверной зависимости между развитием, а также тяжестью ДДН и наличием диабетической ретинопатии не выявлено, что подкрепляется литературными данными [125], тем не менее как в публикациях, так и для нашей когорты пациентов эта взаимосвязь также может быть неочевидна в виду небольшой выборки, малой длительности сахарного диабета и относительно небольшой вариабельности этого параметра.

Нами отмечена зависимость между суточной микроальбуминурией и количеством основных роговичных нервов их длины и плотности ветвления ($p < 0,005$), но в отношении уровня креатинина и СКФ таковой выявлено не было. Очевидно, МАУ как интегральный показатель эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете является гораздо более чувствительным параметром, чем величина креатинина, характеризующим общие для патогенеза ДДН и диабетической нефропатии патологические процессы. Согласно многим публикациям, существует взаимосвязь между развитием автономной кардиоваскулярной ДН с функцией почек (как СКФ, так и МАУ) у пациентов с

СД 1 типа [40, 59, 121], а также отмечается ассоциация ДДН с альбуминурией у пациентов с СД 2 типа, и, наиболее вероятно, можно указанные данные экстраполировать на периферическую ДН у пациентов с СД 1 типа и рассматривать МАУ как показатель, ассоциированный с неблагоприятными прогнозами в отношении осложнений сахарного диабета [55].

В качестве дополнительного метода исследования ДДН пациентам проводилась ЭНМГ с определением амплитудных и скоростных показателей по двигательным (большеберцовый нерв – *n. tibialis*) и чувствительным нервам (икроножный нерв – *n. suralis*). Достоверной зависимости между амплитудами потенциалов действия большеберцового и икроножного нервов с данными КМР не выявлено ($p > 0,05$), однако была выявлена корреляция между истончением нервных волокон, уменьшением их количества (как основных нервных волокон, так и их ветвей) и суммарной плотности со снижением скорости проведения как по двигательным, так и по чувствительным нервным волокнам ($p < 0,05$). Стоит обратить внимание, что согласно полученным результатам значения амплитуд потенциалов действия большеберцового и икроножного нервов были значимо снижены только в 5,2% и 3,9% соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что в большинстве случаев амплитудные значения находились в пределах низко-нормальных значений и, как следствие, отсутствовала достаточная вариабельность показателей для получения статистически значимых данных. Скоростные характеристики имели большой разброс значений, что позволило выявить корреляции с данными КМР.

В нашем исследовании впервые у пациентов с ДДН и СД 1 типа под контролем КМР было изучено влияние лечения препаратом альфа-липоевой кислоты. Это позволило оценивать эффект препарата, не опасаясь интерференции с недиабетическими причинами полинейропатии. В ходе проведения терапии ДДН препаратом альфа-липоевой кислоты была оценена динамика морфологии нервных волокон роговицы: отмечено увеличение количества основных нервных стволов на 12,3% ($p < 0,001$), усиление ветвления нервных волокон на 44,1% ($p < 0,001$) и суммарной плотности нервов на 24,7% ($p < 0,001$). Кроме того, на фоне

лечения на 29,1% возросла толщина роговичных нервов, а извитость нервных волокон уменьшилась на 5,4% также с высокой достоверностью ($p < 0,03$).

Положительные изменения соотносятся с данными ЭНМГ, оцененными до и после курса терапии альфа-липоевой кислоты: после лечения альфа-липоевой кислотой отмечено увеличение амплитуд потенциалов действия чувствительных и двигательных нервов ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно) и скоростных показателей по этим же нервным волокнам ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). Кроме того, на фоне лечения отмечено значимое улучшение самочувствия пациентов, что отражено в снижении выраженности и количества жалоб по шкале NTSS9 на 69,3% ($p < 0,001$). При объективном осмотре с оценкой неврологического дефицита и подсчетом баллов по шкале NDS отмечено уменьшение медианы баллов NDS с 6 [4;8] до 4 [3;4]. Однако данная динамика не является статистически значимой ($p = 0,3$). Известно, что регенерация нервных волокон у пациентов с сахарным диабетом значительно нарушена в сравнении с нейрорегенерацией у здоровых людей [23,125]. Объективный осмотр, и в частности, данная шкала выявляют более грубые неврологические изменения, которые могут быть определены только при инструментальном обследовании. Таким образом, с учетом данных КМР, ЭНМГ, а также клинического улучшения можно говорить об уменьшении проявлений ДДН на фоне терапии препаратом АЛК, несмотря на отсутствие динамики по данным шкалы NDS. Помимо этого, стоит иметь в виду различия в чувствительности шкалы NDS и применявшихся в нашем исследовании методов оценки малых и больших волокон.

