

Обзорная статья / Review article

Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии

В.Н. Храмилин[™], ORCID: 0000-0002-5161-7743, e-mail: Khramilin RGMU@mail.ru

А.Н. Завьялов. ORCID: 0000-0002-4632-6829 **И.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-7214-6795**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Диабетическая полинейропатия является самым ранним и наиболее частым осложнением сахарного диабета. Диабетическая полинейропатия может развиваться на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. более того, дистальная полинейропатия может развиваться и у пациентов с метаболическим синдромом, не имеющих нарушений углеводного обмена. Гипергликемия является важнейшим, но не единственным фактором риска развития и прогрессии диабетической полинейропатии. Поражение периферической нервной системы при преддиабете и на начальных этапах сахарного диабета преимущественно затрагивает тонкие нервные волокна, что обуславливает достаточно частое развитие нарушений со стороны вегетативной нервной системы. Так, уже на момент диагностики сахарного диабета 1-го и 2-го типов кардиальная автономная нейропатия диагностируется у 5-7,7%. Скрининг диабетической полинейропатии рекомендован не только при сахарном диабете 1-го типа длительностью 5 лет и более и сахарном диабете 2-го типа с момента диагноза, но и среди симптомных пациентов с преддиабетом. Для ранней диагностики диабетической полинейропатии могут использоваться как рутинные тесты оценки периферической чувствительности, так и специализированные методики (симпатические кожные реакции, биопсия кожи, конфокальная корнеальная микроскопия, количественные сенсорные тесты) и валидизированные опросники (шкала Юта для диагностики ранних проявлений нейропатии), акцентированные на оценке функции тонких нервных волокон. Для диагностики ранней диабетической полинейропатии могут быть использованы и неэлектрофизиологические исследования: соноэластография периферических нервов, оптическая когерентная томография, МРТ-нейрография, спиральная позитронноэмиссионная КТ с 123 йод-метайодобензилгуанидином. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии крайне важна, т. к. изменение образа жизни, расширение физической активности способно замедлить развитие данного осложнения. Соотношение выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной защиты рассматривается как потенциальный механизм раннего поражения периферической нервной системы при гипергликемии и как возможная цель терапевтического воздействия. В обзоре обсуждаются вопросы эпидемиологии, диагностики и потенциальные терапевтические стратегии ранней диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, преддиабет, диабетическая полинейропатия, автономная нейропатия, диагностика диабетической полинейропатии

Для цитирования: Храмилин В.Н., Завьялов А.Н., Демидова И.Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии. Медицинский совет. 2020;(7):56-65. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy

Vladimir N. Khramilin[™], ORCID: 0000-0002-5161-7743, e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Alexander N. Zavyalov, ORCID: 0000-0002-4632-6829 Irina Yu. Demidova, ORCID: 0000-0001-7214-6795

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common and earliest complication of diabetes mellitus and it may occur much earlier in patients with type-2 diabetes than in patients with type-1. Distal polyneuropathy can develop not only in diabetes mellitus, but also at the stage of prediabetes and even in patients with metabolic syndrome without impaired glycemic state. Hyperglycemia viewed as a major, but not the sole factor, responsible for development and progression DPN. The control of blood glucose as an obligatory step of therapy to delay or reverse DPN is no longer an arguable issue. Damage of peripheral nervous system in prediabetes and in the initial stages of diabetes mainly affects small nerve fibers, which also leads to disorders of the autonomic nervous system. Cardiac autonomic neuropathy diagnosed in 5-7.7% of patients at the time of diagnosis of type 1 and type 2 diabetes mellitus. For the early diagnosis of DPN, both routine assessment of peripheral sensation can be used, as well as specialized methods (sympathetic skin reactions, skin biopsy, confocal corneal microscopy, quantitative sensory tests) and validated questionnaires (Utah Early Neuropathy Scale) focused on assessing the function of small nerve fibers. Non-electrophysiological studies also were tested for early diagnosis of DPN: peripheral nerve sonoelastography, optical coherence tomography, MRI neurography, spiral positron emission CT (SPECT) with 123I-MIBG. DPN diagnosis in the pre-clinical stage very important, because treatment with diet and lifestyle intervention may be successful. The correlation between the severity of oxidative stress and the activity of antioxidant defense is considered as a potential mechanism for early nerves damage with hyperglycemia and as a possible target for therapeutic intervention. In this work, we will review prevalence, diagnostic approaches and potential treatment options for early diabetic polyneuropathy.

Keywords: diabetes mellitus, prediabetes, diabetic polyneuropathy, autonomic neuropathy, diagnostic tests for early detection diabetic neuropathy

For citation: Khramilin V.N., Zavyalov A.N., Demidova I.Y. Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(7):56-65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из основных осложнений сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов, значительно повышая риск развития язвенных дефектов стоп и ампутаций, а также ассоциируется с более высоким уровнем смертности и увеличением расходов здравоохранения [1, 2]. У пожилых пациентов с СД2 ДПН увеличивает риск падения, что приводит к негативным последствиям, таким как госпитализация и смерть [3].

ДПН гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения «толстых» или «тонких» нервных волокон возможно различное начало, течение и клинические проявления полинейропатии. В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13-18 October 2009) предложено определять ДПН как симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent polyneuropathy), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска. Также предложено разделить дефиниции типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии и атипичной диабетической полинейропатии [4]. Представленные градации, «типичная» и «атипичная» ДПН не совсем удачны. Так, в консенсусе Американской диабетологической ассоцииации по ДПН 2017 г. предлагается классифицировать ДПН на три варианта: с первичным поражением тонких нервных волокон; с первичным поражением толстых нервных волокон и смешанный вариант поражения (наиболее частый) [5].

ДПН развивается в результате длительной гипергликемии, связанной с накоплением конечных продуктов неферментативного гликирования, активацией полиолового пути, развитием оксидативного стресса, нарушениями липидного обмена и изменениями в микрососудистом русле [6]. ДПН является наиболее распространенным и самым ранним осложнением СД и может возникать гораздо раньше у пациентов с СД2, чем у пациентов с СД1. При СД1 гипергликемия обуславливает основной патофизиологический эффект, в то время как при СД2 другие факторы, такие как ожирение, гипертония, высокая концентрация ЛПНП в крови и гипертриглицеридемия, могут способствовать повреждению нерва [7]. При СД2 поражение нерва начинается на ранней стадии нарушения углеводного обмена, т. е. до явной гипергликемии. Нарушение толерантности к глюкозе, по-видимому, является одним из возможных факторов хронической аксональной нейропатии, в основном болевой, вероятнее, из-за преобладающего первичного поражения тонких нервных волокон. Более того, у пациентов на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена может быть отмечена положительная динамика нейропатии при интенсификации диеты и физических нагрузок [8]. Установлено, что уровни нейрофиламентной мРНК выше в крови пациентов, страдающих преддиабетом, что может указывать на повреждение аксонов, вызванное преходящей гипергликемией. Ингибирование опосредованной оксидом азота вазодилатации может привести к ишемии периферических нервов, что также играет роль в развитии полинейропатии у пациентов с преддиабетом [9]. Наличие резистентности к инсулину может также играть важную роль в развитии периферической полинейропатии при метаболическом синдроме из-за ослабления нейротрофических эффектов инсулина, что приводит к дисфункции митохондрий [10]. Метаболический синдром, без нарушенной толерантности к глюкозе, может быть независимым фактором риска периферической полинейропатии, что может быть связано с ролью дислипидемии в развитии полинейропатии из-за клеточных и молекулярных эффектов, связанных с угнетением выработки оксида азота и дисрегуляцией сосудов, а также с оксидативным стрессом. Таким образом, существует связь между ожирением, тучностью, инсулинорезистентностью и патогенезом полинейропатии [11].

