

УДК 616.379-008.64-06:616.85]-07

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Цыренжапова Р.Б., Алифирова В.М.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Диабетическая невропатия относится к наиболее распространенным осложнениям сахарного диабета и является одной из главных причин инвалидизации больных. По данным эпидемиологических исследований, в зависимости от используемых методов обследования частота развития диабетической невропатии среди больных варьирует от 5 до 100%. Данное заболевание значительно снижает качество жизни больных и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стоп, гангрены и развития синдрома диабетической стопы.

Представлен обзор научных публикаций последних лет для ознакомления широкого круга отечественных врачей с наиболее информативными современными методами ранней диагностики диабетической невропатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая невропатия, сахарный диабет, диагностика, аксонопатия, демиелинизация, ретинальная конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография.

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой важную медико-социальную проблему, являясь одной из основных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Распространенность СД приобрела масштабы эндемии и, по данным Государственного регистра, на 1 января 2010 г. в России зарегистрировано 3 121 тыс. больных СД, из них 90% – больные с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). К этому стоит добавить, что около 500 млн человек в мире страдают метаболическим синдромом [7].

Срок жизни больных СД-2 снижен на 5–10 лет [28]. 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 [1, 14, 28, 32, 36].

Неврологические осложнения СД остаются одной из актуальных проблем современной медицины. У большинства больных СД развивается поражение как центральной, так и периферической нервной системы; частота развития различных форм невропатии при СД составляет 65–80% [10].

Можно утверждать, что поражения нервной системы являются не поздними, а ранними осложнениями СД, так как различные варианты диабетической

невропатии (ДН) можно диагностировать у пациентов с впервые выявленным СД. Фактически следует говорить не об осложнениях, а о неврологических проявлениях СД [2].

Патогенез диабетической невропатии

В настоящее время существует несколько патогенетических концепций ДН, среди которых центральную роль занимает активизация полиолового пути, оксидантный стресс, соотношение инсулина и С-пептида.

Активизация полиолового пути глюкозы приводит к накоплению сорбитола и фруктозы, истощению миоинозитола и снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы. Так как глюкоза способна проникать в нервную клетку независимо от инсулина, она может не полностью включаться в процесс гликолиза, следствием чего является активация полиолового пути обмена веществ. В результате повышения активности ключевого фермента альдозоредуктазы образуется большое количество сорбитола, который диффундирует из нервных клеток или окисляется сорбитолдегидрогеназой с образованием фруктозы. Именно внутриклеточное накопление сорбитола является причиной различных повреждений нервов. Так, при активации полиолового пути обмена веществ происходит истощение запасов «вторичного мессенджера» миоинозитола [1].

✉ Цыренжапова Рада Батуевна, тел. 8 (3822) 53-10-19, факс: 8 (3822) 53-20-50, 8-983-343-40-53; e-mail: tz.rada@yandex.ru

Оксидативный стресс – один из ведущих патогенетических механизмов развития ДН, которому в настоящее время уделяется особое внимание. Повышенное образование свободных радикалов, характерное для СД, приводит к нарушению структуры и функции нервных клеток. Оксидативный стресс определяется увеличением количества кислородных радикалов в биологической системе. Обычно в организме окислительные и антиоксидантные процессы сбалансированы, поэтому постоянно образующиеся при окислительном стрессе свободные радикалы нейтрализуются. В условиях гипергликемии свободные радикалы образуются в процессе «самоокисления» глюкозы во время образования конечных продуктов ускоренного гликирования [3]

Избыточное образование свободных радикалов с последующим повреждением мембранных структур нейронов и ДНК приводит к нарушению функции нервных клеток. Ткань нерва теряет способность транспортировать инозитол, необходимый для образования компонентов миелина. Эндоневральная гипоксия, обусловленная патологией микроциркуляции, также повышает активность свободных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к тромботической трансформации эндотелия сосудистой стенки [23].

Токсичность свободных радикалов ограничивается в присутствии «ловушек радикалов», поддержание содержания перекисей на низком уровне обеспечивается их участием в метаболических реакциях в качестве интермедиаторов или переводом в стабильные молекулы, что, в свою очередь, приводит к дефициту оксида азота NO при СД.