Часть включенных в исследование пациентов имела не компенсированный сахарный диабет (гликированный гемоглобин выше 7%). В связи с этим нами выполнена оценка всех вышеупомянутых параметров на фоне достижения целевых значений гликемии и гликированного гемоглобина. Компенсация углеводного обмена позволила уменьшить клинические проявления ДДН (по результатам подсчета баллов по шкале NTSS9) на 64,9% ($p < 0,001$). Также отмечено клинически и статистически значимое ($p < 0,001$) снижение проявлений ДДН, определяемых при осмотре по шкале NDS.

Аналогично вышесказанному показатели КМР значительно улучшились: компенсация СД способствовала увеличению на 16% количества основных нервных стволов ($p=0,004$), ветвления – на 32,4% ($p<0,001$), суммарной плотности нервов – на 23,6% ($p<0,001$), толщины основных нервных волокон ($p = 0,001$) длины нервных волокон – на 13,4% ($p<0,001$), уменьшению извитости роговичных нервов на 9,8% ($p = 0,01$) и утолщению основных нервных стволов на 25,6% ($p < 0,05$). Положительные изменения затронули и функциональные характеристики нервных волокон: по данным ЭНМГ зарегистрировано улучшение скоростных и амплитудных показателей на фоне достижения целевых значений глюкозы крови ($p<0,001$). Полученные результаты согласуются с литературными данными, указывающими на неоспоримо положительное влияние целевых значений гликемии на профилактику развития и прогрессирования ДДН в отношении СД 2 типа, однако в настоящее время достаточно мало аналогичных данных в отношении СД 1 типа [115].

После компенсации СД пациенты этой же группы прошли курс терапии препаратом альфа-липоевой кислоты и вновь были обследованы на предмет выраженности проявлений ДДН.

По результатам обследования после проведения курса терапии препаратом альфа-липоевой кислоты выявлено дальнейшее уменьшение жалоб пациентов на 45,2% по шкале NTSS9: медиана баллов снизилась с 2,33 [1,0; 2,7] до 1,33 [1,0; 2,0] ($p = 0,01$). Также, отмечено статистически достоверное уменьшение нейропатических признаков, определяемых по шкале NDS: медиана с ДИ снизилась с 4,0 [4,0 ; 5,0] до 4,0 [3,0 ; 4,0] ($p = 0,001$).

После компенсации СД и курса терапии АЛК пациентам повторно была выполнена КМР. По результатам исследования сохранилась положительная динамика структуры суббазального нервного сплетения роговицы, однако степень улучшения показателей оказалась меньше, чем при компенсации углеводного обмена: количество основных нервных волокон и их ветвей, а также их суммарная плотность увеличились на 4,6%, длина нервных волокон – на 3,2%, толщина – на 0,3%, а извитость роговичных нервов уменьшилась на 0,9%. Несмотря на

небольшую разницу показателей, статистическая достоверность различий определена только в отношении суммарной плотности нервных волокон роговицы ($p = 0,04$) и длины нервных волокон ($p < 0,001$).

Показатели ЭНМГ нижних конечностей после компенсации СД и терапии препаратом альфа-липоевой кислоты также улучшились минимально: 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%. Достоверная разница определена только в отношении амплитуд потенциалов действий чувствительных нервных волокон.

Таким образом, на фоне терапии препаратом альфа-липоевой кислоты после достижения целевого уровня гликированного гемоглобина отмечено дополнительное уменьшение субъективных симптомов ДДН (уменьшение выраженности жалоб пациентов) и небольшое, но достоверное улучшение некоторых инструментальных показателей. Величина этой положительной динамики была меньше, чем по итогам компенсации сахарного диабета, что подтверждает ведущее значение последней для профилактики прогрессирования диабетической полинейропатии. Кроме того, нельзя исключить эффект гликемической памяти, ухудшающий пластичность нервных волокон.

В 1999 г. было опубликовано рандомизированное контролируемое исследование альфа-липоевой кислоты у пациентов с ДДН ALADIN III (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), результаты которого показали, что 3-недельная парентеральная терапия препаратом альфа-липоевой кислоты с последующим 6-месячным пероральным курсом не оказали клинически значимого влияния на нейропатические симптомы в сравнении с плацебо [144]. Напротив, по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SYDNEY II терапия препаратом альфа-липоевой кислоты значимо улучшила субъективные ощущения ДДН по шкале TSS [108], однако объективные маркеры поражения периферических нервов, получаемых при инструментальных исследованиях, в этом клиническом испытании не проводились. Крупнейшее исследование эффективности альфа-

липоевой кислоты при лечении ДДН NATHAN также не дает однозначных ответов о профилактическом или лечебном эффекте препарата [111]. В связи с этим можно говорить о необходимости проведения дальнейших исследований, где критерием эффективности будут не симптомы нейропатии, а объективные нейропатические нарушения. Кроме того, как указывалось выше, эти исследования проводились у пациентов с 2 типом сахарного диабета, что не дает полной уверенности в том, что только СД был причиной развития полинейропатии и коморбидность данных пациентов не внесла значимого вклада в поражение нервных волокон, что делает дискуссионным диагноз диабетической нейропатии.