Частота выявления ДПН при СД2 составляет 10-49% на момент диагноза и 50% при длительности заболевания 10 лет [5, 12]. Болевая ДПН выявляется у 20% взрослых с СД или как минимум у 30% пациентов с диагнозом «ДПН». Минимум у 50% пациентов ДПН протекает бессимптомно [7]. По данным Американской академии неврологии, имеются убедительные доказательства того, что наличие только симптомов имеет низкую точность в диагностике нейропатии. Результаты объективного обследования (далее – признаки) являются более точными, чем симптомы; множественные признаки более точны, чем единичные; простые методы объективного обследования так же точны, как сложные системы оценки [3, 13]. Американская ассоциация диабета рекомендует проводить скрининг всех пациентов с диабетом при выявлении

СД2 и через 5 лет после постановки диагноза при СД1, далее скрининг следует повторять ежегодно. Клиническая оценка должна включать в себя тщательный сбор анамнеза и оценку температурной или болевой чувствительности, а также вибрационной чувствительности с использованием камертона с частотой 128 Гц, а также ежегодную оценку тактильной чувствительности 10-граммовым монофиламентом для оценки риска изъязвления и ампутации стоп [14].

Распространенность ДПН при преддиабете составляет 10-30%, в среднем 18% [15]. Более того, в последнее время опубликовано достаточно много исследований по поражению периферической нервной системы у пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией. Показательно исследование PROMICE, включившее пациентов с метаболическим синдромом в состоянии нормогликемии. Уже на момент включения у 29% пациентов выявлялась т.н. криптогенная сенсорная полинейропатия. В ходе наблюдения при развитии преддиабета или СД менялся характер поражения и частота, а именно ДПН была диагностирована у 49 и 50% больных соответственно [16].

Скрининг ДПН рекомендован не только при СД1 длительностью 5 лет и более и СД2 с момента диагноза, но и среди симптомных пациентов с преддиабетом. Диагностика строится на оценке симптоматики и различных видов чувствительности (температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности), что позволяет оценить состояние и крупнокалиберных, и тонких нервны волокон [5].

Для градации стадий ДПН может использоваться классификация, предложенная Р.J. Dyck [17]. Стадия О означает отсутствие полинейропатии; стадия 1 - доклиническая (бессимптомная) полинейропатия; стадия 2 клиническая полинейропатия; стадия 3 – осложненная ДПН. Диагностика бессимптомной или доклинической стадии полинейропатии имеет решающее значение для профилактики прогрессирования заболевания до поздних или необратимых стадий и предотвращения дальнейших осложнений [18]. Признаки и симптомы полинейропатии имеют низкую распространенность на ранних стадиях нарушения углеводного обмена; по данным электронейромиографии ранняя полинейропатия диагностируется у 15,2% пациентов [2].

ДИАГНОСТИКА РАННЕЙ ДПН

«Монофиламент Semmes – Weinstein 10 грамм» – это недорогой и простой диагностический инструмент для врачей первичного звена и специализированной помощи. Положительный результат обследования с использованием монофиламента 10 г указывает на повышенный риск язвенных дефектов и ампутации нижних конечностей, при отрицательном результате обследования такой риск ниже. Несмотря на отсутствие стандартизации метода, тест с монофиламентом удобен для использования в условиях первичной медицинской помощи [19]. Следует отметить, что методики оценки тактильной чувствительности для выявления риска развития СДС и для диагностики ДПН различаются. Для диагностики ДПН рекомендован алгоритм оценки тактильной чувствительности, предложенный Канадской диабетологической ассоциацией [5, 20]. Тем не менее тест с монофиламентом не рекомендуется использовать в качестве единственного инструмента для диагностики нейропатии [21].

В настоящее время для диагностики ДПН, оценки выраженности сенсорных нарушений и симптоматики широко используются валидизированные опросники. Опросник «Мичиганский инструмент скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument)» был создан для облегчения ранней диагностики диабетической нейропатии с высокой чувствительностью и специфичностью при суммарном индексе вопросов 7 и более. Высока вероятность ДПН и рекомендовано обследование. если в ходе последнего определяется индекс 2,5 и более [22]. Для более точной диагностики возможно использование заниженной точки отсечки: 4 и более балла для опросника и более 2 баллов для осмотра [23, 24].

Шкала Юта для диагностики ранних проявлений нейропатии (Utah Early Neuropathy Scale) была разработана специально для выявления и количественной оценки ранней сенсорной полинейропатии с акцентом на оценку состояния тонких нервных волокон [25].

Опросник «Норфолк OOL-DN» был разработан и валидизирован для измерения восприятия пациентом проявлений нейропатии: это специфический неврологический опросник для оценки качества жизни пациентов с диабетической нейропатией, чувствительностью > 75% и специфичностью 71-89%, позитивной прогностической ценностью 90,9% и негативной прогностической ценностью 85-90% [26].

Стандартные исследования нервной проводимости метод выбора для диагностики нейропатии, поскольку они являются специфичными, чувствительными и воспроизводимыми средствами диагностики нарушения нервной функции [27]. Помимо использования стандартных методов (исследования моторной и сенсорной проводимости), должны быть включены в процесс диагностики некоторые дополнительные методы. Отношение амплитуды икроножного/лучевого нервов менее 0,5 при нормальном стандартном исследовании сенсорной нервной проводимости продемонстрировало чувствительность и специфичность 90% в одном из исследований [28]. В ряде случаев следует рассмотреть возможность использования композитных индексов для диагностики ДПН, т. к. они более чувствительны, воспроизводимы и лучше указывают на тяжесть полинейропатии, чем отдельные показатели нервной проводимости [29]. Следует также оценивать нервную проводимость в верхних конечностях, поскольку нейропатию срединного нерва можно считать ранним проявлением диабетической нейропатии [30, 31]. Тестирование возбудимости чувствительных нервных волокон может быть потенциальным инструментом скрининга для обнаружения субклинической нейропатии [32]. Возбудимость моторных волокон общего малоберцового нерва оценивалась у подростков с СД1, была продемонстрирована сниженная возбудимость аксонов у пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой. Авторы предположили, что этот метод может быть полезен для выявления субклинической нейропатии [33].

