

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

¹Осепьянц В.Г., ¹Карпов С.М., ²Санеева Г.А., ²Александрович Г.А.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, dolce_vika@mail.ru

²Кафедра эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии, Ставрополь, e-mail: dolce_vika@mail.ru

Разработка и изучение современных методов ранней диагностики диабетической полинейропатии имеют важное клиническое значение. До определенного времени симптомы, признаки и электрофизиологические показатели являлись ключевыми конечными точками при диагностировании диабетической полинейропатии. Однако они не учитывали повреждение мелких нервных волокон, которые поражаются первыми на ранних этапах развития сахарного диабета и даже еще до развития клинических проявлений. Поэтому внедрение новых современных методик, таких как конфокальная микроскопия роговицы и когерентная томография глаза, являются ведущим направлением в настоящее время, позволяющим своевременно выявить и предотвратить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диагностика

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

¹Osepyants V.G., ¹Karpov S.M., ²Saneeva G.A., ²Aleksandrovich G.A.

¹Stavropol state medical university, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, dolce_vika@mail.ru

²Department of Endocrinology, Pediatric Endocrinology and Diabetology Stavropol, e-mail: dolce_vika@mail.ru

Development and study of modern methods for early diagnosis of diabetic polyneuropathy has important clinical implications. For a time the counting of the symptoms, signs and electrophysiological parameters were the key endpoints in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. However, they do not take into account the damage to small nerve fibers that are affected first in the early stages of diabetes, even before the onset of clinical manifestations. Therefore, the introduction of modern techniques such as confocal microscopy of the cornea and coherence tomography of the eye, are one of the leading directions in real time, allowing to detect and to prevent progression of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diagnosis

Диабетическая полинейропатия (ДПН) до сих пор остается одним из основных и грозных хронических осложнений сахарного диабета (СД). По данным различных исследований, частота невропатии среди больных СД варьирует в широких пределах — от 10 до 90%, в зависимости от методологии исследования, применяемых критериев диагностики, а также длительности и степени метаболической декомпенсации [11, 30, 22, 35]. У 5% пациентов неврологические нарушения являются первыми симптомами заболевания и позволяют в дальнейшем диагностировать диабет. В среднем частота невропатии среди больных с СД составляет около 25%, при углубленном неврологическом исследовании она возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования и количественной оценки чувствительности — до 90% [4].

В клинической практике необходимость и важность своевременной диагностики ДПН часто недооценивается как эндокринологами, так и врачами других специальностей,

поэтому зачастую многие ее случаи остаются нераспознанными. Ранее выявление и эффективное лечение полинейропатии имеет важное медицинское, социальное и экономическое значение и позволит уменьшить количество нетравматичных ампутаций, инвалидизаций и смертности от данного осложнения.

Как известно, диагноз ДПН может быть установлен на основании жалоб пациента и данных тщательного медицинского осмотра [33]. Однако в настоящее время не существует «золотого стандарта» для выявления нейропатических нарушений при сахарном диабете. В 1988 г. в Сан-Антонио был достигнут консенсус в отношении стандартизированных методов диагностики диабетической полинейропатии, рекомендуя проводить ряд мероприятий. В их числе: выявление клинических симптомов, клиническое обследование, неврологический анализ, количественное сенсорное тестирование, автономные функциональные пробы, электродиагностическое исследование: определение скорости проведения импульса по нерву. При этом диагноз ДПН должен быть подтвержден данными как минимум двух из пяти перечисленных диагностических методов [6, 7].

Одной из особенностей клинической картины диабетической полинейропатии является длительный бессимптомный период [9]. По данным некоторых авторов, до 50% пациентов имеют бессимптомную форму ДПН, а выраженную болевую симптоматику, требующую лечения, имеют около 10–20 % больных СД [3, 10, 19, 24]. Поэтому, несмотря на то, что ДПН встречается часто и имеет характерные клинические проявления (жжение, онемение, покалывание, острая, стреляющая боль и т.д.), она обычно плохо диагностируется, в том числе на ранних стадиях заболевания, когда своевременный диагноз особенно важен. Так, в исследовании GOAL Ale (Glycemic Optimization with Algorithms and Labs At Point of Care) с участием 7892 больных СД 2-го типа продемонстрировано, что правильный диагноз легких или умеренных форм ДН был поставлен лишь одной трети пациентов [20]. В этой связи до сих пор актуален вопрос проведения ранней диагностики ДПН и внедрения в скрининговое обследование пациентов с сахарным диабетом современных методов выявления данного осложнения на доклинических этапах его развития.