По совокупности полученных данных можно говорить не только о специфичности, но и о чувствительности КМР в отношении ДДН. Согласно данным Дедова И. И., Шестаковой М. В. от 2023 г [22] СД тип 1 составляет лишь 5.58% всех случаев СД в Российской Федерации, и эти данные сопоставимы с мировыми [89]. Возможно, что если бы в исследование включались пациенты с более тяжелыми формами ДДН, то ассоциации указанных параметров были бы сильнее. Таким образом, редкая встречаемость данного типа заболевания и, как следствие, малый разброс патологии объясняет малую выборку проведенного исследования, что, возможно, является причиной отсутствия достоверной связи отдельных изменений роговичных нервов с результатами ЭНМГ и лабораторными данными.

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 роговичных 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 роговичных 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 нейропатией 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 [96]. 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) [90], так и работами, показывающими положительную динамику параметров малых нервных волокон роговицы, у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций [114, 91].

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[36].

Среди хронических осложнений сахарного диабета диабетическая полинейропатия является самой распространенной патологией [62,66]. 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 ветвления, 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 нейропатией у пациентов с 1 типом сахарного диабета должно стоять достижение целевых значений гликемии. Терапия препаратом 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 [34, 33]. 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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛК – альфа-липоевая кислота

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДИ – доверительный интервал

ДН – диабетическая нейропатия

ДДН – дистальная диабетическая нейропатия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия

КМР – конфокальная микроскопия роговицы

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

НАДН – никотинамид-аденин-динуклеотид (NAD) + водород (H).

НАДН – никотинамидадениндинуклеотида

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НВ – нервные волокна

НЯ – Нежелательные явления

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРВм – скорость распространения возбуждения по моторным волокнам

ТТГ – тиреотропный гормон

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭНМГ – электронейромиография

ADA – American Diabetes Association

ALADIN – alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy

CD4+ – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial

DEKAN – Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie

EDIC – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study

HbA1c – гликированный гемоглобин

IL-1 β – интерлейкин 1 β

Max – максимум

Me – медиана

Mean – среднее арифметическое

Min – минимум

NATHAN – Neurological Assessment of Thiocctic Acid in Neuropathy

NDS – Neuropathy Disability Score

NSS – Neuropathy Symptomatic Score

NTSS9 – Neuropathy Total Symptom Scores

ORPIL – Oral Pilot

S – расстояние между точками стимуляции

Std.Err. of β – стандартная ошибки регрессии

SYDNEY – Symptomatic Diabetic Neuropathy

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

TSS – Total Symptom Score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Возможности конфокальной микроскопии. (Предварительное сообщение) / Аветисов С.Э., Егорова, Г.Б // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2006. – Т. 7. – № 2. – С. 45–49.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.; 2023. - С. 121
3. Артемова, Н.М. Стимуляционная электромиография: учебное пособие для врачей / Артемова Н.М., Везенова И.В., Соколов А.В. – 2013. – Рязань : ГБОУ ВПО РязГМУ, 2013. – 80 с.
4. Астахов, С.Ю. Конфокальная микроскопия как метод оценки фильтрационной зоны у пациентов с глаукомой, перенесших гипотензивные вмешательства / Астахов С.Ю., Ткаченко Н.В. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2010. – Т. 11. – № 1. – С. 23-26.
5. База Данных Клинико-Эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html> (дата обращения 12.02.2025).
6. Балаболкин М.И. Диабетология / Балаболкин М.И. – Медицина. – Москва, 2000. – 672 с.
7. Балаболкин, М.И. Диабетическая автономная нейропатия / под ред. Балаболкин М.И., Чернышова Т. Е., В.В. Трусов. – Экспертиза. – Ижевск, 2001. – 1-35 с.
8. Балаболкин, М.И. Диабетическая невропатия / Балаболкин М.И., Креминская В.М. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100. – № 10. – С. 57-64.
9. Валеева, Ф.В. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Валеева Ф.В.; Шайдуллина М.Р. // Сахарный диабет. – 2009. – Т. 4. – С. 56–60.

10. Галстян, Г.Р. Лечение дистальной диабетической полинейропатии / Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – № 4 (105). – С. 201-203.
11. Городецкий, В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофических дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации / В.В. Городецкий. – Медпрактик. – Москва, 2004. – 36 с.
12. Егорова, Г.Б. Морфологические изменения при глаукоме на фоне повышенного ВГД и при длительной гипотензивной терапии по результатам конфокальной микроскопии роговицы / Егорова Г.Б., Федоров А.А., Аверич В.В. // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – Т. 3. – С. 113–117.
13. Жукова, Л.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. / Жукова Л.А. // РМЖ. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 24.
14. Клиника диабетической невропатии / Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., [и др.] // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6. – № 12. – С. 787–801.
15. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. / Дедов И.И. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. / Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., [и др.] // Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» – 2019. – С. 27.
16. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. / Дедов И.И. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. / Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., [и др.] // Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» – 2022. – С. 12-15.
17. Котов, С.В. Диабетическая нейропатия: монография / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. – Медицина. – Москва, 2000. – 45, 139, 150 с.
18. Котов, С.В.; Диабетическая нейропатия. 2е издание / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. – МИА. – Москва, 2011. – 440 с.
19. Красавина, М. И. Может ли конфокальная микроскопия роговицы оценить повреждение нервных волокон у пациентов с диабетической полинейропатией? /