Считается, что наиболее ранние нарушения эндотелиальной функции и вазодилатации связаны преимущественно с ослаблением синтеза, высвобождением эффектов эндотелиального NO. Свободные радикалы способны прямо разрушать NO, кроме того, усиление перекисного окисления липидов мембран приводит к повреждению структуры эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей способности. Развивается относительный дефицит NO, необходимый для нормальной регуляции сосудистого тонуса. Ослабление NO-зависимых вазодилаторных реакций у больных с СД способствует повышению сосудистого тонуса, что приводит к сужению сосудов с последующим понижением давления кислорода в периферических нервах [44].

Нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот и простагландинов приводит к изменениям структуры нейрональных мембран, нарушению функции капилляров и реологических свойств.

Гликированные макромолекулы, повышенные концентрации которых отмечаются в эндоневрии,

способны посредством прямого токсического эффекта, осмотических изменений или иммунологических механизмов приводить к возникновению невропатии [48].

Снижение соотношения инсулина и С-пептида рассматривается в качестве возможного патогенетического пути развития ДН. Доклинические исследования показали широту физиологического действия С-пептида, а именно влияние на активность Na^+/K^+ -АТФазы, эндотелиальной NO-синтазы, экспрессию нейротрофных факторов, регулирование молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у пациентов с СД-1, влияние на взаимодействие факторов транскрипции с ДНК и влияние на апоптоз. В исследовании, проведенном у пациентов с СД-1, на протяжении 12 нед получавших подкожные инъекции С-пептида, было выявлено значимое улучшение по чувствительным волокнам икроножного нерва, улучшение вибрационной чувствительности. Однако эффективность С-пептида в лечении ДН при СД-2 сомнительна и не доказана, что требует проведения дополнительных исследований в этой области [6, 7].

Поражение периферической нервной системы при СД может быть вызвано разнообразием механизмов, включая гипоксию, окислительный стресс и процесс свободнорадикального окисления липидов [7, 8]. Данные патогенетические механизмы оказывают непосредственное влияние на ретикулярный слой нервных волокон, и эти изменения могут быть предикторами развития ДН [38].

Среди неврологических проявлений СД наиболее часто отмечают поражения периферической нервной системы, в первую очередь дистальную симметричную полиневропатию [3].

Современные методы диагностики диабетической невропатии

На основе проведенных в последние годы эпидемиологических исследований, а также учитывая опыт исследования ДН в Рочестере были разработаны следующие критерии для диагностики диабетической невропатии [14]:

1. Наличие сахарного диабета.
2. Симметричная дистальная сенсорно-моторная полиневропатия 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 данных критериев позволяет наиболее точно установить истинную представленность ДН в популяции больных с нарушением углеводного обмена.

В зависимости от наличия или отсутствия жалоб, неврологической симптоматики стадии ДН принято разделять на следующие: N0 – отсутствие нейропатии, N1 – бессимптомная нейропатия (по данным электрофизиологического обследования и количественной оценки чувствительности), N2 – клинически выраженная невропатия (N2a – парез тыльных сгибателей стопы менее 50%, N2b – парез тыльных сгибателей стопы более 50%), N3 – невропатия с признаками нарушения трудоспособности [15, 21, 42]. Для оценки динамики ДН в течение непродолжительного времени или выявления эффекта лекарственной терапии будет неполным использование лишь классификаций по стадиям. Для этого применяются различные оценочные шкалы выраженности субъективных и объективных симптомов.

Диагностика ДН основана на анализе субъективных проявлений, клинических нарушений и данных инструментальных методов диагностики. При нейропатии в первую очередь поражаются тонкие волокна. Доминирующим симптомом в клинической картине являются боли различного характера, которые больные описывают как режущие, покалывающие, усиливающиеся в ночное время и сопровождающиеся жжением и онемением в голенях, стопах [16]. Клиническая диагностика ДН включает в себя диагностику как чувствительных, так и двигательных нарушений.