Консенсус по итогам конференции, посвященной ДПН, в Сан-Антонио рекомендует включить определение F-волн в панель электродиагностических тестов [34]. Оценка F-волн – один из лучших способов обнаружения ранних изменений проводимости нерва [28, 35-37]. Установлено, что исследования Н-рефлекса также играют роль в обнаружении ранней нейропатии [38, 39]. Вызванные потенциалы с длительным латентным ответом просты в описании, а также воспроизводимы и могут быть выполнены в любой лаборатории ЭМГ, поскольку нет необходимости в специальном оборудовании [39].

Тонкие волокна могут первично поражаться на ранней стадии СД, что приводит к раннему снижению болевой и температурной чувствительности. Более того, было продемонстрировано раннее и субклиническое избирательное повреждение тонких нервных волокон у пациентов с СД1, СД2 [40]. Кроме того, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе полинейропатия чаще ограничивается поражением только тонких нервных волокон, а у пациентов с СД имеется сочетанное поражение тонких и крупных нервных волокон [41]. Нейропатия тонких волокон часто не выявляется стандартными электрофизиологическими методами, поэтому следует использовать другие методы для количественной оценки периферической дисфункции тонких нервных волокон [42].

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) позволяет оценить сенсорные пороги, связанные с функцией толстых и тонких нервных волокон. Эти тесты могут быть включены в оценку ДПН даже на доклинической стадии. КСТ не следует использовать в качестве единственного критерия для диагностики ДПН, но эти тесты могут быть использованы для оценки степени ухудшения периферической чувствительности в динамике [43]. Тем не менее тесты КСТ в значительной степени субъективны, изменчивы и имеют ограниченную воспроизводимость [44].

Период замедления кожной чувствительности (cutaneous silent period) был описан Хоффманном в 1922 г. и оценивает спинальный ингибирующий рефлекс после электрического раздражения чувствительного нерва (время задержки сигнала на сокращение мышц в ответ на электрическую стимуляцию кожных нервов). Его можно получить с помощью любого устройства для ЭМГ и использовать для изучения А-дельта-волокон при периферической нейропатии [45, 46]. Это может быть полезным методом ранней диагностики диабетической нейропатии тонких волокон [43, 47, 48].

Симпатические кожные реакции используются для ранней диагностики автономной нейропатии [47]. В некоторых исследованиях были обнаружены следующие отклонения при ранних стадиях диабета и при нарушении толерантности к глюкозе: отсутствие симпатических кожных реакций, увеличение латентного периода и понижение амплитуды [49, 50]. Симпатические кожные реакции могут ухудшиться раньше, чем функция n. vagus в отношении сердца. Так, например, прибор Sudoscan был разработан для неинвазивного тестирования функции потовых желез. Основанный на обратном ионтофорезе и хроноамперометрии, это устройство измеряет электрохимическую проводимость кожи и может иметь потенциал применения в качестве быстрого скринингового теста для выявления ранней диабетической нейропатии и для оценки ответа на терапевтические вмешательства у пациентов с диабетом с сопоставимой эффективностью по сравнению с биопсией кожи [51-56].

Neuropad - это простой в использовании пластырь, который оценивает выделение пота на подошве путем изменения цвета с синего на розовый с чувствительностью 95% и специфичностью 68,9% [57].

С помощью количественного судомоторного аксонального рефлекторного теста (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test) можно оценить симпатическую судомоторную реакцию на химические или электрические раздражители. Было показано, что оценка функции постганглионарных симпатических судомоторных нейронов может выявить раннюю диабетическую нейропатию более точно, чем симпатические кожные реакции [58, 59]. Однако эта методика занимает много времени и требует специального оборудования, которое доступно не во всех клиниках [60].

Конфокальная корнеальная микроскопия является методом диагностики, в котором роговица освещается сфокусированным световым пятном, а затем ее изображение фокусируется линзой объектива в небольшой фокусный объем, позволяя улучшить оптическое сечение роговицы и провести трехмерную реконструкцию [61]. Метод количественно определяет раннее повреждение тонких нервных волокон и обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления ДПН. Более того, он обнаруживает субклиническое преддиабетическое повреждение нервов, даже до снижения плотности интраэпидермальных нервов [44, 62].

Биопсия кожи в настоящее время является золотым стандартом для количественной оценки состояния тонких нервных волокон, которые невидимы для обычных нейрофизиологических тестов, несмотря на то, что они могут быть затронуты первыми при ранней ДПН. Биопсия обычно выполняется с использованием 3-миллиметровой иглы в стерильных условиях с местной анестезией и оценивает плотность интраэпидермальных нервных волокон путем маркировки нервных волокон с помощью PGP 9.5, панаксонального маркера. Результат выражается в количестве интраэпидермальных нервных волокон на миллиметр [63]. Снижение количества интраэпидермальных нервных волокон не только позволяет диагностировать ДПН, но и может использоваться для объективной оценки эффективности лечения ДПН [64]. Плотность эпидермальных нервных волокон аномально снижена примерно у 75% пациентов с подозрением на нейропатию тонких нервных волокон. Следовательно, нормальный результат биопсии не исключает нейропатию тонких нервных волокон [65, 66]. Недостатком метода является то, что этот тест инвазивный, дорогостоящий и требует специальной гистологической техники [44].

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) может возникать у пациентов с СД2 на ранних стадиях заболевания. Незначительные нарушения вегетативных функций могут начаться до установления диагноза СД, даже до развития инсулинорезистентности, в дебюте метаболического синдрома, чаще у физически малоактивных пациентов, риск ассоциирован с дислипидемией, ожирением, курением, мужским полом [67, 68]. Данные по распространенности КАН в дебюте СД широко варьируют, что связано с использованием разных диагностических подходов и составляют как минимум 5-7,7%. Средняя распространенность КАН при СД1 составляет 25% и 34% при СД2. Симптомы могут отсутствовать в течение десятилетий: ранняя диагностика крайне необходима, т. к. КАН является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [69].

Опросник автономных симптомов (The Survey of Autonomic Symptoms) может помочь в выявлении и диагностике ранней диабетической КАН [70]. Золотым стандартом диагностики КАН являются сердечно-сосудистые рефлекторные тесты. Комбинация этих тестов с тестами на судомоторную функцию позволяет более точно установить диагноз автономной нейропатии [4]. Наиболее часто оценивают стандартные тесты Юинга (Ewing), также возможен спектральный анализ вариабельности сердечного ритма [69]. На рис. 1 представлены все нейрофизиологические тесты, которые следует использовать для диагностики ранней ДПН.