- Красавина М. И., Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е. // Офтальмологические ведомости. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 61-68.
20. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете / Бреговский В.Б., Зайцев А.А., Залевская А.Г., [и др.] – ДИЛЯ. – Санкт-Петербург, 2004. – 272 с.
21. Российское межрегиональное общество по изучению боли, Шкала Общей Оценки Симптомов Невропатии (NTSS-9). [Электронный ресурс]. URL: https://painrussia.ru/publications/the-questionnaires-and-scales-to-assess-pain/ntss-9.default.ivp.php?clear_cache=Y. (дата обращения 04.02.2019).
22. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. / Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., [и др.] // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104-123.
23. Строков, И.А. Альфа-липоевая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полинейропатии в стационаре и поликлинике / И.А. Строков, А.С. Фокина // Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 3. – С. 50-55.
24. Удовиченко, О. В. Диабетическая стопа / О. В. Удовиченко. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 272 с.
25. Штейн, Г. И. Руководство по конфокальной микроскопии / Г. И. Штейн. – СПб : ИНЦ РАН, 2007. – 77 с.
26. Электронейромиография в диагностике ранних стадий диабетической нейропатии – приглашение к дискуссии эндокринологов, неврологов, электрофизиологов / П. М. А. Руюткина Л.А., Полторацкая Е.С., Пахомов И.А., [и др.] // Медицинский Совет. – 2016. – Т. 10. – С. 156-162.
27. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – ГЭОТАР-Мед. – Москва, 2019. – 1072 с.
28. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes / R. Franceschi, E. Mozzillo, F. Di Candia [et al.] // Acta Diabetologica. – 2022. – Vol. 59. – № 3. – P. 293-308.

29. Adult stature and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: The FinnDiane Study and the Diabetes Control and Complications Trial / J. Wadén, C. Forsblom, L. M. Thorn [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – № 8. – P. 1914-1920.
30. Albers, J. W. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes / J. W. Albers, R. Pop-Busui // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2014. – Vol. 14. – № 8.
31. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017 // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – № Supplement_1. – P. 1-2.
32. Angiotensin-Converting Enzyme in the Human Heart / A.H. Jan Danser, Maarten A.D.H. Schalekamp, Willem A. Bax, [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – № 6. – P. 1387-1388.
33. Artificial Intelligence and Corneal Confocal Microscopy: The Start of a Beautiful Relationship / U. Alam, M. Anson, Y. Meng [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 20. – P. 6199.
34. Artificial Intelligence Based Analysis of Corneal Confocal Microscopy Images for Diagnosing Peripheral Neuropathy: A Binary Classification Model / Y. Meng, F. G. Preston, M. Ferdousi [и др.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Т. 12. – № 4. – C. 1284.
35. Automatic analysis of diabetic peripheral neuropathy using multi-scale quantitative morphology of nerve fibres in corneal confocal microscopy imaging / M. A. Dabbah, J. Graham, I. N. Petropoulos [et al.] // *Medical Image Analysis*. – 2011. – Vol. 15. – № 5. – P. 738-747.
36. A quantitative study of Meissner's corpuscles in man / A. Bolton, R. K. Winkelmann, P. J. Dyck // *Neurology*. – 1966. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-1.
37. Boulton, A.J. M. Diabetic Neuropathy / A. J. M. Boulton // *Medical Clinics of North America*. – 1997. – Vol. 82. – № 4. – P. 909-929.
38. Bril, V. Ranirestat for the Management of Diabetic / V. Bril // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – № 7.
39. Callaghan, B. C. Distal symmetric polyneuropathy a review. T. 314 / B. C. Callaghan, R. S. Price, E. L. Feldman. – American Medical Association, 2015.