Двигательные нарушения чаще представлены слабостью в дистальных отделах ног, обычно в разгибателях стопы, или атрофией мышц стопы, которые на ранних стадиях наблюдаются редко. Снижение или отсутствие рефлексов на ногах, в первую очередь ахилловых, во многих исследованиях служило основным показателем наличия невропатии [15]. Одним из наиболее часто встречающихся клинических признаков являются нарушения чувствительности, которые широко варьируют от легкого онемения пальцев ног до глубокой анестезии с невропатическими язвами и артропатией [9]. Расстройства чувствительной сферы представлены в виде гиперестезии 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 дефект-

ность толстых волокон: можно выявить отдельно нарушение температурной чувствительности (поражение тонких волокон) без нарушения вибрационной, как правило, нарушение вибрационной чувствительности (поражение толстых волокон) всегда сопровождается снижением температурной чувствительности [41, 42].

Для получения количественных данных при оценке жалоб используются следующие шкалы: TSS (шкала общих симптомов), предложенная D. Ziegler [47] и шкала NSC (Neuropathy symptoms and Change). Шкала TSS оценивает наличие и выраженность боли, жжения, онемения и парестезии за последние сутки. Каждый из четырех симптомов оценивается по шкале TSS, затем баллы, полученные по каждому отдельному симптому, суммируются. Важным преимуществом шкалы TSS является возможность получить количественную оценку выраженности ДН. Однако тот факт, что шкала построена на жалобах, является ее определенным недостатком [10]. Кроме того, уменьшение субъективных ощущений 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 [18].

Шкала NSC также основана на субъективных признаках и используется для оценки выраженности различных симптомов, степени тяжести ДН [21]. Отсутствие характерных жалоб не исключает наличия у больного ДН, и это более опасно вследствие поздней диагностики осложнений.

Цель неврологического осмотра – выявить чувствительные и двигательные нарушения и степень их выраженности. Эти нарушения фиксируются либо как качественные признаки (наличие или отсутствие нарушения), либо оцениваются количественные в составе существующих шкал [10]. E.L. Feldman [19] предложила применять Мичиганский инструментальный скрининг невропатии (MNSI), счет невропатических изменений в нижних конечностях (NIS-LL), которые широко используются в клиниках Европы и США при первичном осмотре пациентов, а также для ранней диагностики и оценки динамики ДН [10].

Исследование периферической нервной системы с помощью электронейромиографического (ЭНМГ) метода осуществляется с целью получения наиболее объективной информации о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон. Показано, что скорость распространения возбуждения (СРВ) по нервным волокнам у больных с СД снижается приблизительно на 0,5 м/с в год. В исследовании DCCT за 5-

летний период наблюдения снижение СРВ по икроножному нерву составило 2,7 м/с [19].

Регрессионный анализ показал, что изменение уровня гликированного гемоглобина на 1% ассоциируется со снижением СРВ на 1,3 м/с [2]. Многие авторы [11, 20, 34] отмечают, что нейрофизиологические показатели коррелируют с клиническими проявлениями ДН, а нередко ЭНМГ-исследование позволяет выявить ДН на субклинической стадии, при этом как демиелинизацию, так и аксональную дегенерацию. Для дифференциальной диагностики неврологических нарушений при СД существуют также методы оценки соматосенсорных вызванных потенциалов, исследование Н-рефлекса и параметров F-волны [11, 36]. Исследование Н-рефлекса позволяет судить о состоянии проводимости всей сегментарной дуги, включая сенсорные двигательные волокна вне спинного мозга, интраспинальную часть, а также уровень возбудимости мотонейронов. По результатам исследования А.А. Gomes и соавт. [20], миография единичного волокна зачастую является наиболее чувствительным методом подтверждения нарушения его функции при ДН.

Ограничениями ЭНМГ являются следующие причины: метод оценивает состояние только отдельных параметров (в частности, амплитуду, скорость), которые имеют достаточно высокий индивидуальный порог, кроме того, данный способ является зависимым от внешних факторов, таких как местоположение электродов или температура тела [20]. Однако без использования ЭНМГ в современных условиях достаточно сложно адекватно охарактеризовать выраженность ДН и проследить за динамикой процесса [11, 22].

Биопсия икроножного нерва проводится для диагностики атипичных форм, а также для оценки эффективности патогенетической терапии невропатии. Прямое морфологическое исследование нерва является достаточно специфичным методом в диагностике периферических невропатий [32]. Из-за инвазивности процедуры, а также отсутствия информации о состоянии мелких немиелинизированных нервных волокон использование биопсии икроножного нерва в качестве диагностического теста ограничено [44].

Относительно современной, высокоспецифичной процедурой считается кожно-пункционная биопсия. Данный 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 позволяет точно оценить плот-

ность нервного волокна, которая строго коррелирует с тяжестью невропатии. M.I. Periquett и соавт. обследовали большую когорту пациентов с периферической невропатией. В 38% случаев диагноз «диабетическая периферическая невропатия» был установлен морфологически [31]. Кожно-пункционная биопсия 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 оптическая когерентная томография глаза, которая определяет толщину, структуру нервных волокон, позволяет определить анализ диска зрительного нерва, оценивать макулу у пациентов с СД [17, 26, 39]. Актуальность исследований в этом направлении определяется тем, что изменение слоя нервных волокон при СД может быть одним из ранних проявлений ДН или предшествовать развитию диабетической невропатии [25, 27, 29]. В настоящее время предполагается патогенетическая взаимосвязь между присутствием ретинальной микроангиопатии при СД и тяжестью диабетической невропатии [2, 44], однако только некоторые количество исследований описывают эту взаимосвязь [17, 25, 33, 41].

M. Tavakoli и соавт. [38, 39] измеряли ретинальный слой нервных волокон у 137 пациентов с СД-1 и СД-2. По результатам исследования выявлено, что у 20% пациентов без ретинопатии имело место повреждение ретинального слоя нервных волокон (РСНВ), и была выдвинута гипотеза о том, что «ватные» пятна на сетчатке, которые в основном появляются на более ранних стадиях ретинопатии, вызывают повреждение нервных волокон.

Сравнительный анализ толщины нервных волокон у больных с СД-1 и в группе контроля (здоровые лица) провели K. Sugimoto и соавт. [37]. Результаты исследования показали значительное уменьшение средней толщины РСНВ в высшем квадранте в группе пациентов с СД.

Из объективных методик, позволяющих оценить толщину сетчатки, нервных волокон, на сегодняшний день можно выделить несколько: оптическая когерентная томография (ОСТ), ретинальная конфокальная микроскопия (НРТ).

Был проведен сравнительный анализ диагностической значимости данных методик [43, 46]. Получено, что наибольшей чувствительностью в диагностике толщины сетчатки и нервных волокон обладает ОСТ (чувствительность для НРТ составила 0,94; специ-

фичность – 0,78; k – 0,69; чувствительность ОСТ – 0,98; специфичность – 0,85; k – 0,84). Таким образом, наилучшим из сравниваемых методов диагностики является ОСТ [43, 46].

Спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) предоставляет новые возможности построения карт глазных структур. Прежде всего, высокая скорость сканирования повышает их точность, поскольку на единицу площади приходится большее количество А-сканов. Кроме того, выполнение стандартного протокола исследования занимает не более 1,28 с, следовательно, движения глазного яблока оказывают минимальное воздействие на конечный результат.

Высокая разрешающая способность позволяет четко идентифицировать границы между слоями сетчатки в автоматическом режиме. В результате становится возможным получать не только карту толщины сетчатки, но и ее отдельных слоев (слой ганглиозных клеток и нервных волокон, фоторецепторных клеток, пигментного эпителия). Однако главным отличием спектральной ОКТ стала возможность трехмерной визуализации объекта (участок сетчатки, головка зрительного нерва, роговица и пр.) Полученное изображение позволяет оценить профиль поверхности изучаемой структуры, ее внутреннюю топографию. Возможна четкая визуализация границ патологических образований, наблюдение за их динамикой. Также эта функция незаменима в поиске небольших по размерам изменений, вероятность попадания в которых в одиночный линейный скан ничтожно мала. Трехмерная модель головки зрительного нерва (ГЗН) открывает новые возможности в оценке профиля экскавации.

Карта толщины слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки расширяет возможности прибора в диагностике разнообразных патологий зрительного нерва. Данный метод в силу оригинальной конструкции томографа и его большой разрешающей способности позволяет визуализировать живые ткани структур заднего отрезка глаза на клеточном уровне, измерить толщину каждого из его слоев, оценить количество, форму, размер ганглиозных клеток эпителия, диск зрительного нерва, макулярную область [12, 24, 27, 29, 30, 35, 39, 45]. В качестве критериев оценки нервных волокон использовали такие показатели, как плотность, ширина, рефлексивность, ориентация, ветвление. При диабетической невропатии морфологические изменения достаточно многообразны, особенно в области глаза, вовлеченной в патологический процесс.

Заключение

Таким образом, анализ новых доступных методов диагностики ДН относится к первоочередным задачам

современной медицины. Выявление ранних маркеров поражения периферической нервной системы во многом зависит от чувствительности, степени воспроизводимости, специфичности применяемых методов. Таковой является оптическая когерентная томография, которая позволит выявить поражение периферической нервной системы у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Использование наиболее современных методов позволит усовершенствовать программу мероприятий по ранней диагностике и профилактике диабетических невропатий.

Литература

1. *Аметов А.С.* Сахарный диабет. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 680 с.
2. *Баранцевич Е.Р., Посохина О.В.* Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета // Журн. неврологии и психиатрии. 2010. № 4. С. 63–66.
3. *Браун М.Ж., Грин Д.А.* Диабетическая невропатия: патофизиология и лечение // Заболевания периферической нервной системы / под ред. А.К. Эсберн, Р.У. Джиллиата. М., 1987. С. 163–194.
4. *Галстян Г.Р.* Диабетическая нейропатия: особенности клинического течения, современные возможности терапии // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009. № 4. С. 20–26.
5. *Гехт Б.М.* Теоретическая и клиническая электромиография. 1990. С. 240–250.
6. *Дедов И.И.* Новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2009. Спец. выпуск. С. 1–3.
7. *Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.* Диабетическая нейропатия. М.: МИА, 2011. С. 56–79.
8. *Свирин А.В., Куйко Ю.И., Обруч Б.В., Богомолов А.В.* Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода. URL: <http://www.farmanotes.ru/spektralnaya-opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-principiy-i-vozmozhnosti-metoda> (дата обращения: 04.12.11).
9. *Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В.* Клиника диабетической невропатии // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6, № 12. С. 797–801.
10. *Строков И.А., Новосадова М.В., Баринов А.Н., Яхно Н.Н.* Клинические методы оценки диабетической полинейропатии // Неврол. журн. 2000. № 5. С. 14–18.
11. *Celicer R., Basgoze O., Bayraktar M.* Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 1996. V. 36. P. 29–35.
12. *Dipika V Patel., Charles Nj McGhee.* Contemporary *in vivo* confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: major review // Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007. V. 35. P. 71–88.
13. *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. V. 329. P. 977–1005.
14. *DCCT Reserch Group.* Factors in development of diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Diabetes. 1998. V. 37. P. 476–483.
15. *Dyck P.J.* Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // Muscle and Nerve. 1998. V. 11. P. 21–32.
16. *Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C.,*

- Biessels G.J.* Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. P. 2456–2466.
17. *Efron N.* The Glenn A. Fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy // *Optom. Vis. Sci.* 2011. V. 88(6). P. 661–683.
 18. *Ites K.I., Anderson E.J., Cahill M.L., Kearney J.A., Post E.C., Gilchrist L.S.* Balance interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review // *J. Geriatr. Phys. Ther.* 2011. Jul.–Sep. 34(3). P. 109–116.
 19. *Feldman E.L.* A practical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 1994. V. 17, № 11. P. 1281–1289.
 20. *Gomes A.A., Onodera A.N., Otuzi M.E., Pripas D., Mezzarane R.A., Sacco I.C.* Electromyography and kinematic changes of gait cycle at different cadences in diabetic neuropathic individuals // *Muscle Nerve.* 2011. Aug. 44(2). P. 258–268.
 21. *Grant J.A., O'Brien P., Dyck P.J.* Neuropathy test and normative results // *Diabetic Neuropathy.* Philadelphia, 1999. P. 123–134.
 22. *Harris M., Eastman R., Cowie C.* Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population // *Diabetes Care.* 1993. V.16. P. 1446–1450.
 23. *King R.H.* The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy // *Mol. Pathol.* 2001. № 54. P. 400–408.
 24. *Leeds J.S., Hopper A.D., Hadjivassiliou M., Tesfaye S., Sanders D.S.* High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease // *Diabetes Care.* 2011. Oct. 34(10). P.2158–2163.
 25. *Magri C.J., Calleja N., Buhagiar G., Fava S., Vassallo J.* Predictors of vibration perception threshold in type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy // *Postgrad. Med. J.* 2011. Oct. 87(1032). P. 658–63.
 26. *Maser R.E., Laudadio C., De Cherney G.S.* The effects of age and diabetes mellitus on nerve function // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993. V. 41 (11). P. 1202.
 27. *Mastropasqua L., Nubile M.* Confocal Microscopy of the Cornea // SLACK Incorporated. USA. 2002. P. 122.
 28. *Nowicki M., Kosacka J., Serke H., Blüher M., Spanel-Borowski K.* Altered sciatic nerve fiber morphology and endoneurial microvessels in mouse models relevant for obesity, peripheral diabetic polyneuropathy, and the metabolic syndrome // *J. Neurosci. Res.* 2011. P. 1226.
 29. *Oliveira-Soto L., Efron N.* Morphology of corneal nerves using confocal microscopy // *Cornea.* 2001. V. 20, no. 4. P. 374–384.
 30. *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. V. 42. № 2. P. 333–339.
 31. *Periquet M.I., Novak V., Collins M.P. et al.* Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy // *Neurology.* 1999. P. 1641–1647.
 32. *Podwall D., Gooch C.* Diabetic neuropathy: Clinical features, etiology, and therapy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004. Jan. 4(1). P. 55–61.
 33. *Quatrini C., Tavakoli M., Jeziorska. M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finigan J. et al.* Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2007. P. 2148–2154.
 34. *Rendell M.S., Katims J.J., Richter R., Rowland F.A.* A comparison of nerve conduction velocities and current perception thresholds as correlates of clinical severity of diabetic sensory neuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1989. V. 52. P. 502–511.
 35. *Somodi S., Hahnel C., Slowic C. et al.* Confocal *in vivo* microscopy and confocal laser-scanning fluorescence microscopy in keratoconus // *Ger. J. Ophthalmol.* 1996. V. 5, no. 6. P. 518–525.
 36. *Sohn M.W., Whittle J., Pezzin L.E., Miao H., Dillingham T.R.* Electrodiagnostic consultation and identification of neuromuscular conditions in persons with diabetes // *Muscle Nerve.* 2011. 43(6). P. 812–817.
 37. *Sugimoto K., Murakawa Y., Sima A.A.* Diabetic neuropathy—continuing enigma // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000. 16. P. 408–433.
 38. *Tavakoli M., Marshal A., Thompson L., Efron N., Malik R.* Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with fabry disease // *Muscle and Nerve.* 2009. P. 976–984.
 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. *Tavakoli M., Asghar O., Alam U. et al.* Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* 2010. P. 69–88.
 41. *Thomas P.K.* Classifications, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes.* 1997. V. 46. P. 54–57.
 42. *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. V. 41. P. 35–43.
 43. *Varano M., Scassa C., Ripandelli G. et al.* New diagnostic tools for macular edema // *Doc Ophthalmol.* 1999. V. 97. P. 373–379.
 44. *Wang W., Balamurugan A., Biddle J., Rollins K.M.* Diabetic neuropathy status and the concerns in underserved rural communities: challenges and opportunities for diabetes educators // *Diabetes Educ.* 2011. P. 536–548.
 45. *Wygladowska-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. V. 101, no. 6. P. 427–432.
 46. *Yoshida A.* New examination methods for macular disorders—application of diagnosis and treatment // *Nippon Ganka Zasshi.* 2000. V.104. P.899–942.
 47. *Ziegler D.* The design of clinical trials for treatment of diabetic neuropathy // *Neuroscience Research Communications.* 1997. V. 21. P. 83–91
 48. *Ziegler D., Gries F.A.* *Nervenheilkunde.* 1993. P. 405–410.

Поступила в редакцию 18.10.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

Цыренжапова Рада Батуевна (✉) – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Алифинова Валентина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

NEW METHODS OF DIAGNOSIS DIABETIC NEUROPATHY

Tsyrenzhapova R.B., Alifirova V.M.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetic neuropathy is the most common complications of diabetes and is a leading cause of disability of patients. According to epidemiological studies, depending on the methods of examination frequency of diabetic neuropathy among the patients ranged from 5 to 100%. The disease significantly reduces the quality of life of patients and is one of the major risk factors for foot ulcers, burns, frostbite, gangrene and diabetic foot syndrome.

The main objective of this publication – to make a review of the literature in recent years to a wider circle of local doctors with the most modern methods of early diagnosis of diabetic neuropathy.

KEY WORDS: diabetic neuropathy, diabetes, diagnosis, axonopathy, demyelinating, retinal confocal microscopy, optical coherent tomography.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 101–108

References

1. Ametov A.S. *Diabetes mellitus. Problems and decisions*. Moscow, Media Publ., 2011. 680 p. (in Russian).
2. Barancevich E.R., Posohina O.V. *Journal of neurology and psychiatry*, 2010, no. 4, pp. 63–66 (in Russian).
3. Braun M.Zh., Grin D.A. Diabetic neuropathy: pathophysiology and treatment: In books *Diseases of the peripheral nervous system*. Ed.: A.K. Jesbern, R.U. Dzhilliata. Moscow, 1987, pp. 163–194 (in Russian).
4. Galstyan G.R. *Effective pharmacotherapy in endocrinology*, 2006, no. 4, pp. 20–26 (in Russian).
5. Geht B.M. *Theoretical and clinical elektromiography*. St. Petersburg, Nauka Publ., 1990. pp. 240–250 (in Russian).
6. Dedov I.I. *Diabetes*. Special Release, 2009, pp. 1–3 (in Russian).
7. Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabetic neuropathy*. Moscow, MIA Publ., 2011. pp. 56–79 (in Russian).
8. Svirin A.V., Kijko Ju.I., Obruch B.V., Bogomolov A.V. Spectral optical coherent tomography: principles and possibilities of a method. URL: <http://www.farmanotes.ru/spektralnaya-opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-principiy-i-vozmozhnosti-metoda> (Accessed: 04 December 2011) (in Russian).
9. Stokov I.A., Ametov A.S., Kozlova N.A., Galeev I.V. *Russian Medical Journal*, 1998, vol. 6, no. 12, pp. 797–801 (in Russian).
10. Stokov I.A., Novosadova M.V., Barinov A.N., Jahno N.N. *Journal of Neurology*, 2000, no. 5, pp. 14–18 (in Russian).
11. Celicer R., Basgoze O., Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1996, vol. 36, pp. 29–35.
12. Dipika V Patel., Charles Nj McGhee Contemporary *in vivo* confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: major review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2007, vol. 35, pp. 71–88.
13. 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, pp. 977–1005.
14. DCCT Reserch Group. Factors in development of diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Diabetes*, 1998, vol. 37, pp. 476–483.
15. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle and Nerve*, 1998, vol. 11, pp. 21–32.
16. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.J. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2011, pp. 2456–2466.
17. Efron N. The Glenn A. Fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy. *Optom. Vis. Sci.*, 2011, 88(6), pp. 661–683.
18. Ites K.I., Anderson E.J., Cahill M.L., Kearney J.A., Post E.C., Gilchrist L.S. Balance interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *J. Geriatr. Phys. Ther.*, 2011, Jul.–Sep., 34(3), pp. 109–116.
19. 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, pp. 1281–1289.
20. Gomes A.A., Onodera A.N., Otuzi M.E., Pripas D., Mezzarane R.A., Sacco I.C. Electromyography and kinematic changes of gait cycle at different cadences in diabetic neuropathic individuals. *Muscle Nerve*, 2011, Aug, 44(2), pp. 258–268.
21. Grant J.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, 1999. pp. 123–134.
22. Harris M., Eastman R., Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*, 1993, vol. 16, pp. 1446–1450.
23. King R.H. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol. Pathol.*, 2001, no. 54, pp. 400–408.
24. Leeds J.S., Hopper A.D., Hadjivassiliou M., Tesfaye S., Sanders D.S. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed ce-

- liac disease. *Diabetes Care*, 2011, Oct; 34(10), pp. 2158–2163.
25. Magri C.J., Calleja N., Buhagiar G., Fava S., Vassallo J. Predictors of vibration perception threshold in type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy. *Postgrad. Med. J.*, 2011, Oct; 87(1032), pp. 658–663.
 26. 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.
 27. Mastropasqua L., Nubile M. *Confocal Microscopy of the Cornea*. SLACK Incorporated, USA. 2002. P. 122.
 28. Nowicki M., Kosacka J., Serke H., Blüher M., Spänzel-Borowski K. Altered sciatic nerve fiber morphology and endoneurial microvessels in mouse models relevant for obesity, peripheral diabetic polyneuropathy, and the metabolic syndrome. *J. Neurosci. Res.*, 2011, p. 1226.
 29. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*, 2001, vol. 20, no. 4, pp. 374–384.
 30. 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, pp. 333–339.
 31. Periquet M.I., Novak V., Collins M.P et al. Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*, 1999, pp. 1641–1647.
 32. Podwall D., Gooch C. Diabetic neuropathy: Clinical features, etiology, and therapy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2004, Jan; 4(1), pp. 55–61.
 33. Quatrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finigan J., et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2007, pp. 2148–2154.
 34. Rendell M.S., Katims J.J., Richter R., Rowland F.A 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, pp. 502–511.
 35. 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, pp. 518–525.
 36. Sohn M.W., Whittle J., Pezzin L.E., Miao H., Dillingham T.R. Electrodiagnostic consultation and identification of neuromuscular conditions in persons with diabetes. *Muscle Nerve*, 2011, 3(6), pp. 812–817.
 37. Sugimoto K., Murakawa Y., Sima A.A. Diabetic neuropathy-continuing enigma. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2000, 16, pp. 408–433.
 38. Tavakoli M., Marshal A., Thompson L., Efron N., Malik R. Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with fabry disease. *Muscle and Nerve*, 2009, pp. 976–984.
 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*, 2007, 30, pp. 1895–1897.
 40. Tavakoli M., Asghar O., Alam U., et al Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2010, pp. 69–88.
 41. Thomas P.K. Classifications, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 1997, vol. 46, pp. 54–57.
 42. 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, pp. 35–43.
 43. Varano M., Scassa C., Ripandelli G. et al. New diagnostic tools for macular edema. *Doc Ophthalmol.*, 1999, vol. 97, pp. 373–379.
 44. Wang W., Balamurugan A., Biddle J., Rollins K.M. Diabetic neuropathy status and the concerns in underserved rural communities: challenges and opportunities for diabetes educators. *Diabetes Educ.*, 2011, pp. 536–548.
 45. Wygledowska-Promienska D., Rokita-Wala I., Gierk-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, pp. 427–432.
 46. Yoshida A. New examination methods for macular disorders- application of diagnosis and treatment. *Nippon Ganka Zasshi*, 2000, vol. 104, pp. 899–942.
 47. Ziegler D. The design of clinical trials for treatment of diabetic neuropathy. *Neuroscience Research Communications*, 1997, vol. 21, pp. 83–91.
 48. Ziegler D., Gries F.A. *Nervenheilkunde*, 1993, pp. 405–410.

Tsyrenzhapova Rada B. (✉), Neurology and Neurosurgery Chair, Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., Neurology and Neurosurgery Chair, Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russian Federation.

✉ **Tsyrenzhapova Rada B.**, Ph. +7 (3822) 53-10-19, Fax: +7 (3822) 53-20-50, 8-983-343-40-53; e-mail: tz.rada@yandex.ru