Для диагностики ранней ДПН могут быть использованы и неэлектрофизиологические исследования. В частности, были получены многообещающие результаты при оценке возможности применения магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования нервов для диагностики ДПН [71–73]. Магнитно-резонансная нейрография с использованием высокопольных томографов

■ Рисунок 1. Нейрофизиологические методы обследования для диагностики ранних стадий диабетической нейропатии Figure 1. Neurophysiological examination methods for diagnosing early stages of diabetic neuropathy

Толстые волокна

- Сенсорные и моторные традиционные исследования [27]
- Отношение амплитуды икроножного/лучевого нервов [28]
- Обследование нервов верхних конечностей [30, 31]
- Возбудимость сенсорных волокон [32]
- Возбудимость моторных волокон [33]
- Вызванные потенциалы: измерение F-волны и H-рефлекса [28, 35-37, 39]

Тонкие волокна

- Период замедления кожной чувствительности (cutaneous silent period)
- Симпатические кожные реакции (Sympathetic Skin Responses) [49]
- Количественное сенсорное тестирование [43]
- Количественный судомоторный аксональный рефлекторный тест (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test, QSART) [58]
- Sudoscan [51-56]
- Neuropad [57]

Антономная нейропатия

- Тесты Юинга/Ewing [69]
- Спектральный анализ частотных диапазонов [69]

(3 Тл) и Т2-взвешенных последовательностей с сильным подавлением сигнала от жировой ткани может позволить визуализировать ранние поражения нервных пучков, которые остаются необнаруженными в исследованиях нервной проводимости [73]. В одном из исследований с помощью магнитно-резонансной нейрографии был обнаружен преобладающий участок микроструктурного изменения нерва на уровне бедра с сильным проксимальнодистальным градиентом. Протонная спиновая плотность нерва на уровне бедра может в будущем стать новым биомаркером ранней ДПН [74]. В другом исследовании оценивалась соноэластография большеберцового нерва у пациентов с ДПН, с диабетом, но без нейропатии и у здоровых добровольцев контрольной группы: соноэластографические показатели были снижены у пациентов с СД без нейропатии и в еще большей степени снижены у пациентов с нейропатией. Кроме того, площадь поперечного сечения большеберцового нерва была больше у пациентов с диабетом, чем в контрольной группе: чем больше была площадь поперечного сечения нерва, тем тяжелее нейропатия [71].

В одном из исследований была продемонстрирована связь между ранними аномалиями сетчатки, измеренными с помощью спектральной оптической когерентной томографии и КАН, оцененной с помощью кардиальных автономных тестов, у пациентов с СД2. Так, у пациентов с ранней и подтвержденной формой КАН отмечено значительное истончение внутреннего сплетениевидного слоя. Авторы подчеркивают целесообразность поиска ранних патологических изменений сетчатки, в частности, рекомендуют уделять пристальное внимание пациентам с аномальным истончением сплетениевидного слоя желтого пятна, т. к. выявление данной патологии в значительной степени коррелирует с выявлением КАН [75].

В одном из исследований показана положительная корреляция индекса TyG (индекс триглицеридов и глюкозы - Triglyceride-Glucose Index) с некоторыми автономными тестами (изменение ЧСС при глубоком дыхании, изменение ЧСС при вставании, изменение диастолического АД в ответ на изометрическую нагрузку и изменение систолического АД при вставании). Этот индекс может быть полезен в качестве альтернативного инструмента для раннего скрининга диабетической автономной нейропатии [76].

Спиральная позитронно-эмиссионная КТ с 123 йодметайодобензилгуанидином играет важную роль в диагностике ранней КАН. Здоровые пациенты демонстрируют хорошее поглощение радиоактивной метки, допустимо снижение поглощения в нижних отделах сердца. У пациентов с клинической симпатической КАН наблюдается значительное снижение поглощения радиометки в миокарде [77]. На ранних стадиях КАН поглощение уменьшается в нижней стенке, а при прогрессировании КАН – и в соседних сегментах. Отношение поглощения радиометки нижней стенкой к поглощению передней стенкой является чувствительным методом для диагностики ранней КАН, хотя показатели поглощения сердцем в целом остаются в пределах нормы [78]. С помощью данной техники визуализации нарушение симпатической иннервации сердца выявляется раньше, чем клиническая кардиальная автономная нейропатия [79]. Это может быть объяснено тем, что нарушения симпатической иннервации сердца возникают до нарушения вариабельности сердечного ритма, которое затрагивает парасимпатические волокна [80]. На *рис. 2* показаны методы визуализации, которые могут быть полезны для диагностики ранней нейропатии.

- Рисунок 2. Дополнительные визуализирующие методы диагностики ранних проявлений ДПН
- Figure 2. Additional imaging methods for diagnosing early manifestations of diabetic peripheral neuropathy (DPN)

Соноэластография большеберцового нерва [71, 72]

МРТ-нейрография [74]

Спектральная оптическая когерентная томография [73, 75]

Спиральная позитронно-эмиссионная КТ (SPECT) с 123 йодметайодобензилгуанидином (123I-MIBG) [77, 78]

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РАННЕЙ ДПН

Гликемический контроль может быть наиболее эффективным средством для замедления прогрессии или развития ДПН у пациентов с СД1 [81]. В исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) было показано, что у пациентов, получающих интенсивную терапию, в меньшей степени снижалась амплитуда чувствительных нервов и было меньше длительных латентных периодов F-волн, чем у пациентов, получавших традиционную терапию. Кроме того, интенсивное лечение замедляло снижение вариабельности R-R. Таким образом, интенсифицированная терапия СД1 снижает распространенность клинических и лабораторных показателей нейропатии [82].

С другой стороны, в Кокрановском обзоре интенсивный контроль уровня глюкозы у пациентов с СД2 значимо не снижал частоту клинической нейропатии. Однако он значительно снижал частоту нарушения нервной проводимости и нарушения вибрационной чувствительности. Следовательно, более агрессивное лечение гипергликемии может отсрочить начало ДПН у таких пациентов. Тем не менее следует учитывать, что при более интенсивной терапии значительно повышается риск гипогликемии, которая может привести к негативным последствиям со стороны центральной нервной системы и увеличению показателей смертности [83]. В более позднем метаанализе (исследования ACCORD, ADVANCE, UKPDS и VADT) было показано, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД2 снижал риск поражения глаз и почек, но не риск поражения периферической нервной системы медианный срок наблюдения составил 5 лет (*puc. 3*) [84].