40. Cardiovascular autonomic neuropathy and the impact on progression of diabetic kidney disease in type 1 diabetes / T. Bjerre-Christensen, S. A. Winther, N. Tofte [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-9.
41. CCMetrics soft. Validated image analysis software for tracing corneal nerve morphology. URL: <https://sites.manchester.ac.uk/ccm-image-analysis/> (дата обращения: 15.07.2018)
42. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring / M. Yapanis, S. James, M. E. Craig [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2022. – Vol. 107. – № 6. – P. E2221-E2236.
43. Corneal confocal microscopy compared with quantitative sensory testing and nerve conduction for diagnosing and stratifying the severity of diabetic peripheral neuropathy / M. Ferdousi, A. Kalteniece, S. Azmi [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. – 2020. – Vol. 8. – № 2.
44. Corneal Confocal Microscopy Detects Early Nerve Regeneration After Pancreas Transplantation in Patients With Type 1 Diabetes / S. Mehra, M. Tavakoli, P. A. Kallinikos [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – № 7. – P. 2608-2612.
45. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy / M. Tavakoli, P. Kallinikos, A. Iqbal [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2011. – Vol. 28. – № 10. – P. 1261-1267.
46. Corneal confocal microscopy detects small nerve fibre damage in patients with painful diabetic neuropathy / A. Kalteniece, M. Ferdousi, S. Azmi [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 3371.
47. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis / M. S. Jiang, Y. Yuan, Z. X. Gu, [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 100. – № 1. – P. 9-14.
48. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy / M. Tavakoli, P. Begum, J. McLaughlin, [et al.] // *Muscle and Nerve*. – 2015. – Vol. 52. – № 3. – P. 363-370.

49. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis / H. Gad, I. N. Petropoulos, A. Khan [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 134-147.
50. Corneal confocal microscopy identifies small fibre damage and progression of diabetic neuropathy / S. Dhage, M. Ferdousi, S. Adam [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1859.
51. Corneal confocal microscopy: A non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients / R. A. Malik, P. Kallinikos, C. A. Abbott [et al.] // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46. – № 5. – P. 683-688.
52. Corneal markers of diabetic neuropathy / N. Pritchard, K. Edwards, A. M. Shahidi [et al.] // *Ocular Surface*. – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 17-28.
53. Corneal Nerve Tortuosity in Diabetic Patients with Neuropathy / P. Kallinikos, M. Berhanu, C. O'Donnell [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2004. – Vol. 45. – № 2. – P. 418-422.
54. Corneal nerves: Structure, contents and function / L. J. Müller, C. F. Marfurt, F. Kruse, T. M. T. Tervo // *Experimental Eye Research*. – 2003. – Vol. 76. – № 5. – P. 521-542.
55. Correlation Between Different Stages of Diabetic Nephropathy and Neuropathy in Patients with T2DM: A Cross-Sectional Controlled Study / L. Xu, X. Lin, M. Guan, Y. Liu // *Diabetes Therapy*. – 2018. – Vol. 9. – № 6. – P. 2335-2346.
56. Correlation between sudomotor function, sweat gland duct size and corneal nerve fiber pathology in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Ishibashi, R. Kojima, A. Kawasaki [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2014. – Vol. 5. – № 5. – P. 588-596.
57. Cruzat, A. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease / A. Cruzat, Y. Qazi, P. Hamrah // *Ocular Surface*. – 2017. – Vol. 15. – № 1. – P. 15-47.
58. Dahlin, L. B. The Dynamics of Nerve Degeneration and Regeneration in a Healthy Milieu and in Diabetes / L. B. Dahlin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 20.

59. Decreased glomerular filtration rate and increased albuminuria for identification of cardiovascular autonomic neuropathy in subjects with and without diabetes / Y. C. Lai, H. Y. Li, Y. D. Jiang [et al.] // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2021. – Vol. 230. – P. 102757.
60. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy / B. C. Callaghan, L. L. Gao, Y. Li [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2018. – T. 5. – № 4. – C. 397-405.
61. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association / A. J. M. Boulton, A. I. Vinik, J. C. Arezzo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – № 4. – P. 956-962.
62. Diabetic Neuropathy / D. Ziegler, J. Keller, C. Maier, [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2021. – Vol. 129. – № S 01. – P. S70-S81.
63. Diabetic neuropathy / E. L. Feldman, B. C. Callaghan, R. Pop-Busui [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-18.
64. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association / R. Pop-Busui, A. J. M. Boulton, E. L. Feldman [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 136-154.
65. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management / J. L. Edwards, A. M. Vincent, H. T. Cheng, [et al.] // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2008. – Vol. 120. – № 1. – P. 1-34.
66. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy / Z. Iqbal, S. Azmi, R. Yadav [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2018. – Vol. 40. – № 6. – P. 828-849.
67. Diagnosing diabetic neuropathy: Something old, something new / I. N. Petropoulos, G. Ponirakis, A. Khan [et al.] // *Diabetes and Metabolism Journal*. – 2018. – Vol. 42. – № 4. – P. 255-269.
68. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy / U. Alam, M. Jeziorska, I. N. Petropoulos [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 7.

69. Diseases, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney, CKD-EPI Creatinine Calculator. URL: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/estimated-gfr-calculators/adults-pediatrics> (дата обращения: 12.05.2020)
70. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres / J. Burgess, B. Frank, A. Marshall [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. 165.
71. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes / D. Ziegler, N. Papanas, A. Zhivov [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63. – № 7. – P. 2454-2463.
72. Early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy by corneal confocal microscopy / H. Wang, D. Fan, W. Wang [et al.] // *National Medical Journal of China*. – 2015. – Vol. 95. – № 35. – P. 2851-2856.
73. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study / J. W. Albers, W. H. Herman, R. Pop-Busui [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – № 5. – P. 1090-1096.
74. Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus / B. Laczky, J. Cseh, M. Mohás [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2009. – Vol. 46. – № 2. – P. 105-111.
75. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN study) / D. Ziegler, H. Schatz, F. Conrad [et al.] // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – № 3. – P. 369-373.
76. Electrophysiological measurements of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review / D. Shabeeb, M. Najafi, G. Hasanzadeh [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. – 2018. – Vol. 12. – № 4. – P. 591-600.

77. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis / B. S. Dellamea, L. C. F. Pinto, C. B. Leitão [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2014. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-13.
78. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy / B. C. Callaghan, A. A. Little, E. L. Feldman, [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – № 6.
79. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – № 1. – P. 99-111.
80. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy / J. Kasznicki, M. Kosmalski, A. Sliwinska [et al.] // Molecular Biology Reports. – 2012. – Vol. 39. – № 9. – P. 8669-8678.
81. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy / A. M. Stino, A. E. Rumora, B. Kim, [et al.] // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. 76-84.
82. Ewing, D. J. The natural history of diabetic autonomic neuropathy - PubMed / D. J. Ewing // An International Journal of Medicine. – 1980. – Vol. 49. – № 1.
83. Fibrates and Microvascular Complications in Diabetes - Insight from the FIELD Study / J. Ansquer, C. Foucher, P. Aubonnet, [et al.] // Current Pharmaceutical Design. – 2009. – Vol. 15. – № 5. – P. 537-552.
84. Gabapentin therapy improves heart rate variability in diabetic patients with peripheral neuropathy / N. Ermis, H. Gullu, M. Caliskan [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2010. – Vol. 24. – № 4. – P. 229-233.
85. Genetic and epigenomic modifiers of diabetic neuropathy / M. Jankovic, I. Novakovic, D. Nikolic [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 9. – P. 1-19.

86. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis / Y. Zhao, R. Zhu, D. Wang, [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2019. – Vol. 6. – № 10. – P. 1996-2013.
87. Grisold, A. Mediators of diabetic neuropathy / A. Grisold, B. C. Callaghan, E. L. Feldman // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. – 2017. – Vol. 24. – № 2. – P. 103-111.
88. He, J. Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas / J. He, H. E. P. Bazan. – Text : electronic // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – № 5. – P. 956-964. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325488/> (дата обращения: 12.04.2021).
89. Hicks, C. W. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes / C. W. Hicks, E. Selvin // *Current Diabetes Reports*. – 2019. – Vol. 19. – № 10. – P. 86.
90. Immunological and Cardiometabolic Risk Factors in the Prediction of Type 2 Diabetes and Coronary Events: MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study / C. Herder, J. Baumert, A. Zierer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – № 6. – P. e19852.
91. Improvements in Diabetic Neuropathy and Nephropathy After Bariatric Surgery: a Prospective Cohort Study / S. Adam, S. Azmi, J. H. Ho [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2021. – Vol. 31. – № 2. – P. 554-563.
92. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: An ocular biomarker for peripheral and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus / S. L. Misra, J. P. Craig, D. V. Patel [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2015. – Vol. 56. – № 9. – P. 5060-5065.
93. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes / B. Salehi, Y. Berkay Yilmaz, G. Antika [et al.] // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9. – № 8. – P. 1-25.
94. Kennedy, J. M. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus / J. M. Kennedy, D. W. Zochodne // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2005. – Vol. 10. – № 2. – P. 144-157.

95. Maddaloni, E. In vivo corneal confocal microscopy in diabetes: Where we are and where we can get / E. Maddaloni, F. Sabatino // *World Journal of Diabetes*. – 2016. – Vol. 7. – № 17. – P. 406.
96. Malik, R. A. Corneal confocal microscopy for the assessment of diabetic neuropathy and beyond in Brazil / R. A. Malik // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2022. – Vol. 80. – № 8. – P. 767-769.
97. Malik, R. A. Corneal confocal microscopy meets continuous glucose monitoring: a tale of two technologies / R. A. Malik // *Chinese Medical Journal*. – 2022. – Vol. 135. – № 16. – P. 1891-1893.
98. Malik, R. A. Diabetic neuropathy: A focus on small fibres / R. A. Malik // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2020. – T. 36. – № S1.
99. Malik, R. Clinical applications of corneal confocal microscopy / R. Malik // *Clinical Ophthalmology*. – 2008. – Vol. 2. – № 2. – P. 435.
100. Mark J. Brown. Textbook of Diabetic Neuropathy / Mark J. Brown. – Ann Intern. – Stuttgart, 2004. – 141-248 c.
101. Martin, C. L. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study / C. L. Martin, J. W. Albers, R. Pop-Busui // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – № 1. – P. 31-38.
102. McIllduff, C. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy / McIllduff C., Rutkove S. // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2011. – Vol. 7. – P. 377.
103. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status / B. C. Callaghan, R. Xia, M. Banerjee [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – № 5. – P. 801-807.
104. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets / S. Dewanjee, S. Das, A. K. Das [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2018. – Vol. 833. – P. 472-523.

