

УДК 616.8-031.14-02:616.379-008.64-07

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В.М. Алифирова, Р.Б. Цыренжапова, В.А. Столярова

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск
E-mail: tz.rada@yandex.ru

MODERN APPROACHES IN EARLY DIAGNOSTICS OF DIABETIC NEUROPATHY

V.M. Alifirova, R.B. Tsyrenzhapova, V.A. Stolyarova

Siberian State Medical University, Tomsk

Диабетическая нейропатия является одной из самых актуальных проблем здравоохранения не только в России, но и во всем мире. Ранняя диагностика и лечение этого заболевания могут предотвратить развитие серьезных осложнений.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, диагностика, аксонопатия, демиелинизация, конфокальная микроскопия роговицы.

Diabetic neuropathy is one of the most important challenges of health care not only in Russia, but all over the world. Early diagnosis and treatment of this disease may prevent serious complications.

Key words: diabetic neuropathy, diagnosis, axonopathy, demyelinating, corneal confocal microscopy.

Сахарный диабет (СД) представляет собой важную медико-социальную проблему, являясь одной из основ-

ных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Распространенность СД приобрела масшта-

бы эндемии и, по данным Государственного регистра, на 1 января 2010 г. в России по обращаемости зарегистрировано 3 млн 121 тыс. больных СД, из них 90% – больные с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). К этому стоит добавить, что около 500 млн человек страдают метаболическим синдромом [5]. Согласно Z. Bloomgarden, в США в 2003 г. зарегистрировано 13,8 млн больных, 5 млн человек имеют не диагностированные формы заболевания, а 41 млн – преддиабет [14]. Срок жизни больных СД 2-го типа снижен на 5–10 лет [42]. У 20–30% этих больных уже имеются такие осложнения СД, как нейропатия, ретинопатия, нефропатия и ангиопатия различной локализации. У больных СД в 2–3 раза чаще развивается инфаркт миокарда и инсульт, в 10 раз чаще встречается слепота, в 20 раз – гангрена и ампутация нижних конечностей [16, 30, 31, 36].

Современные представления об эпидемиологии и классификация диабетической нейропатии. СД относится к группе эндокринных заболеваний, развивающихся из-за относительного или абсолютного недостатка гормона инсулина или нарушения его взаимодействия с клетками организма, вследствие чего развивается стойкое увеличение содержания сахара (глюкозы) в крови (гипергликемия). Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ (углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого) [6].

Поражение нервной системы при СД встречается с высоким постоянством и, по данным разных авторов [7], обнаруживается у 30–90% больных СД. Диабетическая нейропатия (ДН) является самым распространенным осложнением СД и проявляется поражением периферической и вегетативной нервной системы. Впервые предположил, что диабет является причиной невропатии в 1864 г. Marchal de Calvi [18]. ДН характеризуется клиническими синдромами, которые различаются по проявлениям, течению и анатомическому распределению. Исторически классификации ДН начались с E. Leyden, который в 1893 г. описал гиперестетическую, паралитическую и атактическую формы [35]. Большинство современных классификаций основываются на топографическом распределении.

В настоящее время наиболее удобной и распространенной является классификация, предложенная в 1993 г. P. Thomas и D. Thomilson [56].

Классификация ДН.

1. Симметричные нейропатии:
 - дистальная симметричная сенсо-моторная нейропатия;
 - симметричная проксимальная моторная нейропатия нижних конечностей;
 - автономная нейропатия:
 - а) судомоторная нейропатия;
 - б) кардиоваскулярная нейропатия;
 - в) гастро-интерстициальная нейропатия;
 - г) урогенитальная нейропатия;
 - д) нарушение распознавания гипергликемии.
2. Фокальные и мультифокальные нейропатии:
 - краниальные нейропатии;

- межреберная мононейропатия и мононейропатия конечностей;
- ассиметричная моторная нейропатия нижних конечностей.

3. Смешанные формы.

Представленная классификация основывается на наличии клинических проявлений ДН. Однако при обследовании больного с помощью различных чувствительных методов (электрофизиологические тесты, количественное, сенсорное и автономное тестирование) часто выявляются нарушения функций нервной системы при отсутствии жалоб и клинических признаков. В связи с этим целесообразно выделять субклиническую и клиническую стадии нейропатии. Для выявления субклинической стадии используются электродиагностические методы и функциональные тесты. Использование клинических критериев позволяет судить о явно выраженной нейропатии.

