

Конфокальная микроскопия роговицы — новый неинвазивный метод диагностики начальных проявлений повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете

Е.В. АРТЕМОВА, д.м.н. Г.Р. ГАЛСТЯН*, к.м.н. Д.С. АТАРШИКОВ, А.А. МАЛЬЧУГИНА, акад. РАН И.И. ДЕДОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

В настоящее время не существует надежных способов диагностики начальных проявлений повреждения периферической нервной системы. Только пункционная биопсия кожи и биопсия нервов могут быть использованы на доклинической стадии, однако эти методы инвазивны и сопряжены с риском инфекционных осложнений. Конфокальная микроскопия роговицы — новый неинвазивный морфометрический метод, позволяющий выявлять признаки раннего повреждения периферической нервной системы и исследовать динамику изменений, что может служить суррогатной точкой для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, конфокальная микроскопия роговицы, тонкие немиелинизированные нервные волокна.

Confocal retinal microscopy — the new non-invasive method for diagnostics of the early manifestations of the lesions in the peripheral nervous system associated with diabetes mellitus

E.V. ARTEMOVA, G.R. GALSTYAN, D.S. ATARSHCHIKOV, A.A. MALCHUGINA, I.I. DEDOV

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

There are presently no reliable methods for diagnostics of the early manifestations of the lesions in the peripheral nervous system. Only puncture biopsy of the skin and the nerves can be used at the preclinical stage. However, the application of these invasive methods is fraught with the risk of infectious complications. Confocal retinal microscopy is the new non-invasive morphometric technique that permits to reveal the early signs of the lesions in the peripheral nervous system and to study dynamics of the associated changes that can be used as a valid surrogate end point for the evaluation of the effectiveness of pharmacotherapy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, confocal retinal microscopy, fine non-myelinated nerve fibers.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных поздних осложнений сахарного диабета (СД), а также главной причиной язвенных дефектов стоп [1]. В связи с неуклонным ростом заболеваемости СД 2-го типа проблема приобретает все большие масштабы [2]. По современным представлениям, распространенность нейропатии на стадии явных клинических симптомов может достигать 21,9% [3], тогда как неврологический дефицит уже имеют около 50% пациентов с СД [4]. Недавно показано, что распространенность нейропатии среди лиц с СД составляет около 28%, однако начальные признаки повреждения периферической нервной системы обнаруживались уже у 13% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [5]. Различия в частоте встречаемости ДПН обусловлены отсутствием надежных методов диагностики, а также использованием различных критериев оценки степени тяжести нейропатии. Вероятно, повреждение нервных волокон может предшествовать развитию других осложнений СД и в ряде случаев быть первым клиническим признаком нарушения углеводного обмена.

Длительно существующие раневые дефекты нижних конечностей значительно увеличивают риск серьезных гнойно-септических осложнений, что в конечном итоге может приводить к ампутациям [6, 7]. Детальное понимание патогенетических механизмов развития синдрома диабетической стопы лежит в основе разработки оптимальной лечебной стратегии. Сочетанное поражение нервной системы, сосудистого русла и системы микроциркуляции у пациентов с нарушением углеводного обмена определяет специфику течения репаративного процесса, что обуславливает хронизацию раневых дефектов и в значительной степени снижает качество жизни пациента и увеличивает финансовые затраты на медицинскую помощь данной категории больных.

Ранние проявления диабетической нейропатии — патология тонких немиелинизированных нервных волокон

Согласно современным представлениям, немиелинизированные нервные волокна поражаются значительно раньше, нежели окруженные миели-

ном. По данным литературы, патологические изменения нервов возникают уже на стадии НТГ, когда пациенты длительно и безуспешно получают различные виды лечения по поводу идиопатической нейропатии, не подозревая об ее истинном генезе. Далеко не всем пациентам проводится простой скрининг на предмет нарушения углеводного обмена, включающий пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).