105. Navarro-Flores, E. Quality of Life in Individuals with Diabetic Foot Syndrome / E. Navarro-Flores, O. Cauli // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. – 2020. – Vol. 20. – № 9. – P. 1365-1372.
106. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: A multinational normative data set / M. Tavakoli, M. Ferdousi, I. N. Petropoulos [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 5. – P. 838-843.
107. Oliveira-Soto, L. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy / L. Oliveira-Soto, N. Efron. // *Cornea*. – 2001. – T. 20. – № 4. – C. 374-384.
108. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy / D. Ziegler, A. Ametov, A. Barinov [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – № 11. – P. 2365-2370.
109. Osborne, H. B. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study / H. B. Osborne // *Journal of the American Medical Association*. – 1983. – Vol. I. – № 25. – P. 717.
110. Papanas, N. Corneal confocal microscopy: Recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy. T. 6 / N. Papanas, D. Ziegler. – Blackwell Publishing, 2015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26221515/> (дата обращения: 12.04.2021).
111. Papanas, N. α -Lipoic Acid, Diabetic Neuropathy, and Nathan's Prophecy / N. Papanas, E. Maltezos // *Angiology*. – 2012. – Vol. 63. – № 2. – P. 81-83.
112. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms / P. Sytze Van Dam, M. A. Cotter, B. Bravenboer, [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 719. – № 1-3. – P. 180-186.
113. Petroll, W. M. In Vivo Confocal Microscopy of the Cornea: New Developments in Image Acquisition, Reconstruction, and Analysis Using the HRT-Rostock Corneal Module / W. M. Petroll, D. M. Robertson // *Ocular Surface*. – 2015. – Vol. 13. – № 3. – P. 187-203.
114. Postchallenge Hyperglycemia Is Positively Associated With Diabetic Polyneuropathy / B. W. C. Bongaerts, W. Rathmann, B. Kowall [и др.] // *Diabetes Care*. – 2012. – T. 35. – № 9. – C. 1891-1893.

115. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial / D. Ziegler, P. A. Low, R. Freeman [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2016. – Vol. 30. – № 2. – P. 350-356.
116. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4years in the NATHAN 1 trial / D. Ziegler, P. A. Low, R. Freeman [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2016. – Vol. 30. – № 2. – P. 350-356.
117. Ramirez, M. A. Epalrestat: An aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy / M. A. Ramirez, N. L. Borja // Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 28. – № 5 PART 1. – P. 646-655.
118. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy / I. N. Petropoulos, U. Alam, H. Fadavi [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2014. – Vol. 55. – № 4. – P. 2062-2070.
119. Repeatability of in vivo corneal confocal microscopy to quantify corneal nerve morphology / I. N. Petropoulos, T. Manzoor, P. Morgan [et al.] // Cornea. – 2013. – Vol. 32. – № 5. – P. 83-89.
120. Repeatability of measuring corneal subbasal nerve fiber length in individuals with type 2 diabetes / N. Efron, K. Edwards, N. Roper [et al.]. – Text : electronic // Eye and Contact Lens. – 2010. – Vol. 36. – № 5. – P. 245-248. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724854/> (date accessed: 12.04.2021).
121. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (DCCT/EDIC) study / B. H. Braffett, R. A. Gubitosi-Klug, J. W. Albers [et al.] // Diabetes. – 2020. – Vol. 69. – № 5. – P. 1000-1010.
122. Ristikj-Stomnaroska, D. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy / D. Ristikj-Stomnaroska, V. Risteska-Nejashmijk, M. Papazova // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2019. – Vol. 7. – № 14. – P. 2267-2270.

123. Rosenberg, M. E. Corneal Structure and Sensitivity in Type 1 Diabetes Mellitus / M. E. Rosenberg // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2000. – Vol. 41. – P. 2915-2921.
124. Safety evaluation of α -lipoic acid supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical studies / F. Fogacci, M. Rizzo, C. Krogager [et al.] // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – № 10. – P. 1-34.
125. Saini, D. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy / D. Saini, A. Kochar, R. Poonia // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 69. – № 11. – P. 3364.
126. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy / Z. Yang, R. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 2018. – № 7. – P. 2-5.
127. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus / G. Hussain, S. A. A. Rizvi, S. Singhal [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. – 2013. – Vol. 7. – № 4. – P. 238-242.
128. Siemionow, M. Diabetic Neuropathy: Pathogenesis and Treatment. A Review / M. Siemionow, Y. Demir // *Journal of Reconstructive Microsurgery*. – 2004. – Vol. 20. – № 3. – P. 241-252.
129. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial / P. J. Dyck, C. J. Overland, P. A. Low [et al.] // *Muscle and Nerve*. – 2010. – Vol. 42. – № 2. – P. 157-164.
130. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: Comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density / X. Chen, J. Graham, M. A. Dabbah [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 6. – P. 1138-1144.
131. SSujjay, J. Height is a risk factor for development of peripheral insensate neuropathy / SSujjay J., Siva Ranganathan Green, Mohamed Kasim A. // *International Journal of Advances in Medicine*. – 2019. – Vol. 6. – № 3. – P. 860.

132. Standards of Medical Care in Diabetes—2017 Abridged for Primary Care Providers // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 1-135.
133. Strong association between vibration perception thresholds at low frequencies (4 and 8 Hz), neuropathic symptoms and diabetic foot ulcers / E. Lindholm, M. L. Ndahl, K. Fagher [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 2.
134. Sudomotor testing of diabetes polyneuropathy / S. M. Krieger, M. Reimann, R. Haase [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol. 9. – № SEP.
135. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024 / N. A. ElSayed, G. Aleppo, R. R. Bannuru [et al.] // *Diabetes Care*. – 2024. – Vol. 47. – № Supplement_1. – P. S5-S10.
136. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy / C. Quattrini, M. Tavakoli, M. Jeziorska [et al.]. – Text : electronic // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – № 8. – P. 2148-2154. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513704/> (дата обращения: 12.04.2021).
137. Tavakoli, M. Corneal confocal microscopy: A novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies / M. Tavakoli, R. A. Malik. – Text : electronic // *Journal of Visualized Experiments*. – 2010. – № 47. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248693/> (дата обращения: 9.10.2021).
138. Tesfaye, S. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy / S. Tesfaye, D. Selvarajah // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2012. – Vol. 28. – № SUPPL. 1. – P. 8-14.
139. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy / P. M. Kluding, M. Pasnoor, R. Singh [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2012. – Vol. 26. – № 5. – P. 424-429.
140. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis / X. Liu, Y. Xu, M. An, [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. 1-16.
141. Therapy of endocrine disease: A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy / T. Han, J. Bai, W. Liu, [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167. – № 4. – P. 465-471.

142. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments / M. A. Elafros, H. Andersen, D. L. Bennett [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2022. – Vol. 21. – № 10. – P. 922-936.
143. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid - A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) / D. Ziegler, M. Hanefeld, K. J. Ruhnau [et al.] // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38. – № 12. – P. 1425-1433.
144. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. / D. Ziegler, M. Hanefeld, K. J. Ruhnau [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – № 8. – P. 1296-1301.
145. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: A meta-analysis / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler, [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2004. – Vol. 21. – № 2. – P. 114-121.
146. Utility of assessing nerve morphology in central cornea versus whorl area for diagnosing diabetic peripheral neuropathy / N. Pritchard, C. Dehghani, K. Edwards [et al.] // *Cornea*. – 2015. – Vol. 34. – № 7. – P. 756-761.
147. Vinik, A. I. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A. I. Vinik, D. Ziegler // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – № 3. – P. 387-397.
148. Wilson, N. M. Inflammatory Mediators in Diabetic Neuropathy / N. M. Wilson // *Journal of diabetes & metabolism*. – 2011. – P. 1-7.
149. World Health Organization. Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes // - Текст: электронный // World Health Organization. Seventy-fourth world health assembly. – 2021. – № May. – P. 1-6. URL: chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf (дата обращения 07.09.2021)

150. Worrall, G. Results of the DCCT trial. Implications for managing our patient with diabetes / G. Worrall // Canadian Family Physician. – 1994. – Vol. 40. – № NOV. – P. 1955-1960, 1963.
151. Ziegler, D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: A critical review / D. Ziegler // Treatments in Endocrinology. – 2004. – Vol. 3. – № 3. – P. 173-189.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 Шкала общей оценки симптомов нейропатии (NTSS-9)

Симптом	Выраженность				Частота		
	Нет	Слабо	Умеренно	Сильно	Редко	Часто	Постоянно
Стреляющие боли	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Жжение	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Ноющие боли	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Аллодиния	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Статическая гипералгезия	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Покалывание	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Онемение	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Зябкость	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Судороги	0	1	2	3	0	0,33	0,66

Приложение 2

Шкала нейропатического дисфункционального счета NDS

(Neuropathy Disability Score)

	Правая сторона	Левая сторона	Сумма сторон
Исследование рефлексов (0 – норма, 1 – снижен, 2 – отсутствует)			
Коленный рефлекс			
Ахиллов рефлекс			
Исследование чувствительности (0 – норма, 1 – нарушение до основания пальцев, 2 – нарушение до середины стопы, 3 – нарушение до лодыжек, 4 – нарушение до колена)			
Болевая			
Тактильная			
Температурная			
Исследование вибрационной чувствительности			
ПВЧ на 1м пальце			
ПВЧ на лодыжке			
Индекс НДС (0–4 – норма, 5–13 – умеренная нейропатия, 14–28 – выраженная нейропатия)			