Поскольку метаболический синдром играет центральную роль в повреждении периферических нервов, лечение метаболических изменений является разумной стратегией на ранних стадиях заболевания. Как только нейропатия диагностирована, ее трудно обратить вспять. Ключевым моментом первичной профилактики ДПН являются стратегии, основанные на образе жизни, такие как диета, снижение веса и увеличение физических нагрузок. Особенно следует обращать внимание на расширение физической активности и недопустимости длительного ее отсутствия, например с помощью вибротактильного стимулятора, который включается, заставляя пациента двигаться, если пациент сидит или лежит более 20 минут непрерывно [85]. В одном из исследований в течение года наблюдали 32 пациента с нарушенной толерантностью к глюкозе и полинейропатией. Пациентов консультировали по диете и физическим упражнениям. Масса тела, гликемия и концентрация холестерина в крови в результате такого вмешательства приблизились к нормальным значениям. Плотность внутриэпидермальных нервных волокон и количественный судомоторный аксональный рефлекторный тест значительно улучшились [86]. В другом исследовании пациенты с СД2 без полинейропатии получали консультирование по образу жизни 1 раз в 3 мес. или структурированную физическую нагрузку 1 раз в неделю в течение одного года. В группе с контролируемой физической нагрузкой было отмечено увеличение показателя интраэпидермальной плотности нервных окончаний в дистальной части нижних конечностей, но в когорте консультирования по образу жизни он остался неизменным. Таким образом, доклиническое повреждение немиелинизированных аксонов может быть обратимым [87]. Поскольку метаболический синдром связан с ранним снижением интраэпидермальной плотности нервных окончаний, индуцированное структурированной физической нагрузкой улучшение метаболического синдрома усиливало реиннервацию кожи. Кроме того, как снижение массы тела, так и физические упражнения снижают симпатическую стимуляцию, характерную для метаболического синдрома [88].

Физические нагрузки улучшают функцию автономной нервной системы: они хорошо влияют на вариабельность сердечного ритма за счет увеличения эластичности стенок крупных артерий, что улучшает барорефлекс и увеличивает парасимпатический тонус. Кроме того, может быть улучшена регуляция кардиореспираторной системы на уровне ствола головного мозга. Это приводит к снижению симпатической и усилению парасимпатической нервной стимуляции и, как результат, увеличению модуляции сердечного ритма через блуждающий нерв. В конечном итоге это улучшает переносимость кардиореспираторных

- Рисунок 3. Лечение ранних стадий нейропатии
- Figure 3. Treatment of early stages of neuropathy

Интенсивный контроль гликемии при СД1 [82]

Диетотерапия [82, 85]

Модификация образа жизни/физической активности

Консультации по изменению образа жизни 1 раз в 3 мес. [86, 87]

Еженедельная структурированная физическая нагрузка под наблюдением инструктора [86, 87]

Физическая нагрузка средней интенсивности при ранних стадиях КАН [89]

нагрузок. Физические упражнения умеренной интенсивности полезны для вегетативной функции у пациентов с СД1 и СД2 с ранней диагностированной КАН. Умеренные нагрузки на выносливость и аэробные упражнения улучшают автономную функцию сердца [89]. Пациенты с подозрением на КАН должны пройти велоэргометрическое обследование или иной вариант стресс-теста перед началом программы физических нагрузок. Однако нужно осознавать, что изменение образа жизни у пациентов с уже диагностированной КАН не всегда дает положительные результаты (*puc. 3*) [90].

Альфа-липоевая кислота (АЛК), природное соединение, которое играет важную роль в митохондриальных энергетических реакциях, используется в качестве антиоксиданта при лечении осложнений диабета: она нейтрализует активные формы кислорода, хелатирует ионы металлов, уменьшает концентрацию окисленных форм других антиоксидантов (витамин C, витамин D и глутатион), а также усиливает антиоксидантную защиту, регулируя экспрессию нескольких генов. Кроме того, она обладает противовоспалительным действием [91]. Применение АЛК изучалось в качестве дополнительной адъювантной терапии при метаболическом синдроме, в частности, в результате применения АЛК наблюдалось умеренное снижение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в плазме без изменений концентрации глюкозы или инсулина в крови [92]. Также обсуждается применение АЛК у пациентов с ожирением, что приводит к небольшому снижению массы тела и индекса массы тела, однако для подтверждения этого эффекта необходимы дополнительные исследования [93]. Вместе с тем при ранних стадиях диабетической нефропатии АЛК может оказывать нефропротективный эффект в отношении окислительного стресса при ранних стадиях поражения [94]. АЛК является безопасным и эффективным лекарственным средством для лечения болевой ДПН, а также автономной нейропатии [95-99]. Помимо АЛК, имеются данные об эффективности применения бенфотиамина и эпалрестата у пациентов с болевой ДПН [100, 101]. Также

имеются данные о применении при ДПН L-карнитина, гамма-линоленовой кислоты, актовегина [102-105]. Однако следует подчеркнуть практически полное отсутствие рандомизированных клинических исследований по метаболической терапии при ранней ДПН. Необходимо изучение влияния АЛК, бенфотиамина, ингибиторов альдозоредуктазы и других субстанций на раннюю ДПН.

Соотношение выраженности оксидативного стресса и активности антиоксидантной защиты рассматривается как потенциальный механизм раннего поражения периферической нервной системы при преддиабете и СД. При преддиабете в большей степени сохранен регенераторный потенциал периферических нейронов, что открывает новые перспективы ранней метаболической терапии и, в частности, исследование эффективности АЛК и других субстанций. Однако выраженность оксидативного стресса и риск поражения периферической нервной системы зависят не только от гипергликемии, но и от многих параметров: возраста, нутриентов (токсичные вещества, жиры, недостаток витаминов (тиамин, В12, Д, фолаты)), ожирения, генетически детерминированных факторов, в частности определяющих активность ключевых ферментных систем антиоксидантной защиты. Большое значение в инициации поражения периферической нервной системы при гипергликемии отводят субклиническому воспалению - маркеры более выраженно изменены у пожилых пациентов [67]. Все это следует учитывать при поиске и разработке новых стратегий медикаментозной терапии ранней ДПН.

В заключение следует отметить, что поражение периферической нервной системы начинается на ранних стадиях нарушения углеводного обмена. Диагностика нейропатии на доклинической стадии является сложной задачей, но должна быть проведена обязательно, поскольку успешное лечение с помощью диеты, изменения образа жизни имеет достаточную эффективность только до появления явных клинических симптомов нейропатии.

> Поступила / Received 09.03.2020 Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020 Принята в печать / Accepted 25.03.2020

Список литературы / References

- Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Л., Фаеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. Сахарный диабет. 2017;20(6):403-419. doi: 10.14341/DM9278. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Fadeyev V.V. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). Sakharni Diabet = Diabetes Mellitus. 2017;20(6):403-419. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9278
- 2. Malik R.A. Which test for diagnosing early diabetic neuropathy? Diabetes. 2014;63(7):2206-2208. doi: https://doi.org/10.2337/db14-0492.
- 3. Vinik A.I., Casellini C., Nevoret M.L. Alternative quantitative tools in the assessment of diabetic peripheral and autonomic neuropathy. Int Rev Neurobiol. 2016;127:235-285. doi: 10.1016/bs.irn.2016.03.010.
- Tesfaye S., Boulton AJ.M., Dyck PJ., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic care, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33(10):2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303.