S. Novella и соавт. [8] при проведении ПГТТ у пациентов с болевой нейропатией выявили высокий процент нарушений углеводного обмена. В аналогичном исследовании у 26 из 73 пациентов с клиникой дистальной полинейропатии было выявлено НТГ и у 15 — СД. Значительные изменения в структуре тонких немиелинизированных нервных волокон, кожи проксимальной и дистальной части бедер и области медиальной лодыжки отмечены уже у лиц с НТГ, когда электрофизиологические исследования икроножного и глубокого малоберцового нерва еще не выявляли изменений. Другие причины нейропатии (семейные нейропатии, прием токсических препаратов, алкоголя, патология электролитного состава крови, липидного спектра, B_{12} -дефицит, почечная и печеночная недостаточность, гипотиреоз, системные заболевания и т.д.) у исследуемой когорты больных были исключены. В симптоматике преобладали сенсорные нарушения (боль) [9].

Согласно анатомической классификации, к тонким нервным волокнам относят A^{δ} — слабомиелинизированные и С — немиелинизированные волокна. A^{δ} -волокна заканчиваются в коже «холодовыми» терморесепторами, а также ноцицепторами (афферентная нервная дуга). С-волокна также отвечают за температурную чувствительность (тепловая), болевое восприятие и, кроме того, восприимчивы к химическим стимулам и давлению. К тонким немиелинизированным относятся также симпатические и парасимпатические нервные волокна, влияющие на функцию внутренних органов и микроциркуляторного русла кожи (автономная нервная система) [10].

В случае быстро развивающегося поражения нервных волокон чаще регистрируются позитивные симптомы, хорошо распознаваемые пациентами, чем негативные нейропатические проявления, которые развиваются в результате медленно прогрессирующей деафферентации при хроническом воздействии гипергликемии. Поскольку ДПН долгие годы может протекать с негативной симптоматикой и не отмечаться самим пациентом, на момент первичной диагностики рутинными методами изменения могут носить необратимый характер.

Эволюция методов диагностики нарушений периферической нервной системы

Методы диагностики условно можно подразделить на клиническое обследование с определением

наличия или отсутствия симптоматики, физикальное — с оценкой различных видов чувствительности, электрофизиологическое и патоморфологическое.

Оценка симптоматики проводится по специальным опросникам и шкалам, в которых учитываются как негативные, так и позитивные симптомы. Физикальное неврологическое обследование включает определение температурной, болевой тактильной и вибрационной чувствительности, в том числе с применением аппаратных методик. Существенным недостатком является высокая степень расхождения результатов тестов даже при выполнении исследования одним и тем же врачом в постоянных условиях, что, по всей видимости, связано с субъективностью исследования [11].

Электронейромиографическое исследование, в частности стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), позволяет судить о нервно-мышечном проведении по крупным миелинизированным волокнам [12]. Основные задачи ЭНМГ — оценка состояния и функционирования мышцы, нервного аппарата, выявление изменений на уровне нервно-мышечной передачи. Метод позволяет получить полноценное представление о типе поврежденного нервного волокна и понять характер повреждений (аксонопатия, демиелинизация), что способствует дифференциальной диагностике между различными заболеваниями. Поскольку электрофизиологическое исследование позволяет оценивать состояние крупных нервных волокон, использование данного метода для диагностики начальных изменений нецелесообразно.

Применяемые в диагностике повреждения тонких нервных волокон соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), регистрируемые в ходе электростимуляции периферических нервов, являются универсальным методом исследования афферентных сенсорных систем [13]. Поскольку регистрация ССВП осуществляется при избирательной стимуляции нервов, а $A^{\alpha\beta}$ -нервные волокна, отвечающие за тактильную и вибрационную чувствительность, имеют более низкий порог возбуждения, чем тонкомиелинизированные A^{δ} - и немиелинизированные С-волокна, регистрируемый ответ отражает возбуждение только крупных волокон.

Для оценки функции тонких A^{δ} - и С-волокон используются методики стимуляции С-волокон болевым, а A^{δ} -волокон тепловым воздействием. В зависимости от типа стимулятора эти методики подразделяются на лазерные (CO_2 -лазер) и контактные тепловые вызванные потенциалы (laser evoked potentials — LEP, contact heat evoked potential — CHEP, pain-related somatosensory evoked potentials — PREPs). У больных с нейропатической болью в начальной стадии заболевания, несмотря на нормальную плотность интраэпидермальных нервов, отме-

чается снижение амплитуды ответа СНЕР, что позволяет использовать этот метод для диагностики раннего повреждения тонких сенсорных волокон [14–16].