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность диабетической нейропатии в различных выборках колеблется от 5 до 100% [25]. Факторы, определяющие столь большую вариабельность данных, следующие: использование диагностических методов с разной степенью специфичности и воспроизводимости; большинство методов диагностики характеризуется значительной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью; отсутствие согласованных, стандартизованных критериев диагностики (многообразные проявления нейропатии).

Преимущественно сенсорная или сенсомоторная дистальная полинейропатия (ДПН) является самой распространенной формой ДН. В структуре неврологических осложнений сахарного диабета ДПН занимает первое место, около 70% приходится на дистальную полинейропатию [39]. Представленность ДПН в различных эпидемиологических исследованиях широко варьирует.

S.E. Fageberg [26] проводил исследование в течение 6 лет и обследовал более 300 пациентов с диабетом. В его работе была выявлена статистическая значимая связь между ретинопатией, нейропатией и нефропатией. Кроме того отмечено, что частота нейропатии коррелирует с длительностью заболевания диабетом.

Pirart [46, 47] провел серию исследований по эпидемиологии диабетической нейропатии, в которой были обследованы 4400 пациентов с сахарным диабетом, находившиеся в Брюссельском госпитале в период с 1947 по 1973 гг. По данным его работы, 7,5% больных имели клиническую (симптомную) нейропатию в момент установления диагноза сахарного диабета, и у 50% она выявлялась при длительности сахарного диабета более 25 лет.

Работы R.J. Palumbo [43] основывались на ретроспективном анализе историй болезни пациентов с сахарным диабетом (1028 человек), живущих в Рочестере. На основе клинической диагностики выявлено, что у 10,5% (108 человек) верифицирована нейропатия. Из них у 72% выявлялась дистальная полинейропатия, у 12% – карпальный туннельный синдром, у 6% – другие виды мононейропатий, у 10% – другие формы ДН. Автономная нейропатия была обнаружена у 3 из 108 пациентов. Кроме того, анализируя истории болезни пациентов в течение 20 лет,

было выявлено наличие поражения периферической нервной системы у 4% больных с длительностью диабета не более 5 лет и у 15% с 20-летним стажем диабета [41]. Среднее время развития заболевания составляло 9 лет с момента установления диагноза СД. Частота нейропатии была выше в группах пациентов с плохим гликемическим контролем. Был сделан вывод, что при сахарном диабете дистальный тип поражения является самым частым осложнением и зависит от длительности СД.

М. Harris и коллеги [32] проводили эпидемиологическое исследование 2829 больных с СД в возрасте от 18 лет и более. Пациенты были опрошены относительно наличия в течение последних 3 месяцев, жалоб сенсорного характера. Симптомы сенсорной нейропатии встречались у 30,2% при диабете 1-го типа и у 36% при диабете 2-го типа.

Дж. Дик и коллеги в течение 5 лет проводили эпидемиологическое исследование в Рочестере, в котором оценивали частоту и степень выраженности (по стадиям) диабетической нейропатии в популяции больных с СД [24, 25]. Было обследовано 378 пациентов в возрасте не старше 70 лет. С использованием клинического алгоритма и лабораторных критериев было выявлено, что у 24% пациентов верифицирован СД 1-го типа, у 76% – СД 2-го типа. На основании четких критериев диагностики, ДН была обнаружена у 60,8% пациентов, при этом у 47,6% из этих больных диагностирован дистальный тип поражения периферической нервной системы. Примерно у 13% из них выявлялась 2Б стадия ДПН. Было продемонстрировано, что наиболее частой формой ДН является дистальный тип поражения периферической нервной системы.

Основным фактором риска развития ДН является неадекватный гликемический контроль [25]. Исследование DCCT (Контроль диабета и оценка его осложнений) продемонстрировало, что интенсивная инсулинотерапия снижает риск развития ДН на 60% у больных с диабетом 1-го типа [19, 20].