- 5. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042
- Dyck PJ., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels GJ., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):620-628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
- 7. Won J.C., Park T.S. Recent advances in diagnostic strategies for diabetic peripheral neuropathy. Endocrinol Metab. 2016;31(2):230-238. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.230.
- 8. Rajabally Y.A. Neuropathy and impaired glucose tolerance: un updated review of the evidence. Acta Neurol Scand. 2011;124(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01425.x.
- 9. Celikbilek A., Tank N., Sabah S., Borecki E., Akyol L., Ak H. et al. Elevated neurofilament light chain (NLC) mRNA levels in pre-diabetic peripheral neuropathy. Mol Biol Rep. 2014;41:4017-4022. doi: 10.1007/s11033-014-3270-y.
- 10. Han L., Ji L., Chang J., Wen J., Zhao W., Shi H. et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. Diabetol Metab Syndr. 2015;3(7):14. doi: 10.1186/s13098-015-0010-y.
- 11. Smith A.G., Rose K., Singleton J.R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. J Neurol Sci. 2008;273(1-2):25-28. doi: 10.1016/j.jns.2008.06.005.

- 12. Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes Care. 2003;26(9):2604-2608. doi: 10.2337/diacare.26.9.2604.
- 13. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Miller R.G., Asbury A.K., Carter G.T. et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic medicine, and the American Academy of Physical medicine and Rehabilitation. Neurology 2005;64(2):199-207. doi: 10 1212/01 WNI 0000149522 32823 FA
- 14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Microvascular complications and foot care. Diabetes Care. 2017;40(1):88-98. doi: 10.2337/dc17-S013.
- 15. Alam U. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Prediabetes. Diabetes. 2018;67(Suppl. 1):552-P. doi: 10.2337/db18-552-P.
- 16. Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyil S., Harris S.B., Retnakaran R., Gerstein H.C., Zinman B., Hanley A.J. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. Diabetes Care. 2015;38(50):793-800. doi: 10.2337/dc14-2585.
- 17. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve. 1988;11(1):21-32. doi: 10.1002/ mus.880110106
- 18. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic Neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(5):1226-140. doi: 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2
- 19. Feng Y., Schossler PJ., Sumpio B.E. The Semmes-Weinstein monofi lament is a signifi cant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. J Vasc Surg 2011;53(1):220-226. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.100.
- 20. Bril V., Perkins B., Toth C. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. Neuropathy. Can J Diabetes. 2013;37(1):142-144. doi: 10.1016/j. icid.2013.01.039.
- 21. Dros J., Wewerinke A., Bindels PJ., von Weert H.C. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. Ann Fam Med. 2009;7(6):555-558. doi: 10.1370/afm.1016.
- 22. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., Brown M.B., Canal M., Greene D.A. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1994·17(11)·1281 – 1289 doi: 10 2337/diacare 1711 1281
- 23. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H., Martin C.L., Cleary P.A., Albers J.W., Feldman E.L.; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Diabet Med. 2012;29(7):937-944. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x.
- 24. Moghtaderi A., Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(5):477-481. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.003.
- 25. Singleton J.R., Bixby B., Russell J.W., Feldman E.L., Peltier A., Goldstein J., Howard J., Smith A.G. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. J Periph Nerv Syst. 2008;13(3):218-227. doi: 1111/j.1529-8027.2008.00180.x.
- 26. Vinik E., Hayes R.P., Oglesby A., Bastyr E., Barlow P., Ford-Molvik S.L., Vinik A.I. The development and validation of the Norfolk OOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol Ther. 2008;7(3):497-508. doi: 10.1089/ dia.2005.7.497.
- 27. Hillienmark L., Alstrand N., Jonsson B., Ludvigson J., Cooray G., Wahlberg-Topp J. Early electrophysiological abnormalities and clinical neuropathy. Diabetes Care. 2013;36(10):3187-3194. doi: 10.2337/dc12-2226.
- 28. Shin J.B., Seong YJ., Lee HJ., Kim S.H., Suk H., Lee YJ. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetic polyneuropathy. Yonsei Med J. 2000;41(3):393-397. doi: 10.3349/ymj.2000.41.3.393.
- 29. Dyck P.J., Litchy W., Daube J.R., Harper M., Dyck J.B., Davies J., O'Brien P.C. Individual attributes versus composite scores of nerve conduction abnormality: sensitivity, reproducibility and concordance with impairment. Muscle Nerve 2003;27(2):202-210. doi: 10.1002/mus.10320.
- 30. Albers J.W., Brown M.B., Sima A.A.F., Greene D.A. Frequency of median nerve mononeuropathy in patients with mild diabetic polyneuropathy in the early diabetes intervention trial (EDIT). Muscle Nerve;1996;19(2):140-146. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199602)19:2<140::AID-MUS3>3.0.CO;2-E.
- 31. Horinouchi S., Deguchi T., Arimura K., Arimura A., Dochi Y., Uto T. et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. J Diabetes Invest. 2014:5(6):709-713. doi: 10.5455/medarh.2014.68.98-101.
- 32. Sung J.-Y., Tani J., Chang T.-S., Lin C.S.-Y. Uncovering sensory axonal dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic neuropathy. PLoS ONE. 2017;12(2):e0171223. doi: 10.1371/journal.pone.0171223.
- 33. Van der Heyden J.C., van der Meer P., Birnie E., de Coo F.M. et al. Decreased excitability of the distal motor nerve of young patients with type-1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2013;14(7):519-525. doi: 10.1111/pedi.12048.