Учитывая высокую избирательность данных методов в отношении выявления патологии тонких слабо- или немиелинизированных волокон, их использование с целью первичной диагностики ДПН весьма оправдано.

Одной из приоритетных задач в клинической медицине является оценка эффективности проводимого лечения. Применение данных стимуляционных проб ограничивает высокая степень расхождения результатов на фоне симптоматической терапии (антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты и т.д.), направленной на купирование «нейропатической» боли. Кроме того, для оценки чувствительности и специфичности, а также стандартизации методики необходимо проведение крупных исследований. Отрицательным моментом является высокая внутрииндивидуальная вариабельность результатов.

Лазерная доплеровская флоуметрия — метод оценки состояния микроциркуляторного русла кожи. В рамках исследования оценивают базальную температуру кожных покровов, скорость кровотока в микроциркуляторном русле в базальном режиме и в ходе стимуляционных тестов, вазоконстрикторный рефлекс, индуцированный глубоким дыханием, постуральный или веноартериальный рефлекс, а также вазодилатацию вследствие локального нагревания кожных покровов. Регуляция сосудистого тонуса связана с симпатическим влиянием на гладкую мускулатуру артериол и артериоларных участков артериоловеноулярных анастомозов. Регистрируемые показатели позволяют судить о состоянии периферической нервной системы, регулирующей сосудистый тонус: рецепторного аппарата, реагирующего на тепловые раздражители (преимущественно С-волокна), и эффекторных путей (автономная нервная система) [17].

К патоморфологическим методам относятся биопсия нерва [18, 19] и определение плотности эпидермальных нервных волокон в биоптатах кожи [20, 21]. Оба метода являются инвазивными и, соответственно, сопряжены с риском инфекционных осложнений. Биопсия *n. suralis* проводится под местной анестезией путем разреза длиной около 5–7 см вдоль малой подкожной вены, сзади или на 1 см проксимальнее латеральной лодыжки. После выделения 3–5 см нерва производят анестезию проксимального участка и пересекают его сразу же у места инфильтрации (иногда достаточно биопсии только части нервных волокон, для чего вскрывают эпинеурий по длине и отделяют часть волокон с минимальным ветвлением).

Биопсия икроножного нерва, как и любое патоморфологическое исследование, позволяет уточ-

нить характер патологических изменений в ткани и используется с целью верификации этиологии и типа повреждения нервного волокна. К этому инвазивному исследованию прибегают лишь в тех случаях, когда другие методы диагностики не позволяют установить истинную причину заболевания, а симптоматика носит нетипичный характер. В этом случае биопсия позволяет провести дифференциальную диагностику между васкулитом, атипичной формой хронических воспалительных демиелинизирующих нейропатий, амилоидозом, саркоидозом или инфекционными заболеваниями, такими как лепра и т.д. Наконец, биопсию проводят при подозрении на некоторые наследственные болезни (метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Краббе, гигантоаксонная полинейропатия и детская нейроаксональная дистрофия). Симптоматика, характерная для дистальной диабетической полинейропатии зачастую довольно типична и диагностика последней на стадии явных клинических проявлений не вызывает трудностей. В таких случаях биопсия икроножного нерва может позволить судить лишь о степени повреждения. Кроме того, икроножный нерв относится к крупным миелинизированным сенсорным волокнам (за исключением некоторых немиелинизированных вегетативных волокон) и, следовательно, вовлекается в процесс повреждения значительно позже. Однако в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих или опровергающих оправданность использования биопсии нерва в качестве метода диагностики и определения этиологии ДПН (уровень доказательности IV) [22].

Пункционная биопсия кожи с количественной оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Неврологических Обществ, на сегодняшний день является «золотым стандартом» в диагностике повреждения тонких немиелинизированных волокон (класс рекомендаций А) [23].

Биопсия кожи различных участков верхних или нижних конечностей дает возможность верифицировать начальные проявления нейропатии, степень выраженности дегенерации, а также оценить динамику репаративных процессов. Для интерпретации полученных результатов разработаны гендерные и возрастные нормативные значения, согласно которым плотность интраэпидермальных нервных волокон в норме у мужчин может быть ниже, чем у женщин, но не зависит от массы тела или роста. При сравнении данного метода с физикальными исследованиями, оценивающими порог термo- и ноцицептивной чувствительности, получена прямая корреляционная зависимость между плотностью интраэпидермальных нервов и степенью увеличения пороговых значений (класс рекомендаций А), однако взаимосвязь с отдельными видами чувствитель-

ности (холодовая, тепловая, термо-болевая) сомнительна (класс рекомендаций С). Плотность нервных волокон прогрессивно снижается у пациентов с выраженной степенью нейропатии, рассчитанную по шкале неврологических расстройств (Neurological Disability Score) [24].

Для диагностики длиннозависимой патологии тонких нервных волокон рекомендуется проводить пункцию кожи дистального отдела нижней конечности (на 10 см выше латеральной лодыжки) глубиной до 3 мм (класс рекомендаций А). Увеличение глубины пункции до 5–8 мм позволяет визуализировать в материале потовые железы, волосные фолликулы и артериовенозные анастомозы дермы. Возможность получения пункционных биоптатов кожи из различных участков тела, дифференцирование соматических и автономных нервных волокон, исследование экспрессии различных белковых структур нервного волокна позволяет использовать пункционную биопсию в различных клинических исследованиях.

В работе Т. Umaphathi и соавт. [20] сравнивалась плотность интраэпидермальных нервных волокон в области голеностопного сустава и бедра у пациентов с СД без клинических и электрофизиологических признаков ДПН и в контрольной группе. Средняя плотность нервных волокон в области голеностопного сустава у изучаемой группы составила $9,1 \pm 5,0$ мм, в группе контроля — $13,0 \pm 4,8$ мм ($p < 0,001$). Плотность нервных волокон в области бедра достоверно не различалась. Чувствительность и специфичность диагностики ДПН с помощью пункционной биопсии кожи составляли 72,4 и 76,2% соответственно.

Крайне актуальной является разработка терапевтической тактики, направленной не только на купирование симптоматики, но и на инициацию репарации нервного волокна. Для оценки эффективности того или иного лекарственного препарата требуются наиболее информативные инструменты диагностики и воспроизводимые методики, позволяющие оценить степень повреждения, и в дальнейшем — динамику процессов, протекающих в нервном волокне. Пункционная биопсия отвечает всем этим требованиям, что делает данный вид исследования наиболее надежным для оценки состояния немиелинизированных нервных волокон. К недостаткам метода относятся его инвазивность, необходимость проведения процедуры в асептических условиях и участие патоморфологической лаборатории.

Поиск нового, лишнего вышеуказанных недостатков неинвазивного метода диагностики ранних изменений периферической нервной системы, который бы прочно занял место в клинической практике, стал в последние годы важнейшей задачей. Выявление диабетической нейропатии на доклинической стадии наиболее актуально у детей и подростков, по-

скольку использование инвазивных методик у данной категории больных невозможно, а электрофизиологических — значительно ограничено.

Конфокальная микроскопия роговицы — новый неинвазивный метод диагностики раннего повреждения тонких немиелинизированных нервных волокон

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) — новый неинвазивный метод, позволяющий диагностировать повреждения тонких немиелинизированных нервных волокон и, следовательно, выявлять начальные признаки повреждения нерва. Преимущество современных софокусных микроскопов заключается в возможности быстро получать качественные изображения различных слоев роговицы для дальнейшего анализа интересующих исследователей структур [25, 26].

Роговица содержит около 7000 чувствительных нервных окончаний на 1 мм^2 эпителия и является наиболее иннервируемой поверхностной тканью человеческого тела (кожа имеет около 2000 нервных окончаний на 1 мм^2). Соответствующее анатомическое строение, наличие большого числа А^δ- и С-волокон дает возможность использовать роговицу для оценки изменений периферической нервной системы, возникающих при воздействии различных повреждающих факторов. В отличие от кожи роговица лишена собственных кровеносных сосудов, что позволяет ей оставаться прозрачной светопреломляющей оптической средой. Транспорт трофических веществ в роговице осуществляется в основном через ее эндотелиальный (граничащий с передней камерой глаза), а также эпителиальный (наружный) слой. Важную роль в осуществлении трофической функции клеток роговицы играет аксональный транспорт по тонким немиелинизированным аксонам нейронов. Чтобы обеспечить достаточное питание эпителиального слоя на 2,1 млн базальных клеток роговицы приходится до 1,4 млн нервных окончаний [27].

У пациентов с СД чувствительность роговицы, измеренная при помощи бесконтактного эстезиометра, значительно ниже, чем у здоровых добровольцев [28], что обусловлено снижением плотности нервных волокон [29]. Кроме того, у пациентов со сниженной чувствительностью роговицы чаще развивались различные кератопатии [30], вплоть до язвенных дефектов [31]. Эти наблюдения позволяют провести параллель между этиопатогенезом нейропатической формы синдрома диабетической стопы и язвами роговицы, сформировавшимися вследствие длительного ношения контактных линз. В офтальмологии метод КМР получил широкое распространение, поскольку позволяет визуализировать клеточную трансформацию, а также оценить динамику изменений и эффективность проводимого лечения.

Большая часть нервов роговицы представлена чувствительными волокнами, которые являются окончанием глазничной ветви тройничного нерва (в некоторых случаях нижняя часть роговицы получает иннервацию от верхнечелюстной ветви). Помимо этого, эпителий роговицы получает симпатическое влияние от переднего шейного ганглия и парасимпатическое — от ресничного узла. Нервные волокна в области лимба теряют свою миелиновую оболочку и далее следуют в окружении шванновских клеток, меняя пространственную ориентацию и образуя суббазальное нервное сплетение между базальным эпителием роговицы и боуменовой мембраной. Метод конфокальной микроскопии позволяет получать качественные изображения суббазального нервного сплетения центральной части роговицы и оценивать плотность нервных волокон роговицы на 1 мм² (NFD), длину нервных волокон на 1 мм² (NFL); плотность нервных ветвей нервов на 1 мм² (NBD), а также их ветвистость (ТС — коэффициент извитости) [32, 33].

В исследовании М. Tavakoli и соавт. [34] проводилась оценка неврологического статуса с использованием шкал неврологических расстройств, нейрофизиологических тестов, количественных сенсорных тестов, а также исследовались чувствительность роговицы бесконтактным эстезиометром и морфология нервных волокон роговицы методом конфокальной микроскопии. По шкале неврологических нарушений NDS определяли стадию ДПН: NDS 0—2 — нет нейропатии; NDS 3—5 — легкая нейропатия; NDS 6—8 — умеренная и NDS 9—10 — тяжелая нейропатия. Количественные сенсорные тесты включали оценку порога вибрационной, тепловой (С-волокна) и «холодовой» чувствительности (А^δ-волокна). ЭНМГ использовалась для оценки функционального состояния икроножного и малоберцового нерва. Возраст, длительность СД и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не различались между группами; не было выявлено корреляции между величиной NDS и HbA_{1c} ($r=0,098$; $p=0,36$). Скорость распространения возбуждения по малоберцовому и икроножному нервам не различалась у пациентов без нейропатии, но значительно снижалась при легкой ($p<0,001$ и $p<0,05$), умеренной ($p<0,001$ и $p<0,01$) и тяжелой ($p<0,001$ и $p<0,001$) нейропатии. Амплитуда М-ответа по икроножному нерву не различалась у пациентов с СД без нейропатии, но значительно снижалась при легкой, умеренной и тяжелой нейропатии ($p<0,001$). Порог вибрационной чувствительности увеличивался с увеличением тяжести нейропатии ($p<0,0001$), но у пациентов без ДПН оставался нормальным. Порог «холодовой» и «тепловой» чувствительности увеличивался прямо пропорционально увеличению тяжести ДПН ($p<0,05$). Индивидуальная вариабельность была установлена с помощью повторных исследова-

ний. Коэффициент вариации для плотности нервных волокон (NFD) составил 12%; 9% для длины нервных волокон (NFL) и 24% для плотности ветвей нервов (NBD).

Чувствительность роговицы снижалась прямо пропорционально увеличению тяжести нейропатии и коррелировала с изменениями, выявленными по шкале NDS ($r=0,441$; $p<0,0001$). Плотность нервов роговицы (NFD) ($p<0,0001$), длина нервных волокон (NFL) ($p<0,0001$) и плотность ветвей нервов (NBD) ($p<0,0001$) значительно снижались с увеличением тяжести нейропатии и коррелировали с NDS. Чувствительность и специфичность составили соответственно: 82 и 52% для NFD, 91 и 45% для NBD, 64 и 79% для NFL, 60 и 61% для метода бесконтактной эстезиометрии (NCAA). Для определения риска развития язв чувствительность и специфичность были 71 и 64% для NFD, 71 и 71% для NBD, 64 и 71% для NFL, 23 и 89% для бесконтактной эстезиометрии.

Анализ полученных данных позволяет установить наличие нейропатии при следующих показателях: NDS>3 определяется как NFD <27,8/мм² с чувствительностью 0,82 и специфичностью 0,52, а риск язв стопы (NDS>6) определяется как NFD <20,8/мм² с чувствительностью 0,71 и специфичностью 0,64.

Таким образом, конфокальная микроскопия может служить надежным морфометрическим методом, позволяющим оценивать тяжесть нейропатии точнее, чем шкалы и нейрофизиологические тесты, характеризующиеся значительной вариабельностью результатов у одного и того же пациента.

В работе С. Quattrini, М. Tavakoli и соавт. [26] проводилась сравнительная оценка данных, полученных при проведении КМР, количественных сенсорных тестов, нейрофизиологического обследования, а также пункционной биопсии кожи у 54 пациентов с СД и 15 здоровых добровольцев. Плотность интраэпидермальных нервных волокон в коже была ниже у пациентов с нейропатией и прогрессивно снижалась по мере увеличения ее тяжести. Конфокальная микроскопия также выявила значительное снижение плотности нервных волокон в роговице, а также их ветвей в зависимости от выраженности неврологического дефицита (прямая пропорциональная зависимость). Плотность интраэпидермальных нервных волокон и плотность нервных волокон в роговице достоверно коррелировали друг с другом. Наиболее значимым доказательством надежности конфокальной микроскопии для выявления ранних неврологических нарушений послужили результаты исследования у пациентов с отсутствием специфической симптоматики. Оба метода — и кожная биопсия, и КМР — показали снижение плотности нервных волокон у данной группы больных.

Дальнейшие работы были посвящены изучению влияния нормализации углеводного обмена на реге-

нервацию нервных волокон. В исследовании коллектива авторов [35] участвовали 12 пациентов с СД 1-го типа, перенесших сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы. До трансплантации чувствительность роговицы оказалась значительно ниже, чем в контроле ($p < 0,0001$). Плотность нервных волокон в роговице (NFD) и плотность ветвей нервных волокон (NFL) также были значительно ниже. Повторное исследование проведено спустя 6 мес после трансплантации и поддержания стойкой эугликемии. Отмечено значимое увеличение плотности нервных волокон в роговице и общей длины нервных волокон. Таким образом, метод позволяет судить о начале ранних репаративных процессов в суббазальном нервном сплетении роговицы после достижения и поддержания стойкой эугликемии.

По данным исследования М. Tavakoli [36], у лиц с НТГ чувствительность роговицы, плотность нервных волокон, плотность ветвей нервов и длина нервных волокон были снижены, а извитость нервных волокон увеличена. Результаты количественных сенсорных тестов, баллы по шкале NDS, а также показатели нейрофизиологических тестов существенно не отличались от контрольной группы.

Таким образом, конфокальная микроскопия роговицы является надежным неинвазивным морфометрическим методом, позволяющим выявлять признаки раннего повреждения, исследовать динамику изменений и служить суррогатной точкой для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов, что, безусловно, открывает новые перспективы в лечении пациентов с ДПН.

Заключение

На сегодняшний день в клинической практике не существует надежных инструментов ранней диагностики повреждений периферической нервной системы. Необходимость выявления ДПН на доклинической стадии очевидна, поскольку более раннее терапевтическое воздействие обладает наибольшей эффективностью. Электрофизиологические методы дают представление о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон, которые вовлекаются в процесс повреждения значительно позже, а результаты количественных сенсорных тестов, используемых для диагностики повреждения тонких немиелинизированных волокон — крайне субъективны. На доклинической стадии диагностика возможна лишь с помощью пункционной биопсии кожи и биопсии нервов, но оба метода являются инвазивными и сопряжены с риском инфекционных осложнений, что лимитирует их применение у взрослых и тем более у детей.