К другим факторам риска относятся возраст и увеличение длительности диабета [21]. Оба фактора демонстрируют позитивную корреляцию со значительно высоким риском развития сенсорной нейропатии. Некоторые исследования показали, что избыточный вес, повышение артериального давления, повышение уровня триглицеридов также являются факторами вхождения в группу риска ДН [28].

По данным исследования, в Рочестере [23] частота нейропатии (как симптомной, так и бессимптомной) среди пациентов с диабетом 1-го типа составляла 54%, среди пациентов с диабетом 2-го типа – 45%. Представленность симптомной нейропатии была соответственно 15% при СД 1-го типа и 13% при СД 2-го типа. Более выраженную по степени тяжести ДПН имели пациенты с СД 1-го типа – 1–2%, при впервые выявленном диабете 2-го типа – 14–20%.

Таким образом, представленность ДН в популяции больных с СД, по данным различных авторов, широко варьирует и зависит от многочисленных факторов, основным из которых является вариабельность в критериях, а также и степень чувствительности применяемых мето-

дов для диагностики ДН. На основе проводимых в последние годы эпидемиологических исследований, а также с учетом опыта исследования диабетической нейропатии, полученного в Рочестере, были разработаны следующие критерии, которые могут быть использованы для диагностики ДН:

1. Наличие сахарного диабета.
2. Симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей как наиболее характерный, частый вид поражения периферической нервной системы.
3. Наличие хронической гипергликемии.
4. Корреляция с диабетической ретинопатией или нефропатией.
5. Исключение других неврологических заболеваний или других форм ДН.

Применение этих критериев, а также стандартные тесты, оценивающие симптомы и неврологические нарушения, электрофизиологические параметры, и другие более чувствительные методы, позволят определить поражение периферической нервной системы на раннем этапе и помогут наиболее точно установить истинную представленность в популяции больных с нарушением углеводного обмена.

Современные подходы в диагностике диабетической нейропатии. В зависимости от наличия или отсутствия жалоб неврологической симптоматики стадии ДПН принято разделять на следующие: N0 – отсутствие нейропатии, N1 – бессимптомная нейропатия (по данным электрофизиологического обследования и количественной оценки чувствительности), N2 – клинически выраженная нейропатия (N2a – нет слабости сгибателей стопы, N2b – нет слабости сгибателей стопы), N3 – нейропатия с признаками нарушения трудоспособности [22, 29, 57]. Для оценки динамики ДПН в течение непродолжительного времени или выявления эффекта лекарственной терапии будет неадекватным использование лишь классификаций стадий. Для этого применяются различные оценочные шкалы выраженности субъективных и объективных симптомов.

Диагностика ДПН основана на анализе субъективных проявлений (жалобы больных), клинических нарушений (симптомы) и данных инструментальных методов диагностики.

Субъективными признаками ДПН являются боли, онемение, парестезии, жжение преимущественно в нижних отделах конечностей. При полинейропатии в первую очередь поражаются тонкие волокна, доминирующим симптомом в клинической картине являются боли различного характера [11]. Больные описывают “режущие”, “прокалывающие” боли в ногах. Как правило, боли усиливаются в ночное время и могут сопровождаться жжением и онемением в голени, стопах. Клиническая диагностика ДПН включает в себя выявление расстройств в чувствительной сфере, изменения рефлексов, двигательных нарушений.

Двигательные нарушения чаще представлены слабостью в дистальных отделах ног, обычно в разгибателях стопы, или атрофией мышц стопы, которые особенно на

ранних стадиях ДПН наблюдаются редко. Снижение или отсутствие рефлексов на ногах, в первую очередь ахилловых, характерно для ДПН и во многих исследованиях служит основным показателем наличия ДПН [48]. Чувствительные нарушения широко варьируют от легкого онемения пальцев ног до глубокой анестезии с нейропатическими язвами и артропатией. Расстройства чувствительной сферы представлены в виде гипестезии по типу “перчаток” и “носков”. При преимущественном нарушении функции толстых волокон снижается вибрационная и проприоцептивная чувствительность. При поражении тонких волокон отмечается нарушение болевой и температурной чувствительности. По данным P. Thomas, поражение тонких волокон всегда опережает дефектность толстых волокон: можно выявить отдельно нарушение температурной чувствительности (поражение тонких волокон) без нарушения вибрационной, но нарушение вибрационной чувствительности (поражение толстых волокон) всегда сопровождается снижением температурной чувствительности [57, 58].

Для получения количественных данных при оценке жалоб используются следующие шкалы: TSS (шкала общих симптомов), предложенная Ziegler D. и соавт. [61], оценивает наличие и выраженность боли, жжения, онемения и парестезии за последние сутки. Сочетание различной интенсивности частоты каждого симптома имеет определенное значение, которое представлено в шкале от 0 до 3,66 балла. Каждый из 4 симптомов оценивается по шкале TSS, затем баллы, полученные по каждому отдельному симптому, суммируются. Важным преимуществом шкалы TSS является возможность получить количественную оценку выраженности ДПН. Однако тот факт, что шкала построена на жалобах, является ее определенным недостатком [12]. Кроме того, уменьшение жалоб может отмечаться не только при улучшении состояния периферических нервов, но и при гибели нервных волокон, что также ставит под сомнение однозначность трактовки результатов полученных при помощи шкалы TSS.

Одной из шкал, также основанной на субъективных признаках, является шкала NSC (Neuropathy Symptoms and Change – невропатические симптомы и изменения). Шкала используется для оценки выраженности различных симптомов, степени тяжести и изменений проявлений диабетической полинейропатии [29]. Отсутствие характерных жалоб не исключает наличие у больного ДПН, и это более опасно вследствие поздней диагностики осложнений.

Целью неврологического осмотра является выявление чувствительных и двигательных нарушений и степени их выраженности. Эти нарушения фиксируются либо как качественные признаки (наличие или отсутствие нарушения), либо оцениваются количественные в составе существующих шкал [23]. E.L. Feldman и коллеги [27] предложили для скрининга ДПН применять шкалы, включающие визуальный осмотр стоп; определение тактильной, вибрационной чувствительности с большого пальца стопы, ахилловы рефлексы – NIS-LL-счет невропатических нарушений в нижних конечностях, MNSI-мичиганский инструментальный скрининг невропатии. Данные шкалы широко используются в клиниках Европы и США при

первичном осмотре пациентов, а также для ранней диагностики и оценки динамики ДПН [12].

Применение только клинических методов диагностики не всегда оправдано, поскольку не позволяет выявить начальные субклинические формы диабетической полинейропатии.

Исследование периферической нервной системы с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) осуществляется с целью получения объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон.

Электрофизиологическая оценка состояния периферических нервов доступна, специфична в выявлении и определении степени поражения у пациентов с СД [51]. К наиболее широко используемым ЭНМГ методам относятся определение скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, оценка параметров вызванных М-ответов, а также потенциалов двигательных единиц, полученных при игольчатой миографии. Продемонстрировано, что скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервным волокнам у больных с СД снижается приблизительно на 0,5 м/с/год. В исследовании DCCT за 5-летний период наблюдения снижение СРВ по икроножному нерву составило около 2,7 м/с [21]. Определение СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов при СД распространено повсеместно [3, 4].

Важную роль в диагностике скрытых форм полинейропатии играет изучение проксимально-дистального градиента. Он позволяет определить относительное снижение СРВ при нормальных абсолютных величинах.

Большинство авторов отмечает, что нейрофизиологические показатели коррелируют с клиническими проявлениями ДПН [13, 50] а нередко ЭНМГ исследование позволяет выявить ДПН на субклинической стадии [17, 33, 59]. Изучение нервной проводимости может выявлять как демиелинизацию, так и аксональную дегенерацию. Демиелинизация проявляется нарушением СРВ, которая, как правило, снижается. Аксональная дегенерация выражается снижением амплитуд в сенсорных толстых волокнах и потенциала действия (ПД моторного нерва). Так, Г. Райхель [10] обнаружил преимущественно демиелинизирующий тип нарушения ЭНМГ параметров у больных СД 2-го типа пожилого возраста. В.М. Прихожан [9] подчеркивал, что при СД в процесс постепенно вовлекаются все участки периферической нервной системы (клетки переднего рога, аксоны, мышцы). Ведущей является патология чувствительных волокон. Однако надо учитывать, что при ЭНМГ исследовании тестируется преимущественно состояние волокон большого диаметра, хорошо миелинизированные [15].

Для дифференциальной диагностики неврологических нарушений при СД существуют также методы оценки соматосенсорных вызванных потенциалов, исследование Н-рефлекса и параметров F-волны. Исследование Н-рефлекса позволяет судить о состоянии проводимости всей сегментарной дуги, включая сенсорные двигательные волокна вне спинного мозга, интраспинальную часть, а также об уровне возбудимости мотонейронов. По результатам исследования М.М. Михеева и коллег, миогра-

фия единичного волокна зачастую является наиболее чувствительным методом подтверждения нарушения его функции при ДПН [2].

Ограничениями ЭМГ являются следующие причины: этот метод оценивает состояние только отдельных параметров (в частности амплитуда), а они имеют достаточно высокий индивидуальный порог; метод является зависимым от внешних факторов, таких как местоположение электродов или температуры тела. Однако без использования ЭМГ в современных условиях достаточно сложно адекватно охарактеризовать выраженность ДПН и проследить за динамикой процесса.

Прямое морфологическое исследование нерва является достаточно специфичным методом в диагностике периферических невропатий. Биопсия икроножного нерва проводится для диагностики атипичных форм, а также для оценки эффективности патогенетической терапии нейропатии. Однако биопсия нерва как инвазивная процедура нежелательна, а в ряде случаев и противопоказана пациентам с СД.

Относительно современной, высокоспецифичной процедурой считается кожно-пункционная биопсия. Этот метод заключается в извлечении малого (3–4 мм) образца кожи под местной анестезией и иммуногистохимическом окрашивании антителами против белково-генетического продукта 9,5 (PGP 9,5), который обнаруживается во всех периферических нервных волокнах. Эта техника дает возможность точно оценить плотность нервного волокна, которая строго коррелирует с тяжестью невропатии. M.I. Periquett и его коллеги обследовали большую когорту пациентов с периферической невропатией. В 38% случаях диагноз ДПН был установлен морфологически [45]. Применение кожно-пункционной биопсии является достаточно сложной процедурой в рутинной клинической практике, так как этот метод диагностики является инвазивным, отсутствует достаточная база данных нормальных показателей при различных переменных (возраст, раса и т.д.).

Одним из наиболее актуальных, высокочувствительных, неинвазивных методов диагностики является прижизненная конфокальная микроскопия роговицы с целью определения раннего повреждения мелких нервных волокон у пациентов с диабетом [55]. Актуальность исследований в этом направлении определяется тем, что повреждение ретинального слоя нервных волокон при СД может быть одним из ранних проявлений заболевания или предшествовать развитию диабетической полинейропатии. Хотя предполагается патогенетическая взаимосвязь между присутствием ретинальной микроангиопатии при диабете и тяжестью диабетической периферической нейропатии, отчетливая связь между ретинопатией и ДПН не была установлена, и только ограниченное число исследований изучает эту взаимосвязь [49, 53].

Поражение периферической нервной системы при диабете может быть вызвано разнообразием механизмов, включая гипоксию, окислительный стресс и процесс свободно радикального окисления липидов [8]. Данные патогенетические механизмы оказывают непосредственное влияние на ретинальный слой нервных волокон, и эти изменения могут быть предикторами развития диабе-

ческой невропатии.

A. Marshal, M. Tavakoli и их коллеги [53] измерили ретинальный слой нервных волокон у 137 пациентов с двумя типами диабета. Они использовали зеленые фильтрованные ахроматические фотографические негативы, чтобы оценить нервный слой, и распределили пациентов ретинопатией в 4 группы, где в одной из групп были больные без сосудистой и неврологической патологии, в других группах были пациенты с разной степенью ретинопатии. Их результаты показали, что у 20% пациентов, отнесенных к категории без ретинопатии, было повреждение ретинального слоя нервных волокон, и они предположили, что тяжесть ретинопатии была потенциальным фактором риска для повреждения РСНВ. Они также предположили, что “ватные” пятна на сетчатке, которые в основном появляются на более развитых стадиях ретинопатии, вероятно, вызывают повреждения ретинального слоя нервных волокон.

M. Tavakoli и его коллеги [54] провели количественное оценивание толщины ретинального слоя нервных волокон, используя конфокальную микроскопию роговицы. Каждое из этих исследований предполагало, что прогрессирующая потеря корнеальной чувствительности тем выше, чем выше степень поражения нейропатии. Данный метод в силу оригинальной конструкции микроскопа и его большой разрешающей способности позволяет визуализировать живые ткани роговицы на клеточном уровне, измерить толщину каждого из ее слоев, оценить количество, форму, размер клеток эпителия, стромы, заднего эпителия роговицы, степень десквамации эпителиальных клеток [8, 34, 37, 38, 40, 44, 52, 60]. Данный прибор позволяет исследовать роговицу по всей ее толщине, размер исследуемой зоны составляет 440х330 мкм. Толщина слоя сканирования составляет 5 мкм. Исследование проводится с использованием иммерсионной жидкости, которая находится между роговицей и объективом линзы, в результате чего исключается непосредственный контакт линзы и роговицы и сводится к минимуму риск повреждения эпителия. Проведение данного исследования возможно без применения анестетиков. В качестве иммерсионной жидкости используется гель (“Видисик”). Линза с каплей геля подводится к роговице до касания, толщина слоя иммерсионной жидкости должна быть равна 2 мм. Конструкция прибора позволяет исследовать роговицу в центральной зоне и ее парацентральных участках.

С.Э. Аветисов и его коллеги [1] провели исследования функционального состояния прибора. Конфокальная микроскопия дает возможность визуализировать волокна нервных сплетений роговицы. Субэпителиальное нервное сплетение находится под боуеновой мембраной. Его нервные волокна, перфорируя боуенову мембрану на уровне базального эпителия, формируют суббазальное нервное сплетение, волокна которого идут поверхностно, обеспечивая иннервацию базального эпителиального слоя, и заканчиваются в области поверхностных эпителиальных слоев. В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, извилистость, рефлексивность, ориентация, ветвление. В норме можно увидеть длинные, параллельно

идущие тяжи или пучки нервов [37, 40]. Часто нервные волокна яркие, хорошо контрастирующие на фоне непрозрачного темного фона. Строма роговицы занимает от 80 до 90% толщины роговицы и состоит из 3 основных компонентов: клеточного, бесклеточного и нейросенсорного. Клеточный компонент в основном состоит из кератоцитов и составляет примерно 5% всего вещества. Бесклеточный – от 90 до 95% стромы, включает правильные (регулярные) коллагеновые пластинчатые структуры и интерстициальную ткань. Нейросенсорный компонент представлен стромальным глубоким нервным сплетением. Типичная конфокальная микроскопическая картина стромы включает несколько ярких неправильной овальной формы тел, которые являются ядрами кератоцитов и лежат в толще прозрачного (темно-серого или черного) бесклеточного матрикса. При отсутствии патологических изменений стромы визуализация внеклеточных структур невозможна из-за их прозрачности. Строма может быть условно разделена на субслои: передний (непосредственно под боуеновой мембраной), переднее-средний, средний и задний. Средняя плотность кератоцитов выше в передней строме (10% толщины), их количество уменьшается по направлению к задним слоям. Плотность клеток прогрессивно уменьшается от передней (100%) к задней строме (53,7%).

При ДН морфологические изменения достаточно многообразны, особенно в области роговицы, вовлеченной в эктатический процесс. В эпителиальном слое могут определяться различные варианты эпителиопатии. Поверхностные клетки становятся деформированными и вытянутыми в косом направлении, клеточные границы нечеткие. Участки с большей отражательной способностью свидетельствуют о нарушении прозрачности [54]. Цвет клеток характеризует состояние их жизнедеятельности. Светлые клетки – с более сглаженной поверхностью и большей отражательной способностью, что является следствием их атрофии. Большое количество светлых клеток свидетельствует об их повышенной десквамации. Неравномерный рефлекс с боуеновой мембраны косвенно свидетельствует о нарушении ее структуры и прозрачности. В базальном эпителии обнаруживается деформация и неправильность формы клеток и иногда возможно определить небольшие зоны, в которых базальный эпителий отсутствует. Строма роговицы при полинейропатии всегда вовлечена в патологический процесс: повышенная отражательная способность передних отделов стромы и стрии Вогта в задних отделах стромы являются типичными находками. Основные изменения стромы представлены микростриями, которые выглядят, как разнородные тонкие линии со сниженной отражательной способностью (гипорефлекторные), контрастирующие с более светлой стромой, и располагаются внеклеточно [1].

Применение данного метода в клинической практике, позволит определить поражение периферической нервной системы при нарушениях углеводного обмена на доклинической стадии, так как эффективность медикаментозного лечения в первую очередь зависит от своевременного его назначения. Наиболее эффективным является лечение, проводимое на начальных стадиях раз-

вития диабетической полинейропатии, поэтому раннее выявление заболевания и назначение лечения может предотвратить дальнейшее прогрессирование процесса.

Литература

1. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б. Возможности конфокальной микроскопии (Предварительное сообщение) // КОФТ. Современные методы исследования в офтальмологии. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 45–48.
2. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая ЭМГ. – 1986. – 372 с.
3. Балаболкин М.И., Михайлова Е.В., Князева Е.П. Влияние больших доз токоферола на процессы ПОЛ и секрецию инсулина у больных ИНСД // Практич. эндокрин. – 1994. – № 3. – С. 10–12.
4. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. – Л.: Наука, 1990. – 230 с.
5. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2009. – Спец. выпуск. – С. 1–3.
6. Уоткинс П.Дж. Сахарный диабет. – М.: Бином, 2006. – 134 с.
7. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. Клиника, диагностика, терапия. – М.: Моники, 2000. – С. 3–17.
8. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Миа, 2011. – С. 56–79.
9. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. – М.: Медицина. – 1981. – С. 220–296.
10. Райхель Г. Электронейромиографическая диагностика диабетической полинейропатии // Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров: тез. докладов. – М., 1981. – Т. 2. – С. 447–448.
11. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А. и др. Клиника диабетической невропатии // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 12. – С. 797–801.
12. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринев А.Н. и др. Клинические методы оценки диабетической полинейропатии // Неврол. журн. – 2000. – № 5. – С. 14–18.
13. Abraham R.R., Abraham R.M., Wynn V. Autonomic and electrophysiological studies in patients with signs or symptoms of diabetic neuropathy // Electroencephal. Clin. Neurophysiol. – 1986. – Vol. 63. – P. 223–230.
14. Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 161–167.
15. Braune H.J. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 1997. – Vol. 37. – P. 339–407.
16. Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. The pathogenic role of non-enzymatic glycosylation in diabetic complication // The diabetic complications: scientific and clinical aspects. – 1993. – P. 280.
17. Celicer R., Basgoze O., Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. – 1996. – Vol. 36. – P. 29–35.
18. De Calvi M. Recherches sur les Accidents Diabetiques. – Paris, 1864.
19. DCCT Reserch Group: effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetic control and complications trial // Ann. Neurol. – 1995. – Vol. 38. – P. 869–880.
20. DCCT Reserch Group: the effect of intensive diabetes treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin- dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977–1005.
21. DCCT Reserch Group: factors in development of diabetes therapy on the development and progression of neuropathy //

- Diabetes. – 1998. – Vol. 37. – P. 476–483.
22. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle and Nerve*. – 1998. – Vol. 11. – P. 21–32.
23. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in population based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. – P. 817–822.
24. Dyck P.J., Kratz K.M., Lehman K.A., et al. The Rochester diabetic neuropathy study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41. – P. 799–807.
25. Dyck P.J., Thomas P.K. *Diabetic Neuropathy* : 2nd ed. – Philadelphia : WB Saunders. – 1993. – P. 239–254.
26. Fageberg S.E. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections // *Acta Med. Scand*. – 1959. – Vol. 164. – P. 1.
27. Feldman E.L. A practical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 17, No. 11. – P. 1281–1289.
28. Franklin G.M., Shetterly S.M., Cohen J.A. et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: the San Luis Valley diabetes study // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 17. – P. 1172–1175.
29. Grant J.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results // *Diabetic Neuropathy*. – Philadelphia, 1999. – P. 123–134.
30. Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. Mortality in non-insulin-dependent diabetes // *Diabetes in America* : 2nd edition / ed. M.I. Harris, C.C. Cowie et al. – National Institute of Health, 1995. – P. 233–255.
31. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med*. – 1998. – Vol. 339. – P. 229–234.
32. Harris M., Eastman R., Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – P. 1446–1450.
33. Hendriksen P.H., Oey P.L., Wieneke G.H., et al. Subclinical diabetic 1 and type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 1992. – Vol. 35. – P. 1099–1100.
34. Jalbert I., Stapleton F., Papas E. et al. In vivo confocal microscopy of the human cornea // *Br. J. Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 87, No. 2. – P. 225–236.
35. Leyden E. Die Entzundung der Peripheren Nerven // *Deut. Militar. Zeitsch*. – 1887. – Vol. 17. – P. 49.
36. Maser R.E., Laudadio C., De Cherney G.S. The effects of age and diabetes mellitus on nerve function // *J. Am. Geriatr. Soc*. – 1993. – Vol. 41 (11). – P. 1202.
37. Mastropasqua L., Nubile M. *Confocal Microscopy of the Cornea* // SLACK Incorporated, USA. – 2002. – P. 122.
38. 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, No. 1. – P. 44–47.
39. Melton L.J., Dyck P.J. Clinical features of diabetic neuropathies. Epidemiology // *Diabetic neuropathy* / eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas. – Philadelphia, 1987. – P. 27–39.
40. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy // *Cornea*. – 2001. – Vol. 20, No. 4. – P. 374–384.
41. Palumbo P.J., Elveback L.R., Chu C-P. et al. Diabetes mellitus: incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945–1970 // *Diabetes*. – 1976. – Vol. 25. – P. 556.
42. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 1987. – [Vol.] 30. – P. 123–31.
43. Palumbo P.J., Elveback L.R., Whisnant J.P. Neurologic complications of diabetes mellitus: transient ischemic attack, stroke, and peripheral neuropathy // *Adv. Neurol*. – 1978. – Vol. 19. – P. 593.
44. Patel S., McLaren J., Hodge D. et al. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2001. – Vol. 42, No. 2. – P. 333–339.
45. Periquet M.I., Novak V., Collins M.P. et al. Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy // *Neurology*. – 1999. – P. 1641–1647.
46. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Part 2 // *Diabetes Care*. – 1978. – Vol. 4. – P. 252–260.
47. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Part 1 // *Diabetes Care*. – 1978. – Vol. 3. – P. 168–176.
48. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Part 1 // *Diabetes Care*. – 1978. – Vol. 1. – P. 168–188.
49. Quatrini C., Tavakoli M., Jeziorska. M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes*. – [Vol.] 56. – P. 2148–2154.
50. Rendell M.S., Katims J.J., Richter R. et al. A comparison of nerve conduction velocities and current perception thresholds as correlates of clinical severity of diabetic sensory neuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. – 1989. – Vol. 52. – P. 502–511.
51. San Antonio Conference: proceedings of consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 1823–1839.
52. 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, No. 6. – P. 518–525.
53. Tavakoli M., Marshal A., Thompson L. et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with fabry disease // *Muscle and Nerve*. – 2009. – P. 976–984.
54. Tavakoli M., Marshal A., Thompson L. et al. Corneal confocal microscopy is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes // *Diabetes Care*. – 2007. – [Vol.] 30. – P. 1895–1897.
55. Tavakoli M., Asghar O., Alam U. et al. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy // *Ther. Advanc. Endocrinol. Metabol*. – 2010. – P. 69–88.
56. Thomas P.K., Thomilson D.R. *Diabetic and hypoglycemic neuropathy* // *Peripheral Neuropathy* / eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin et al. – Philadelphia : WB Saunders. – 1993. – P. 1219.
57. Thomas P.K. Classifications, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – P. 54–57.
58. Thomas P.K. Diabetic peripheral neuropathies: their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factor for development of interventions // *Eur. Neurol*. – 1999. – Vol. 41. – P. 35–43.
59. Ward J.D., Fisher D.J., Barnes C.G. et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics // *Lancet*. – 1971. – Vol. 1. – P. 428–431.
60. Wygladowska-Promienska D., Rokita-Wala I., Gierak-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, No. 6. – P. 427–432.
61. Ziegler D. The design of clinical trials for treatment of diabetic neuropathy // Neurosc. Res. Comm. – 1997. – Vol. 21. – P. 83–91.

Поступила 04.09.2011