- 34. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1988;11(7):592-597. doi: 10.2337/diacare.11.7.592.
- 35. Andresen H., Stalberg E., Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. Muscle Nerve. 1997;20(10):1296-1302. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199710)20:10<1296::AID-MUS12>30 CO:2-1
- 36. Kohara N., Kimura J., Kaji R., Goyo Y., Ishii J., Takiguchi M., Nakai M. F-wave latency serves as the most reproductible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicenter analysis in healthy patients and patients with diabetic polyneuropathy. Diabetologia 2000;43:915-921. doi: 10.1007/s001250051469.
- 37. Pan H., Jian F., Lin J., Chen N., Zhang C., Zhang Z. et al. F-wave latencies in patients with diabetes mellitus. Muscle Nerve. 2014;49(6):804-808. doi: 10.1002/mus.24127.
- 38. Lachman T., Shahani B.T., Young R.R. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1980;43:156-162. doi: 10.1136/jnnp.43.2.156.
- 39. Toopchizadeh V., Shiva S., Khiabani N.Y., Ghergherechi R. Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus in Iran. Saudi Med J. 2016;37(3):299-303. Available at: https://www.pubfacts.com/ detail/26905353/Electrophysiologic-pattern-and-prevalence-ofsubclinical-peripheral-neuropathy-in-children-and-adole.
- 40. Pozzessere G., Rossi P., Gabriele A., Cipriani R., Morocutti A., Di Mario U., Morano S. Early detection of small fiber neuropathy in Diabetes. Diabetes Care. 2000;25(12):2355-2357. doi: 10.2337/diacare.25.12.2355.
- 41. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R., Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology. 2003;60(1):108-111. doi: 10.1212/wnl.60.1.108.
- 42. Yaman M., Uluduz D., Yuksel S., Pay G., Kiziltan M.E. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. Neurosci Lett. 2007;419(3):258-262. doi: 10.1016/j.neulet.2007.04.018.
- 43. Shy M.E., Frohman E.M., So Y.T., Arezzo J.C., Cornblath D.R., Giuliani MJ. et al. Quantitative sensory testing. Report of the therapeutics and technology assessment subcomitee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003;60(6):898-904. doi: 10.1212/01.wnl.0000058546.16985.11.
- 44. Tavakoli M., Petroupoulos I.N., Malik R.A. Corneal confocal microscopy to assess diabetic neuropathy. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(5):1179–1189. doi: 10.1177/193229681300700509.
- 45. Merita Tiric-Campara, Miro Denislic, Jasminka Djelilovic-Vranic, Azra Alajbegovic, Emir Tupkovic, Refet Gojak, Rok Zorec, Jasem Y. Al-Hashel. Cutaneous Silent Period in the Evaluation of Small Nerve Fibres Med Arh 2014 Apr; 68(2):98-101. doi: 10.5455/medarh.2014.68.98-101
- 46. Švilpauskaitė J., Truffert A., Vaičienė N., Magistris M.R. Electrophysiology of small peripheral nerve fibers in man. A study using the cutaneous silent period. Medicina (Kaunas). 2006;42(4):300-312. Available at: http://medicina.lsmuni.lt/med/0604/0604-06e.pdf.
- 47. Koytac P.K., Isak B., Borucu D., Uluk K. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: utility of cutaneous silent period and autonomic tests. *Muscle Nerve*. 2011;43(3):317–323. doi: 10.1002/mus.21877.
- 48. Onal M.R., Ulas U.H., Oz O., Bek V.S., Yucel M., Talispinar A., Odabası Z. Cutaneous silent period changes in type-2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. Clin Neurophysiol. 2010;121(5):714-718. doi: 10.1016/j.clinph.2009.12.024.
- 49. Braune HJ., Horter C. Sympathetic skin responses in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. J Neurol Sci. 1996;138(1-2):120-124. doi: 10.1016/0022-510x(96)00023-8.
- 50. Isak B., Oflazoglu B., Tanridag T., Yitmen I., Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(7):563-569. doi: 10.1002/dmrr.859.
- 51. Casellini C.M., Parson H.K., Richardson M.S., Nevoret M.L., Vinik A.I. SUDOSCAN, a non-invasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. Diabetes Technol Ther. 2013;15(11):948-953. doi: 10.1089/dia.2013.0129.
- 52. Mao F., Liu S., Qiao X., Zheng H., Xiong Q., Wen J. et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in chinese type-2 diabetes mellitus patients. J Diabetes Investig. 2017;8(3):363-368. doi: 10.1111/idi.12575.
- 53. Mayaudon H., Miloche P.O., Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: Relevance in type-2 diabetes. Diabetes Metab. 2010;(6 Pt 1):450-454. doi: 10.1016/j.diabet.2010.05.004
- 54. Selvarajah D., Cash T., Davies J., Sankar A., Rao G., Grieg M. et al. SUDOSCAN: A simple, rapid and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. PloS ONE. 2015;10(10):e0138224. doi: 10.1371/journal.pone.0138224.
- 55. Smith A.G., Lessard M., Singleton J.R. The diagnostic utility of SUDOSCAN for distal symmetric peripheral neuropathy. J Diabetes Complications. 2014;28(4):511-516. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013.

- 56. Yajnik C.S., Kantikar V.V., Pande AJ., Deslypere J.P. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. ISRN Endocrinol. 2012;2012:103714. doi: 10.5402/2012/103714.
- 57. Papanas N., Papatheodorou K., Papazoglou D., Christakidis D., Monastiriotis C., Maltezos E. The new indicator test: a valuable diagnostic tool for small fiber impairment in patients with type-2 diabetes. Diabetes Educ. 2007:33(2):251-258, doi: 10.1177/0145721707299661
- 58. Shimada H., Kihara M., Kosaka S., Ikeda H., Kawabata K., Tsutada T., Miki T. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy - the value of length-dependent pattern in OSART. Auton Neurosci. 2001;92(1-2):72-75. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00287-9.
- 59. Sommer P., Kluschina O., Scley M., Namer B., Schmelz M., Rukwied R. Electrically induced quantitative sudomotor axon test in human volunteers. Auton Neurosci. 2011;159(1-2):111-116. doi: 10.1016/j.autneu 2010 09 004
- 60. Ravits J.M. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. Muscle Nerve. 1997;20(8):919-937. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199708)20:8<919::aid-mus1>3.0.co;2-9.
- 61. Guthoff R.F., Zhivov A., Stachs O. In vivo confocal microscopy, an inner vision of the cornea - a major review. Clin Expermient Ophtalmol. 2009;37(1):100-117. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02016.x.
- 62. Azmi S., Ferdousi M., Petropoulos I.N., Ponirakis G., Alam U., Fadavi H. et al. Corneal comnfocal microscopy identifies small-fiber neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance who develop type-2 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(8):1502-1508. doi: 10.2337/dc14-2733.
- 63. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigli G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. Histopathology. 2009;54(3):273-285. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03096.x.
- 64. Sommer C., Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. Lancet Neurol. 2007;6(7):632-642. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70172-2.
- 65. Periguet M.J., Novak V., Collins M.P., Nagaraja H.N., Erdem S., Nash S.M. et al. Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy Neurology. 1999;53(8):1641-1647. doi: 10.1212/wnl.53.8.1641.
- 66. Saperstein D.S., Levine T.D. Diagnosing small fiber neuropathy through the use of skin biopsy. Pract Neurol. 2009;8:37-40. Available at: https://corinthianreferencelab.com/wp-content/uploads/2018/01/Pract_Neuro.pdf.
- 67. Herder C., Roden M., Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2019;30(5):286-298. doi: 10.1016/j.tem.2019.02.007.
- 68. Zoppini G., Cacciatori V., Raimondo D., Gemma M., Trombetta M., Dauriz M. et al. The prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type-2 diabetes. The Verona Newly Diagnosed Type-2 Diabetes Study (VNDS). Diabetes Care. 2015;38(8):1487-1493. doi: 10.2337/dc15-0081.
- 69. Rolim L.C., Sa J.R., Chacra A.R., Dib S.A. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis, Ara Bras Cardiol. 2008;90(4):e24-31. doi: 10.1590/s0066-782x2008000400014.
- 70. Zilliox L., Peltier A.C., Wren P.A., Anderson A., Smith A.G., Singleton J.R. et al. Assessing autonomioc dysfunction in the early diabetic neuropathy. The Survey of Autonomic Symptom. Neurology. 2011;76(12):1099-1105. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182120147.
- 71. Ishibashi F., Taniguchi M., Kojima R., Awasaki A., Kosaka A., Uetake H. Elasticity of the tibial nerve assessed by sonoelastography was reduced before the development of neuropathy and further deterioration associated with the severity of neuropathy un type-2 diabetes. J Diabetes Investig. 2016;7(3):404-412. doi: 10.1111/jdi.12408.
- 72. Pitarokopilli K., Kerasnoudis A., Behredt V., Labedi A., Ayzenberg I., Gold R., Yoon M.-S. Facing the diagnostic challenge: Nerve Ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. Muscle Nerve. 2016;54(1):18-24. doi:
- 73. Vaeggemose M., Ringgaard S., Ejskjaer N., Andersen H. Magnetic Resonance Imaging may be used for early evaluation of diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(1):162-163. doi: 10.1177/1932296814559303.
- 74. Pham M., Oikonomou D., Hornung B., Weiler M., Heiland S., Baumer P. et al. Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with proximal predominance. Ann Neurol. 2015;78(6):939-948. doi: 10.1002/ana.24524.
- 75. Choi A., Kim H.W., Kwon J.W., Shim Y.S., Jee D.H., Yun J.S. et al. Early inner retinal thinning and cardiovascular autonomic dysfunction in type-2 diabetes. PloS ONE. 2017;12(3):e0174377. doi: 10.1371/journal.pone.0174377.
- 76. Akbar M., Bhandari U., Habib A., Ahmad R. Potential association of triglyceride glucose index with cardiac autonomic neuropathy in type-2 diabetes mellitus patients. J Korean Sci. 2017;32(7):1131-1138. doi: 10.3346/ jkms.2017.32.7.1131.
- 77. Scott L.A., Kench P.L. Cardiac autonomic neuropathy in the diabetic patient. Does 123I-MIBG imaging have a role to play in early diagnosis? Nucl Med Technol. 2004;32(2):66-71. Available at: http://tech.snmjournals. org/content/32/2/66.