Для предупреждения развития столь тяжелых форм нейропатии необходимо как можно раньше выявлять повреждения нервной ткани. Диагностические инструменты должны быть простыми в использовании, неинвазивными и безопасными для пациента, а также давать точную количественную информацию о состоянии периферической нервной системы и выявлять наиболее ранние ее изменения. Таким методом может стать конфокальная микроскопия роговицы.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gordoio A, Scuffham P, Shearer A, et al. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*. 2003;26:1790-1795. doi: 10.2337/diacare.26.6.1790.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;94:311-321. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029.
3. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19:377-384. doi: 698 [pii].
4. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150-154. doi: 10.1007/BF00400697.
5. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31:464-469. doi: 10.2337/dc07-1796.
6. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
7. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998;21:1071-1075. doi: 10.2337/diacare.21.7.1071.
8. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001;24:1229-1231.
9. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60:108-111.
10. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine. *Organ Physiol Rev*. 2006 Oct;86(4):1309-1379. doi: 10.1152/physrev.00026.2005.

11. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve*. 2010;42:157-164. doi: 10.1002/mus.21661.
12. Dyck PJ, Litchy WJ, Daube JR, et al. Individual attributes versus composite scores of nerve conduction abnormality: sensitivity, reproducibility, and concordance with impairment. *Muscle Nerve*. 2003;27:202-210. doi: 10.1002/mus.10320.
13. Ziegler D, Muhlen H, Dannehl K, Gries FA. Tibial nerve somatosensory evoked potentials at various stages of peripheral neuropathy in insulin dependent diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Jan;56(1):58-64.
14. Truini A, Romaniello A, Galeotti F, et al. Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients. *Neurosci Lett*. 2004;361:25-28. doi: 10.1016/j.neulet.2003.12.008.
15. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131:1912-1925. doi: 10.1093/brain/awn093.
16. Granovsky Y, Matre D, Sokolik A, et al. Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis. *Pain*. 2005;115:238-247. doi: 10.1016/j.pain.2005.02.017.
17. Sun PC, Chen CS, Kuo CD, et al. Impaired microvascular flow motion in subclinical diabetic feet with sudomotor dysfunction. *Microvasc Res*. 2002;83:243-248. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.002.
18. Veves RAMA, Siddique DWI. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. 2001;47:367-374. doi: 10.1007/s004010000287.
19. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48:578-585. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5.
20. Umapathi T, Tan WL, Loke SC, et al. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007; 35:591-598. doi: 10.1002/mus.20732.
21. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009;54:273-285. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x.
22. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Elec. *PMR*. 2009;1:14-22. doi: 10.1016/j.pmrj.2008.11.011.
23. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Ner. *Eur J Neurol*. 2010;17:903-912, e44-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x.
24. Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Davey C, Kennedy WR. Concordance between epidermal nerve fiber density and sensory examination in patients with symptoms of idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurol Sci*. 2007;255:23-26. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.052.
25. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46:683-688. doi: 10.1007/s00125-003-1086-8.
26. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate Markers of Small Fiber Damage in Human Diabetic Neuropathy. 2007;56:2148-2154. doi: 10.2337/db07-0285.CCM
27. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2007; 76:521-542. doi: 10.1016/S0014-4835(03)00050-2.
28. Murphy PJ, Patel S, Kong N, et al. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1737-1742. doi: 10.1167/iovs.03-0689.
29. Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, et al. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2915-2921.
30. Kabosova A, Kramerov AA, Aoki AM, et al. Human diabetic corneas preserve wound healing, basement membrane, integrin and MMP-10 differences from normal corneas in organ culture. *Exp Eye Res*. 2003;77:211-217. doi: 10.1016/S0014-4835(03)00111-8.
31. Lockwood A, Hope-Ross M, Chell P, Neurotrophic keratopathy and diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2003;20:837-839. doi: 10.1038/sj.eye.6702053.
32. Kallinikos P. Corneal Nerve Tortuosity in Diabetic Patients with Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:418-422. doi: 10.1167/iovs.03-0637.
33. Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJMR. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:18-20. doi: 10.2337/dc07-0175.
34. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;33:1792-1797. doi: 10.2337/dc10-0253.
35. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, et al. Corneal Confocal Microscopy Detects Early Nerve Regeneration After Pancreas Transplantation in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2608-2612. doi: 10.2337/dc07-0870.
36. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol*. 2010;223:245-250. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.08.033.