Зачастую клинические проявления ДПН возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД 1-го типа, а у части пациентов, страдающих СД 2-го типа, одновременно с диагностикой заболевания [19, 30, 35], и определяются выраженностью метаболических расстройств и степенью структурных изменений в периферической нервной системе. В настоящее время установлено существование несколько типов нервных волокон. В зависимости от размера они делятся на толстые и тонкие (малые). Поражение толстых волокон ведет к слабости и атрофии мышц голени и стоп и, следовательно, к увеличению риска падений и переломов. При поражении тонких волокон, приводящем к развитию

различных (кардиальной, желудочно-кишечной, урогенитальной и др.) форм автономной нейропатии, увеличивается риск смертности. Кроме того, нервные волокна отличаются степенью миелинизации и характеристикой проводимых импульсов. Толстые нервные волокна достаточно сильно миелинизированы, к ним относятся А α и А β волокна, отвечающие за передачу вибрационной и тактильной чувствительности, и в тяжелых случаях их поражения развивается мышечная атаксия. Волокна А γ среднего размера также миелинизированы и иннервируют мышечные волокна. Существуют также малые нервные волокна – миелинизированные А δ и немиелинизированные С волокна, иннервирующие кожу и обеспечивающие болевую и температурную чувствительность [40]. Именно эти волокна поражаются первыми, на ранних этапах развития сахарного диабета и даже еще до ранних клинических проявлений диабета. Поэтому для ранней диагностики ДПН важны методы, позволяющие выявить повреждение именно тонких волокон.

По существующим рекомендациям [2] для определения выраженности клинических проявлений необходимо начинать обследование пациентов с проведения детального неврологического обследования имеющихся расстройств. Оно состоит из осмотра нижних конечностей, оценки мышечной силы, сухожильных рефлексов (ахилловых и коленных), а также изучения всех видов чувствительности: тактильной [27, 42], болевой [32], температурной [11, 12] и вибрационной с помощью специальных приборов. Именно снижение порога вибрационной чувствительности многими исследователями отмечается как наиболее прогностически неблагоприятный признак [1]. При этом необходимо учитывать, что порог виброчувствительности с возрастом снижается [18].

В количественной оценке чувствительности и выраженности симптомов нейропатии используют скрининговые опросники [46], такие как общая шкала неврологических симптомов TSS (Total Symptom Score); шкала неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS); шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS); визуальная аналоговая шкала (ВАШ). В основном эти шкалы применяются для определения динамики снижения болевой симптоматики при клинических исследованиях эффективности лекарственных препаратов, но они могут быть использованы и в общесоматической практике [36].

Несмотря на целый ряд положительных характеристик, количественные сенсорные тесты позволяют выявить нарушение только толстых нервных волокон. Кроме того, они имеют ряд ограничений, так как достаточно субъективны и зависят от внимания пациента, его мотивации и готовности к сотрудничеству, от антропометрических переменных (возраста, пола, массы тела, наличия в анамнезе курения и употребления алкоголя) [17]. К методам, позволяющим оценить повреждение малых нервных волокон, относятся биопсия

кожи и икроножного нерва [14, 41]. Наряду с явными преимуществами данные методики являются инвазивными, и, учитывая возможные риски возникновения целого ряда осложнений, они используются, как правило, в рамках клинических исследований или в дифференциальной диагностике различных видов нейропатий [41]. В этой связи особый интерес вызывают данные о применении конфокальной микроскопии роговицы с целью выявления повреждения нервных волокон на ранних стадиях, которые появились в последние годы. [2]. В некоторых зарубежных исследованиях было показано, что повреждение и восстановление нервного волокна в роговице при сахарном диабете характеризуется нарушением метаболизма и соотношения коллагена, фибронектина и протеогликанов, так же как и определенных факторов роста, включающих фактор роста фибробластов, фактор роста нервов [47]. Конфокальная микроскопия роговицы представляет собой быстрый, неинвазивный метод оценки структуры роговицы, оценивающий степень повреждения роговичных нервов, что по некоторым данным коррелирует с состоянием периферических нервов [23]. Роговица имеет обильную иннервацию, которая представлена трофическими, чувствительными и вегетативными нервными волокнами. По своему типу нервные волокна роговицы представляют собой немиелинизированные С волокна и миелинизированные А δ волокна [29, 38]. В роговице плотность нервных окончаний самая высокая в человеческом организме. Если сравнить ее с кожей, то можно отметить, что на 1 мм² кожи содержится около 200 нервных окончаний, например болевых рецепторов, а в роговице их свыше 7000 [29, 32]. При этом для исследования роговицы не требуется забор образцов, она доступна для визуального осмотра. Данный метод позволяет визуализировать живые ткани роговицы на клеточном уровне, измерить толщину каждого из ее слоев, оценить клетки эпителия, стромы, заднего эпителия роговицы [34, 26, 21, 28, 37, 45, 31]. При сахарном диабете оценка степени повреждения нервных волокон роговицы с помощью конфокальной микроскопии представляется особенно важной, так как многие хирургические вмешательства, в особенности фоторефракционная кератэктомия, приводят к снижению чувствительности роговицы.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) глаза сопоставима с конфокальной микроскопией роговицы по новизне и значимости полученных данных. ОКТ определяет толщину, структуру нервных волокон, проводит анализ диска зрительного нерва, а также позволяет оценить макулу у пациентов с СД [16, 25, 39]. Был проведен сравнительный анализ диагностической значимости данных методик [43, 44]. Получено, что наибольшей чувствительностью в диагностике толщины сетчатки и нервных волокон обладает оптическая когерентная томография глаза (чувствительность для ретинальной конфокальной

микроскопии составила 0,94; специфичность – 0,78; k – 0,69; чувствительность когерентной томографии глаза – 0,98; специфичность – 0,85; k – 0,84).

Как уже говорилось, для уточнения диагноза ДПН применяют также электрофизиологические методы исследования (ЭФИ), такие как электронейромиография (ЭНМГ) и магниторезонансная томография (МРТ). ЭФИ позволяют выявить и определить степень тяжести ДПН. Некоторые авторы считают ЭФИ одними из наиболее точных методов объективной диагностики функции периферического нерва [8]. В пробном исследовании S.E. Eaton и соавт. [15] использовали МРТ и продемонстрировали снижение зоны поперечного сечения спинного мозга в шейном и грудном отделах у пациентов с ДПН по сравнению со здоровыми добровольцами. Это позволило высказать предположение, что ДПН является заболеванием не только периферических нервов.

В заключение хотелось бы отметить тот факт, что диагностика ДПН в настоящее время не представляет трудностей и может быть проведена врачами разных специальностей. Однако следует отметить, что наличие бессимптомных форм ДПН и гетерогенный характер заболевания определяют необходимость раннего и более детального изучения различных форм поражения периферической нервной системы при СД с целью разработки четких критериев диагностики и определения приоритетных путей профилактики и лечения отдельных форм поражения.

Список литературы

1. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа // Практическая Медицина, 2005; 140 с.
2. Дедов И.И., М.В. Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Выпуск 7-й // М: Медиа Сфера, 2015 – 112 с.
3. Демидова И.Ю., Храминин В.Н., Игнатова О.Ю. Диабетическая дистальная полинейропатия // Эндокринная хирургия 1(2), 2008.
4. Котов С.В. Калинин А., Рудакова И. Диабетическая нейропатия // Медицинская газета.– 2001. – № 41.
5. Оsepьянц В.Г., Александрович Г.А., Карпов С.М., Санеева Г.А. Роль инсулинорезистентности в развитии полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (литературный обзор) // Научно-практический рецензируемый журнал «Клиническая неврология» № 1, 2015 г. – С. 29–33.
6. Храминин В.Н., Демидова И.Ю., Староверова И.Н., Игнатова О.Ю. Диабетическая нейропатия: учебное пособие. Видар-М, 2012. – 128 с.

7. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). // *Diabetes Care*. 1988; 11:592–597.
8. Bril V. Electrophysiologic testing. In: textbook of Diabetic Neuropathy.// Thieme 2002: 177–184.
9. Boulton A.J.M., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. // *Diabet. Med*. 1998; 15.
10. Boulton A.J.M., Kirsner R.S., Vileikyte L. Neuropathic diabetic foot ulcers // *N. Engl. J. Med*. Vol. 351. 2004. № 1. P. 48-55.
11. Boulton A.J.M., Vinik A.L, Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. Vol. 28. 2005. № 4. P. 956–962.
12. Casellini C. M., Vinik A.I. Clinical Manifestations and Current Treatment Options for Diabetic Neuropathies.// *Endocr Pract.* - 2007; 13(5):550-566.
13. Collier A, Reid W, McInnes A, Cull RE, Ewing DJ, Clarke BF. Somatosensory and visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics with mild peripheral neuropathy.// *Diabetes Res Clin Pract*.1988 Sep 5;5(3):171–175.
14. Devigili G., Tugnoli V., Penza P. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology // *Brain*. — 2008. — Vol. 131.— P. 1912–1925.
15. Eaton S. E., Harris N. D., Rajbhandari S. M. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. // *Lancet* 2001 358;35-36.
16. Efron N. The Glenn A. Fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy // *Optom. Vis. Sci*. 2011. V. 88(6). P. 661–683.
17. Gelber D., Pfeifer M., Broadstone V. Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects // *Diabetes Complications*.— 1995.— Vol. 9.— P. 170–176.
18. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006; 77: 354-358.
19. Happich M., John J., Stamenitis S., Clouth J., Polnau D. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002 — results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study // *Diabetes Res. Clin. Pract*. Vol. 81.2008. № 2. P. 223–230.
20. Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. Vol. 28. 2005. № 6. P. 1480–1481.

21. Jalbert I., Stapleton F., Papas E., et al. In vivo confocal microscopy of the human cornea. // Br. J. Ophthalmol. — 2003.—Vol. 87.— № 2.—P. 225–236.
22. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K., Webb D.J., Eaton S., Kerenyi Zs., Tamas Gy, Ward J.D., Fuller J.H., the EU-RODIABIDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study// Diabet. Med. Vol. 19. 2002. № 11. P. 900–909.
23. Malik R., Kallinikos P., Abbott C.etal. Cornealconfocal microscopy: a non-invasivesurrogate of nervefibre damageand repair in diabetic patients // Diabetologia.— 2003. — Vol. 46,— P. 683–688.
24. Marshall S.M., Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes // BMJ. Vol. 333. 2006. № 7566. P. 475–480.
25. Maser R.E., Laudadio C., De Cherney G.S. The effects of age and diabetes mellituson nerve function // J. Am. Geriatr. Soc. 1993. V. 41 (11). P. 1202.
26. Mastropasqua L., Nubile M. Confocal Microscopy of the Cornea. // SLACK Incorporated. USA. – 2002. P. 122.
27. Mayfield J.A, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. J/ Fam/ Pract. 2000; 49: 517-529.
28. Maurer J.K., Jester J.V. Use of the vivo confocal microscopy to understand the pathology of accidental ocular irritation. // Toxicol. Pathol. – 1999.—Vol. 27. – № 1. – P. 44–47.
29. Müller L., Vrensen G., Pels L. et al. Architecture of human corneal nerves // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1997. — Vol. 38. — P. 985–994.
30. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy // Ed. by P. Kempler. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
31. Oliveira – Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy // Cornea. – 2001. – V. 20. – № 4. – C. 374–384.
32. Paisley A. N., Abbott C. A., Van Schie C. H. M.* and Boulton A. J. M. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. // Diabet. Med. 2002; 19: 400-405.
33. Pascuzzi R.M. Peripheral neuropathies in clinical practice. //Med. Clin. N. Am. 2003; 87: 697-724.
34. Patel S., McLaren J., Hodge D., et al. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microsco0py in vivo. // Invest. ophthalmol.Vis. Sci. – 2001.— Vol.42.—N2.—P. 333–339.
35. Said G. Diabetic neuropathy — a review // Nat. Clin. Pract. Neurol. Vol. 3. 2007. № 6. P. 331–340.

36. Somodi S., Hahnel C., Slowic C. et al. Confocal in vivo microscopy and confocal laser-scanning fluorescence microscopy in keratoconus. // Ger. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 5. – № 6. – P. 518–525.
37. Scott J., Huskisson E.C., Graphic representation of pain. // Pain 1976; 2:175-84).
38. Tavakoli M., Hossain P., Malik R. Clinical applications of corneal confocal microscopy// Clinical. Ophthalmology. — 2008. — № 2. — P. 435–445.
39. Tavakoli M., Marshal A., Thompson L., Efron N., Malik R. Corneal confocal microscopy is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes // Diabetes care. 30. 2007. P. 1895–1897.
40. Tavee J., Zhov L. Small fiber neuropathy: A burning problem// Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2009. – Vol.76, № 5. – 297–305.
41. Thomas P. Nerve biopsy // Diabet Med. — 1997. — Vol. 16. — P. 351–352.
42. Valk G.D., Grootenhuis, PA; van Eijk, JT et al., «Methods for assessing diabetic polyneuropathy: validity and reproducibility of the measurement of sensory symptom severity and nerve function tests» // DIABET REC, 47(2), 2000. Pp. 87–95.
43. Varano M., Scassa C., Ripandelli G. et al. New diagnostic tools for macular edema // Doc Ophthalmol. 1999. V. 97. P. 373–379.
44. Yoshida A. New examination methods for macular disordersapplication of diagnosis and treatment // Nippon Ganka Zasshi. 2000. V.104. P.899–942.
45. Wygledowska–Promienska D., Rokita–Wala I., Gierek–Ciaciura S. et al/ The alterations in the corneal structure at III/IV stage of keratoconus by means of confocal microscopy and ultrasound biomicroscopy before penetrating keratoplasty. // Klin. Oczna 1999.–Vol.101. – № 6. – P. 427–432.
46. Ziegler D Diagnosis and management of diabetic peripheal neuropathy // Diabet. Med. 1996. 34-38.
47. Uenda S., Del Cerro M., Rao G. The Epithelial innervations in human cornea. A light and electron microscopic study // The Cornea: transactions of the Word Congress on the Cornea. – New York Raven Press, 1988. – P. 63– 67.

Рецензенты:

Долгова И.Н., д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь;

Чагай Н.Б., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.