- 78. Hattori N., Tamaki N., Hayashi T., Masuda I., Kudoh T., Tateno M. et al. Regional abnormality of Iodine-123-MIBG in diabetic hearts. J Nucl Med. 1996;37(12):1985-1990. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/8970519.
- 79. Schnell O., Hammer K., Muhr-Becker D., Ziegler AG, Weiss M., Tatsch K., Standl E. Cardiac sympathetic dysinnervation in type-2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy I Dighetes Complications. 2006;16(3):220-227. doi: 10.1016/s1056-8727(01)00180-5.
- 80. Scholte AJ.H.A., Schvijf J.D., Delgado V., Kok J.A., Bus M.T.J., Maan A.C. et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes and no symptoms of coronary artery disease; comparison of 123I-metajodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:1698-1705. doi: 10.1007/s00259-010-1442-0.
- 81. Shakher J., Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:289-305. doi: 10.2147/ DMS0.S11324.
- 82. The Diabetes Control and Complications Trial research group: the effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med. 1995;122(8):561–568. doi: 10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001.
- 83. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2
- 84. Zhoungas S., Arima H., Gerstein H.C., Holman R.R., Woodward M., Reaven P. et al. Effect of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type-2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(6):431-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3
- 85. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in the prediabetes and the metabolic syndrome. J Diabetes Investig. 2017;8(5):646-655. doi: 10.1111/jdi.12650.
- 86. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L., Goldstein J., Peltier A. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2006;29(6):1294-1299. doi: 10.2337/dc06-0224.
- 87. Singleton J.R., Marcus R.L., Jackson J.E., Lessard M.K., Graham T.E., Smith A.G. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. Ann Clin Trans Neurol. 2014;1(10):844-849. doi: 10.1002/acn3.125.
- 88. Singleton J.R., Marcus R.L., Lessard M., Jackson J.E., Gordon Smith A. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. Ann Neurol. 2015;77(1):146-153. doi: 10.1002/ ana.24310.
- 89. Khang SJ., Ko KJ., Baek U.H. Effect of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart-rate variability in type-2 diabetes mellitus patients. J Phys Ther Sci. 2016;28(7):2088-2093. doi: 10.1589/jpts.28.2088.
- 90. Pennathur S., Jaiswal M., White E.A., Ang L., Raffel D.M., Rubenfire M., Pop-Busui R. Structured lifestyle intervention in patients with the metabolic syndrome mitigates oxidative stress but fails to improve measures of cardiovascular autonomic neuropathy. J Diabet Compl. 2017;31(9):1437-1443. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.008.
- 91. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid. Front Pharmacol. 2011;2:69. doi: 10.3389/fphar.2011.00069.
- 92. Manning PJ., Sutherland W.H.F., Williams S.M., Walker R.J., Berry E.A., De Jong S.A., Ryalls A.R. The effect of lipoic acid and the vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(6):543-549. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.006.
- 93. Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Clin Nutr. 2018;37(2):419-428. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.002.
- 94. Sun H., Yao W., Tang Y., Zhuang W., Wu D., Huang S., Sheng H. Urinary exosomes as a novel biomarker for the evaluation of a-lipoic acid's protective effect in early diabetic nephropathy. J Clin Lab Anal. 2017;31(6):e22129. doi: 10.1002/jcla.22129.
- 95. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol. 2012;167(4):465-471. doi: 10.1530/EJE-12-0555.
- 96. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha Lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
- 97. Tankova T., Koev D., Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study), Rom J Intern Med. 2004;42(2):457-464. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/15529636.
- 98. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabetes Care. 2006;29(11):2365-2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
- 99. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F,A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicentre trial (DEKAN Study). Diabetes Care. 1997;20(3);369-373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.

- 100. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. Mini Rev Med Chem. 2016;16(2):120-162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
- 101. Stacke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised doubleblind placeho-controlled clinical study Fxn Clin Endocrinol Dighetes 2008;116(10):600-605. doi: 10.1055/s-2008-1065351.
- 102. Won J.C., Kwon H.S., Moon S.S., Chun S.W., Kim C.H. et al. y-Linolenic Acid versus α-Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Noninferiority Trial. Diabetes Metab J. 2019;43:e60. doi: 10.4093/dmj.2019.0099.
- 103. Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of Diabetic Neuropathy With y-Linolenic Acid. Diabetes Care 1993;16(1):8-15. doi: 10.2337/diacare 16.1.8
- 104. Rolim L.C., da Silva E.M.K., Flumignan R.L.G., Abreu M.M., Dib S.A. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(6):CD011265. doi: 10.1002/14651858.CD011265.pub2.
- 105. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Zh., Strokov I. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 2009;32(8):1479-1484. doi: 10.2337/ dc09-0545

Информация об авторах:

Храмилин Владимир Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, факультет дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: Khramilin RGMU@mail.ru

Завьялов Александр Николаевич, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, факультет дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Демидова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии, факультет дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Vladimir N. Khramilin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Alexander N. Zavyalov, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Irina Yu. Demidova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia