

Л.А. РУЯТКИНА¹, д.м.н., профессор, Е.С. ПОЛТОРАЦКАЯ², И.А. ПАХОМОВ², д.м.н., профессор, Д.С. РУЯТКИН¹, к.м.н., Л.А. ЩЕПАНКЕВИЧ³, к.м.н., М.А. ПЕРВУНИНСКАЯ³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

² Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России

³ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ –

ПРИГЛАШЕНИЕ К ДИСКУССИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, НЕВРОЛОГОВ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГОВ

Актуальность проблемы диабетической дистальной полинейропатии (ДДПН) обусловлена ее большой распространенностью, по данным специализированных исследований, поздней диагностикой и серьезными последствиями. Не вызывает сомнений важность диагностики ДДПН на ранней ее стадии: именно в этот период повреждение периферических нервов носит обратимый характер, а проводимое лечение наиболее эффективно. Однако объективизация диагноза ДДПН затруднительна: данные неврологических и электрофизиологических тестов нередко не соответствуют клинической симптоматике, поскольку эти методы оценивают поражения крупных нервных волокон, тогда как при ДДПН повреждаются в первую очередь мелкие волокна. Использование для оценки малых волокон биопсии кожи и конфокальной микроскопии роговицы (КМР) в клинической практике крайне ограничено. В качестве альтернативы анализируются возможности электронейромиографии (ЭНМГ): параметры с их субъективными особенностями, выбор нервов и их количества для диагностики ДДПН в контексте топографической неврологии и нейрофизиологии дистальных волокон.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая дистальная полинейропатия, диагностика, электронейромиография.

L.Y. RUYATKINA¹, MD, Prof., E.S. POLTORATSKAYA², I.A. PAKHOMOV², MD, Prof., D.S. RUYATKIN¹, PhD in medicine, L.A. SCHEPANKEVICH³, PhD in medicine, M.A. PERVUNINSKAYA³

¹ Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Tsyvyan Novosibirsk Scientific and Research Institute of Traumatology and Orthopedy of the Ministry of Health of Russia

³ Scientific and Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

ELECTRONEUROMYOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF EARLY STAGES OF DIABETIC NEUROPATHY – INVITATION OF ENDOCRINOLOGISTS, NEUROLOGISTS AND ELECTROPHYSIOLOGISTS TO DISCUSSION

The urgency of the problem of diabetic distal polyneuropathy (DDPN) is preconditioned by its great prevalence, according to specialized studies data, late diagnostics and serious consequences. The importance of DDPN diagnostics at its early stage doesn't generate doubts: just at this period disturbance of peripheral nerves is of reciprocal nature and the therapy is effective to the maximum degree. But the objectification of the DDPN diagnosis is difficult: the data of neurologic and electrophysiological tests often do not correspond to the clinical symptoms and signs as these methods evaluate lesions of large nervous fibers whereas in DDPN it's small fibers that are damaged in the first place. Use of skin biopsy and confocal corneal microscopy for evaluation of small fibers is extremely restricted in a clinical practice. Possibilities of electroneuromyography (ENMG) are analyzed as an option: parameters with their subjective peculiarities, selection of nerves and their number for DDPN diagnostics as a context of topographic neurology and neurophysiology of distal fibers.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic distal polyneuropathy; diagnostics; electroneuromyography.

Характеристика сахарного диабета (СД) как глобальной эпидемии, основанная на прогнозах увеличения количества людей, страдающих сахарным диабетом, до 366 млн к 2030 г. [1], оправдалась со значительным опережением. По данным IDF 2015 г., оно составило 415 млн пациентов; при этом современный фенотип СД 2-го типа изменился и характеризуется большим числом пациентов моложе 40 лет; основной проблемой при этом является развитие осложнений на раннем этапе жизни [2]. Среди специфических осложнений СД, микроангиопатий диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПН) в клинической практике до сих пор не привлекает пристального внимания, хотя число

ампутаций вследствие ее поздней диагностики выросло в последние годы [3]. Подобная ситуация отчасти объяснима междисциплинарным характером проблемы, актуальность которой не оспаривается на хирургическом столе, однако на пути к нему диагноз ДДПН нередко просто отсутствует.

Точная распространенность ДДПН неизвестна; в атласе IDF (International Diabetes Federation) эти данные отсутствуют. Данные по эпидемиологии ДДПН колеблются в зависимости от использованных диагностических критериев. Частота выявляемой при клиническом обследовании периферической нейропатии составляет около 50% от всех больных, страдающих СД, как по результатам про-

спективного исследования (n = 400) второй половины прошлого века [4], так и в современном наблюдательном исследовании (n = 15692) в Северной Англии [5]. В России диабетическая нейропатия регистрировалась у 38,4% пациентов с СД 1-го типа и 19% пациентов с СД 2-го типа [6]. Однако реальная распространенность осложнений СД превышает регистрируемую, а значительная их доля (85–90%) приходится на ранние стадии, когда их лечение и профилактика тяжелых исходов наиболее эффективны [7].

На основании результатов DCCT (Diabetes Control and Complication Study) и UKPDS UK (Prospective Diabetes Study) определяющее значение в качестве фактора риска ДДПН отведено гипергликемии. Результаты исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) подтвердили, что стабильный адекватный гликемический контроль с момента выявления СД и в течение заболевания значительно улучшает отдаленный прогноз, снижая вероятность развития ДДПН и других поздних осложнений СД [8], что объясняется эффектом «метаболической памяти». Обзор Cochrane (2012) показывает, что жесткий контроль гликемии предупреждает развитие клинической нейропатии [9]. С другой стороны, такой контроль повышает риск тяжелых эпизодов гипогликемии, что необходимо учитывать при оценке соотношения риск/польза [10].

В алгоритмах [11] в качестве групп риска определены больные СД 1-го типа с отсутствием контроля углеводного обмена спустя 3 года от дебюта заболевания, а больные СД 2-го типа – с момента диагностики заболевания. Однако, недавнее исследование в Германии показало, что у пациентов с предиабетом (нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе – НТГ) выявляли ДДПН чаще, чем у пациентов с недавно диагностированным диабетом [3]. Кроме того, значительное количество пациентов без симптомов нарушения углеводного обмена может иметь электрофизиологические признаки нейропатии [12]. Первоначально эти данные показали необычными, однако дальнейший анализ уточнил, что СД был диагностирован по уровням гипергликемии, которые являлись, по сути, «отрезными» точками (cut-off points) для дебюта диабетической ретинопатии. Фактически нейропатия предшествует ретинопатии, поэтому авторы заключили, что в патогенезе ДДПН значима не только глюкоза крови, но и другие сосудистые факторы риска. Так, ишемическое поражение сети мелких сосудов эндоневрия приводит к повреждению нервов и является основной причиной остро развивающихся асимметричных нейропатий. Полученные данные обосновывают необходимость пристального внимания к ДДПН уже при первоначальном диагнозе СД. В противном случае отсутствие ранней диагностики и терапии может приводить к серьезным последствиям, включая нетрудоспособность и ампутацию.

Rayaz A. Malik (Manchester University) подчеркивает, что диагноз ДДПН без труда устанавливается на поздней стадии ее развития, однако пропускается в начале, когда лечение может быть наиболее успешным. В настоящее время ранние признаки ДДПН диагностируются с помо-

щью тестов с монофиламентами, а также неврологических и электрофизиологических. Однако все эти методы оценивают поражения крупных нервных волокон (лишь около 10% от периферических нервов), тогда как при СД повреждаются в первую очередь мелкие волокна. Именно они, являясь посредником боли, сопровождают микрокапилляры и, следовательно, лежат в основе двух основных итогов ДДПН – болезненной нейропатии и язв на ногах. Оценка структуры малого волокна (90% от периферических нервных волокон) позволяет количественно оценить как его дегенерацию, так и регенерацию [13].

«Золотым» стандартом для оценки нейропатии малых волокон является биопсия кожи. Но в 1 мм² кожи содержится лишь 200 нервных окончаний, например болевых рецепторов, а в роговице глаза их свыше 7 000. Поэтому альтернативой биопсии кожи в качестве метода ранней диагностики ДДПН является неинвазивный метод – конфокальная микроскопия роговицы (КМР) [13]. Этот метод позволяет проводить исследование состояния роговицы с визуализацией тканей на клеточном и микроструктурном уровне. Благодаря большой разрешающей способности микроскопа ConfoScan4 «NIDEK», способного делать снимки, метод позволяет визуализировать живые ткани роговицы, измерить толщину каждого из ее слоев и оценить степень морфологических нарушений. В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, извилистость, рефлексивность, ориентация, ветвление [14]. С помощью КМР показано, что значительное повреждение нервов происходит примерно у 40% пациентов на фоне НТГ [13]. Этот факт также акцентирует необходимость ранней диагностики ДДПН.

Полученные данные обосновывают необходимость пристального внимания к ДДПН уже при первоначальном диагнозе СД. Отсутствие ранней диагностики и терапии может приводить к серьезным последствиям, включая нетрудоспособность и ампутацию

Однако использование КМР в настоящее время из-за высокой стоимости и проблемы междисциплинарного взаимодействия ограничено исследовательской работой; биопсия кожи – ее инвазивностью. Подобная ситуация определяет насущность поиска доступного метода верификации ДДПН, коррелирующего по своей информативности с указанными выше. Соответственно, возникает вопрос: возможно ли выявление нейропатии на ранней стадии при помощи неинвазивных методов, в частности электронейромиографии (ЭНМГ)? В этом контексте важно вспомнить основы топографической неврологии и нейрофизиологии дистальных волокон.

Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию диабетической полинейропатии, продолжают исследоваться. Предложено несколько теорий, объясняющих патогенез ДДПН: гипотеза накопления сорбитола, недостаточность миоинозитола, неферментного гликозилирования белков, недостаточность синтеза NADF H, глю-

тациона, усиления перекисного окисления липидов и недостаточность антиоксидантной системы, сосудистая, аутоиммунная и др. [15–17]. В целом процесс развития ДДПН расценивается как многофакторный.

Метаболические нарушения в нейронах при СД характеризуются накоплением сорбитола или дефицитом миоинозитола, что приводит к развитию симметричных медленно нарастающих полинейропатий. При симметричной ДДПН поражаются преимущественно аксоны тонких немиелинизированных или маломиелинизированных чувствительных и вегетативных волокон. Аксональная дегенерация (аксонопатия) возникает в результате расстройства метаболизма в нейроне с нарушением выработки энергии в митохондриях и нарушением энергозависимого аксонального транспорта [18]. Когда преимущественно страдает синтез в теле клетки компонентов нейрофиламентов, возникает уменьшение их числа в аксонах (аксональная атрофия). Нарушение распределения нейрофиламентов в аксоне вследствие прекращения медленного аксоплазматического тока приводит к развитию отека проксимальной части аксонов и атрофии дистальной их части. Чем больше нейрофиламентов в аксоне (чем он крупнее), тем более вероятно его поражение в этих случаях.

Дегенеративные изменения начинаются в дистальной части аксона, постепенно распространяясь в проксимальном направлении (ретроградная дегенерация); в первую очередь повреждаются самые длинные аксоны. Именно поэтому первые симптомы появляются на стопах и кистях, а из сухожильных рефлексов первым выпадает ахиллов рефлекс. Если действие патологического фактора прекратилось, то начинается регенерация аксонов. Восстановление происходит медленно, в течение нескольких месяцев, иногда более года, и часто бывает неполным [19]. Выздоровление возможно только в случае своевременной диагностики и адекватной коррекции нарушенного метаболизма и/или детоксикации [18].

В то же время при старте диабетической нейропатии в дистальных отделах с последующей ретроградной дегенерацией оставался неясным дальнейший характер процесса. Казалось логичным, что прогрессирование нейропатии также выражено в большей степени в самых дистальных отделах конечностей. Однако Khoshnoodi MA et al. (2016) на основании результатов проспективного исследования ($n = 52$) высказали иную точку зрения. Исследователи изучили плотность мелких нервных волокон от 3 мм кожи образцов биопсии из области лодыжки, голени и верхней части бедра в исходном состоянии и через 2–3 года спустя. В начале исследования пациенты имели более низкую среднюю плотность нервных волокон в области лодыжки, чем в дистальном или проксимальном отделах бедра (соответственно, 6,48; 13,32 и 19,98 нервных волокон/мм). В образцах несколько лет спустя было обнаружено, что повреждение нервов прогрессировало с одинаковой скоростью на всех трех участках. Это послужило основанием для вывода, что «дистальные терминалы немиелинизированных нервных волокон преимущественно уязвимы независимо от длины аксона» [20].

Полученные данные привлекают внимание к сложной многофакторной проблеме патогенеза ДДПН и также акцентируют внимание на возможностях ЭНМГ. Являясь неинвазивным методом, ЭНМГ оценивает функциональное состояние периферических нервов и мышц, позволяя отслеживать состояние нервных волокон в динамике и оценивать эффективность терапии [18]. Обосновано мнение о центральном значении ЭНМГ для диагностики ДДПН [21]. К наиболее широко используемым параметрам ЭНМГ относятся определение скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, оценка параметров, вызванных М-ответов, резидуальной латентности. Электродиагностика ДДПН обнаруживает доказательства дистальной аксонопатии [21].

Дегенеративные изменения начинаются в дистальной части аксона, постепенно распространяясь в проксимальном направлении (ретроградная дегенерация); в первую очередь повреждаются самые длинные аксоны. Именно поэтому первые симптомы появляются на стопах и кистях, а из сухожильных рефлексов первым выпадает ахиллов рефлекс

При аксонопатиях скорость проведения по нерву остается нормальной или незначительно снижается, но существенно уменьшается амплитуда М-ответа, которая отражает число мышечных волокон, активируемых при стимуляции нерва снижением потенциала действия моторного нервного волокна. Легкое снижение скорости при аксонопатиях можно объяснить вторичной демиелинизацией или относительным уменьшением числа крупных быстропроводящих волокон. При вторичной демиелинизации выявляют снижение СРВ более чем на 20% по сравнению с нижней границей нормы, блоки проведения (резкое внезапное снижение амплитуды М-ответа при исследовании коротких сегментов), увеличение латентного периода F-волны (при демиелинизации двигательных волокон в проксимальном отделе), временную дисперсию М-ответа за счет неодинаковой СРВ по различным волокнам нерва [22].

Существует мнение, что нейрофизиологические показатели коррелируют с клиническими проявлениями ДДПН [23, 24]. Однако в клинической практике нарушение нервной проводимости по ЭНМГ нередко не определяется при наличии признаков нейропатии, выявленных при неврологическом осмотре. Приведем в пример клинический случай из собственной практики, который отражает несоответствие клинической симптоматики и результатов ЭНМГ. Пациентка Г., 31 год, обратилась с жалобами на чувство онемения в обеих стопах, трофическую язву области головки 5 плюсневой кости правой стопы. Образование длительно незаживающих язвенных дефектов на стопах и голенях отмечает с детского возраста. Неврологический осмотр выявил отсутствие ахилловых рефлексов, нарушение чувствительности по поли-

невритическому типу, покачивание в позе Ромберга. По результатам ЭНМГ скорости проведения по моторным волокнам периферических нервов нижних конечностей в пределах нормы.

Данный пример является типичным в практике неврологов и эндокринологов, пытающихся подтвердить клиническую картину объективными методами обследования. Напомним, что проводимая ЭНМГ оценивает преимущественно состояние толстых нервных волокон, тогда как в случае изолированного поражения тонких нервных волокон стандартное исследование может не выявить отклонений, что и произошло в данном клиническом случае. Вероятно, такие ситуации связаны с тем, что большее внимание при проведении ЭНМГ уделяется двигательным волокнам. Также для наиболее точной диагностики ДДПН важную роль играет профессионализм врачей различного профиля при обследовании пациента и возможности прибора.

Отметим, что ЭНМГ как метод требует стандартизации, имеет множество субъективных особенностей. Так, ЭНМГ оценивает состояние только отдельных параметров (в частности, амплитуду), имеющих высокий индивидуальный порог. При проведении ЭНМГ стимулирующий электрод накладывается в определенных, так называемых двигательных точках, сложившихся в процессе изучения электровозбудимости. Местоположение электродов во многом зависит от навыков врача, когда происходит «пристрелка» для получения ответа. Сила стимула определяется анатомическими особенностями: при выраженной подкожной клетчатке значительно увеличивается сопротивление и затрудняется поиск нерва; отеки в зоне исследования усложняют получение М-ответа, регистрация которого необходима для исследования моторных волокон.

Анализ динамики амплитуды М-ответа проводят для адекватного подбора силы стимула. Необходимо также учитывать строение мышцы, ее размеры, изменение при патологии, межэлектродное расстояние (при его увеличе-

нии амплитуда М-ответа возрастает), нахождение рядом других мышц (могут влиять на форму М-ответа). Исследование М-ответа при стимуляции нерва в нескольких точках позволяет провести анализ CPB по мотонейрону. CPB будет зависеть от правильного измерения расстояния между положениями катода стимулирующего электрода и латентности полученных М-ответов, температуры тела исследуемого. Так, при снижении температуры на 1°C CPB изменяется на 2,0–2,4 м/с.

Более сложен вопрос оценивания проведения возбуждения по нерву на самом дистальном сегменте. Основным параметром для этой цели служит терминальная латентность (ТЛ) – временная задержка от момента стимуляции до возникновения М-ответа. ТЛ зависит от расстояния между точками стимуляции и отведения; для нормирования данного параметра предложено использовать стандартное расстояние, что не всегда удается точно соблюсти, определяя ошибку в оценке дистального проведения.

Для стандартизации исследования введено понятие резидуальной латентности (РЛ). Нерв при входе в мышцу распадается на терминали, не имеющие миелиновой оболочки; CPB по ним относительно невелика. Следовательно, основную часть расстояния (от дистальной точки стимуляции до мышц) импульс проходит по миелинизированному нервному волокну и лишь небольшую часть внутри мышцы по немиелинизированному. РЛ – это время прохождения импульса по терминалям аксонов; оно определяется вычитанием из ТЛ времени, за которое импульс проходит расстояние от точки стимуляции до мышцы. РЛ не зависит от расстояния, но зависит от степени миелинизации наиболее дистальной части нерва. При поражении дистального отдела нерва и замедлению проведения по нему РЛ будет значительно увеличиваться [25].

Складывается впечатление, что именно РЛ является параметром диагностики тонких безмиелиновых терминальных волокон, которые подвергаются повреждению

[illegible]

в более раннем периоде. Следовательно, этот показатель является ценным для ранней диагностики ДДПН. Однако расчет РЛ возможен для нервов, которые можно стимулировать более чем в одной точке, то есть по длинным нервам. При анализе коротких нервов сохраняет свое значение ТЛ.

Подбор стимула при исследовании проведения по сенсорным волокнам проводится индивидуально. Это зависит от исследуемого нерва, зоны стимуляции и патологического процесса. Целый ряд факторов: большая сила стимула и разница импедансов, близко расположенные отводящие и стимулирующие электроды, повышенная влажность кожи приводит к тому, что большая часть тока замыкается на поверхности кожи и не достигает стимулирующего нерва. Для устранения артефакта нужно проверить импеданс, просушить кожу либо наложить электрод заново.

СРВ по сенсорным волокнам определяется двумя способами: используя ортодромное распространение возбуждения по нерву (по естественному ходу – от периферии к центру) или антидромное (против естественного хода). При антидромной стимуляции при снижении сенсорного ответа или при близком расположении мышцы от места отведения может возникнуть моторный артефакт – сокращение мышцы, который скрывает сенсорный ответ, делая невозможным его верификацию. Нужно подобрать силу стимула, возможно наращивание силы с шагом 0,1 мА. Если не удастся убрать действие артефакта, в некоторых случаях можно провести ортодромную стимуляцию.

Исследовать потенциал действия нерва и сенсорную проводимость возможно с помощью метода соматосенсорных вызванных потенциалов. Этот метод позволяет выявить поражения сенсорных волокон, что особенно важно при диссоциированной полинейропатии

При ортодромной стимуляции также возможен артефакт произвольного сокращения мышцы. При проведении исследования не всегда возможно полное расслабление мышц, поскольку болевые ощущения в ответ на стимуляцию нерва вызывают непроизвольные сокращения мышц. Для устранения артефакта необходимо придать конечности наиболее физиологичное положение с минимальным напряжением мышц. Для подбора силы стимула используются одиночные стимуляции. При появлении сенсорного ответа выполняется ритмическая стимуляция частотой 2–4 Гц с усреднением полученных ответов. На современных приборах можно получить хороший ответ сразу без усреднения [25].

Возможности современных аппаратов для ЭНМГ позволяют провести анализ множества параметров: СРВ по двигательным и чувствительным нервным волокнам на разных сегментах периферического нерва (в т. ч. по дистальным немиелинизированным участкам аксона);

М-ответа и СРВ по моторным нервным волокнам, применяя безболезненную магнитную стимуляцию периферических нервов; потенциала действия (ПД) нерва; F-волны; Н-рефлекса; регистрацию и анализ параметров вызванных кожных вегетативных потенциалов, в т. ч. для исследования СРВ по симпатическим волокнам смешанных периферических нервов и для оценки функции парасимпатической иннервации.

В настоящее время не существует алгоритмов проведения ЭНМГ у пациентов с диабетической нейропатией, что требует особого внимания к проблеме. Исследовать потенциал действия нерва и сенсорную проводимость возможно с помощью метода соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). Этот метод позволяет выявить поражения сенсорных волокон, что особенно важно при диссоциированной полинейропатии. Однако и в этом случае существуют ограничения, поскольку регистрация ССВП проводится при неизбирательной стимуляции нервов, а регистрируемый ответ отражает возбуждение толстых нервных волокон.

Для оценки функции тонких А-δ и С-волокон, а также проводящих путей болевой и температурной чувствительности используются методики стимуляции немиелинизированных С-волокон болевым температурным воздействием, слабо миелинизированных А-δ волокон – тепловой стимуляцией. В зависимости от типа стимулятора эти методики подразделяются на лазерные и контактные тепловые вызванные потенциалы (Contact Heat-Evoked Potential – СНЕР). У больных с проявлением нейропатической боли на ранней стадии ДДНП, несмотря на нормальную плотность эпидермальных нервов, отмечается снижение амплитуды ответа СНЕР, что позволяет использовать этот метод для раннего выявления дистальной сенсорной полинейропатии тонких волокон. Ограничивает применение данного метода исследования флюктуация результатов на фоне анальгетической терапии, недифференцированная стимуляция центральной или периферической сенсорных систем [26–28].

Е.В. Катаманова с соавт. (2014) предприняли попытку установления диагностических ЭНМГ-критериев полинейропатии при вибрационной болезни и предложили в качестве таковых показатели резидуальной латентности (РЛ) по срединному нерву, СРВ по дистальному отделу локтевого нерва, РЛ по большеберцовому нерву, моторной СРВ по дистальному отделу большеберцового нерва, сенсорной СРВ по большеберцовому нерву [29]. И.И. Дубинина с соавт. (2011) изучали динамику дистальной нейропатии при сочетании СД 2-го типа с первичным гипотиреозом на фоне проводимой терапии с помощью оценочных шкал и следующих параметров ЭНМГ: амплитуда М-ответа, СРВ, РЛ по малоберцовому и большеберцовому нерву [30]. В этой работе авторы подчеркнули важный факт влияния первичного гипотиреоза, часто диагностируемого у пациентов с СД, на состояние дистальных нервов. Было показано, что компенсация тиреоидного статуса способствует улучшению клинических и инструментальных показателей ДДПН в группе больных с сочетанной патологией.

Помимо возможностей ЭНМГ в верификации ДДПН, еще в основополагающих работах прошлых лет [31–33] было показано, что этот метод позволяет выявить диабетическую дистальную полинейропатию на субклинической стадии. Единичные современные исследования [34] подтверждают эту возможность. Однако существуют разные представления о выборе нервов для диагностики бессимптомной нейропатии.

Результаты исследования FIELD привлекли внимание к препарату Трайкор (фенофибрат) в контексте профилактики развития микрососудистых осложнений СД, а также обратного развития уже диагностированной ДДПН

Диагноз ДДПН требует присутствия стимуляционного воздействия по крайней мере на два нерва, один из которых должен быть икроножный нерв [35]. Проведенные исследования должны включать в себя одностороннее исследование двигательных реакций малоберцового, большеберцового и срединного нервов, сенсорные ответы икроножного и срединного нервов и F-волны большеберцового нерва. Моторные и сенсорные реакции локтевого нерва также могут быть проверены [36]. Односторонние исследования являются приемлемыми, учитывая симметричный характер состояния [37]. Другие авторы утверждают, что для исследования необходимо 3–4 нерва [19].

Таким образом, определяется проблема выявления наиболее чувствительных параметров ЭНМГ для диагностики ДДПН. Актуальность этого подхода существует и для пациентов с предиабетом, поскольку в последние годы у них описаны случаи дистальной симметричной сенсорной полинейропатии с преимущественным вовлечением тонких волокон и выраженными невропатическими болями [38]. При осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности, главным образом в ногах, однако ахилловы рефлексы не всегда снижены. Моторные проявления отсутствуют или остаются минимальными даже спустя годы от момента появления симптомов. Результаты ЭНМГ более чем у четверти больных не показывают изменений, однако, по данным некоторых исследований, почти треть случаев полинейропатии так называемого неясного происхождения на самом деле связаны с нарушением толерантности к глюкозе [39, 40].

Диагностика поражения периферической нервной системы на ранней, субклинической стадии полинейропатии имеет огромное практическое значение: именно в этот период повреждение периферических нервов носит обратимый характер, а проводимое лечение наиболее эффективно [41]. Восстановление идет медленно и неполно при демиелинизации; при отсутствии повреждающего влияния восстановление происходит уже через 6–10 мес.; при аксонопатиях часто бывает неполным и более медленным, путем регенерации аксонов или разрастания концевых веточек сохранившихся аксонов, которые берут на себя функцию утраченных.

В настоящее время нет универсального доступного метода для диагностики ДДПН на ранней стадии. Но у существующих методов есть перспективы, поэтому необходимо создание четкого алгоритма использования всех возможностей для наиболее точной диагностики нейропатии и обучение этим навыкам эндокринологов и неврологов. Ранняя диагностика и объективное подтверждение этого состояния позволит подобрать адекватную патогенетическую терапию и, соответственно, улучшить качество жизни больных этой категории [42, 43].

В этом плане интересны и доказательные результаты FIELD (n = 9 795), основной задачей которого была первичная профилактика ангиопатий у больных СД 2-го типа, получавших комплексную медикаментозную терапию с включением фенофибрата. В отношении ДДПН результаты FIELD стали известным прорывом в лечении. Исследование показало, что в группе лечения фенофибратом в течение 5 лет не только достоверно и значительно снижался риск ампутаций, связанных с развитием ДДПН, но и отмечено регрессирование ДДПН (40% интенсивнее, чем в контрольной группе). Согласно с концепциями глюколипотоксичности и глюконеуротоксичности, результирующими по сути в «глюколипотонейротоксичность» [44], эти результаты подчеркивают многофакторный патогенез ДДПН и еще более актуализируют необходимость верификации ДДПН на всех ее этапах не только прогрессирования, но и доказанного возможного регресса.

Результаты исследования FIELD привлекли внимание к препарату Трайкор (фенофибрат) в контексте профилактики развития микрососудистых осложнений СД, а также обратного развития уже диагностированной ДДПН. В качестве пилотной работы, где оценивалась динамика состояния периферических нервных волокон с помощью ЭНМГ на фоне 24-недельного лечения трайкором, интересно рандомизированное исследование А.С. Аметова с соавт. (2016). У пациентов с СД 2-го типа (n = 87) диагноз ДДПН верифицировали с помощью общей шкалы симптомов (Total symptom score, TSS) и шкалы неврологических нарушений нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs, NIS-LL). Также оценивался результат проведения нервного импульса по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов с помощью стимуляционной ЭНМГ [45].

В основной группе на фоне лечения препаратом Трайкор (фенофибрат) отмечалось статистически достоверное повышение CPB по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов по данным ЭНМГ, улучшение результатов показателей по шкалам TSS и NIS-LL. При этом особенно важно с учетом нейрофизиологических особенностей ДДПН повышение CPB у чувствительного нерва, n. suralis, выявленного на участке S1-S2 [45]. Полагаем, что этот факт свидетельствует о восстановлении миелиновой оболочки, в результате чего скорость прохождения нервного импульса увеличивается. Подобная ситуация оставляет открытыми вопросы внедрения новых методов лечения, в дополнение к метаболическому контролю, с возможностью прямого и эффективного влияния на восстановление нервного волокна.



ЛИТЕРАТУРА

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.
- Song SH. Early-onset type 2 diabetes: high life-time risk for cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016 Feb, 4(2): 87-88.
- Tesfaye S. Diabetic Neuropathy: New Insights With Professor Solomon Tesfaye [Internet]. Medscape Diabetes & Endocrinology. [cited 2014 September 23]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/832167>.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*, 1995, 45: 1115-1121.
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2220-2224.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23./Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status 2014 and prospects of development. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 93): 5-23.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». М., 2012: 36-45./I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Results of implementation of the sub-program "Diabetes Mellitus" of the federal target program "Prevention and Control of Socially Important Diseases 2007-2012". Moscow, 2012: 36-45.
- Gubitosi-Klug RA. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 44-49.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2012 Jun 13, 6: CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
- Рутякина Л.А., Рутякин Д.С., Березовская Г.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска. *Фарматека*, 2013, 6: 15-21./Ruyatkin L.A., Ruyatkin D.S., Berезovskaya G.A. Hypoglycemia in pathogenesis of cardiovascular risk. *Farmateka*, 2013, 6: 15-21.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2015, 18(1): 58-61. doi: 10.14341/DM2015151-112./Algorithms of specialized medical aid to diabetes mellitus patients. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (1): 58-61. Doi: 10.14341/DM2015151-112.
- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2613-2618.
- Tucker M. E. Novel Eye Measure Finds Neuropathy in Prediabetics [Internet]. M. E. Tucker. Medscape Medical News. [cited 2014 July 09]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/828016>.
- Аветисов С.З., Егорова Г.В. Возможности конфокальной микроскопии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*, 2006, 7(2): 45-49./Avetisov S.E., Egorova G.B. Possibilities of confocal microscopy. *RMZ. Klinicheskaya Oftalmologiya*, 2006, 7 (2): 45-49.
- Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. *Neurologic clinics*, 2000, 18(3): 681-694.
- Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy – a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16(6): 408-433.
- Gries FA, Cameron NE, Low PA & Ziegler, editors. Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart/New York: Thieme, 2003: 64-82.
- Левин О.С. Полиневропатия: клиническая лекция для врачей. М.: РМПАО, 2014: 9-16. / Levin O.S. Polyneuropathy: clinical lecture for doctors. M: RMPAO, 2014: 9 - 16.
- Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001: 460. /Yakhno N.N., Shtulman D.R. Diseases of nervous system: Guidance for doctors. M.: Meditsina, 2001: 460.
- Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, Hoke A, Mammen AL, Polydefkis M. Longitudinal Assessment of Small Fiber Neuropathy: Evidence of a Non-Length-Dependent Distal Axonopathy. *JAMA Neurol*, 2016 Jun 1, 73(6): 684-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0057.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7): 620-628.
- Кузнецова Е.Б., Шоломов И.И., Герасимов С.В. Эндокринные аксоно- и миелопатии: особенности и сравнительная характеристика. *Клиническая неврология*, 2013, 1: 12-15./Kuznetsova E.B., Sholomov I.I., Gerasimov S.V. Endocrine axono- and myelopathy: peculiarities and comparative characteristics. *Klinicheskaya neurologiya*, 2013, 1: 12-15.
- Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 417-422.
- Tavakoli M, Asghar O, Alam U, et al. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2010, 1(2): 69-88.
- Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново: ПресСтО, 2015: 46-50./Nikolaev S.G. Atlas on electromyography. Ivanovo: PresStO, 2015: 46-50.
- Botez SA, Herrmann DN. Sensory neuropathies, from symptoms to treatment. *Curr. Opin. Neurol*, 2010, 23: 502-508.
- Overell JR. Peripheral neuropathy: pattern recognition for the pragmatist. *Pract. Neurol*, 2011, 56: 62-70.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2011, 94: 147-157.
- Катаманова Е.В., Нурбаева Д.Ж., Лахман О.Л., Касьяновская В.П. Диагностика и лечение полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 1: 30-34./Katamanova E.V., Nurbaeva D.Z., Lakhman O.L., Kasyanovskaya V.P. Diagnostics and therapy of polyneuropathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 1: 30-34.
- Дубинина И.И., Стариков А.С., Карапыш Т.В., Бутова В. М. Результаты клинических и инструментальных методов исследования дистальной нейропатии больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом. *Вестник новых медицинских технологий*, 2011, XVIII(4): 96-99./Dubinina I.I., Starikov A.S., Karapyshev T.V., Butova V.M. Results of clinical and instrumental methods of study of distal neuropathy of 2 type diabetes mellitus with primary hypothyroidism. *Vestnik novikh meditsinskikh tekhnologiy*, 2011, XVIII (4): 96-99.
- Celicer R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol*, 1996, 36: 29-35.
- Hendriksen PH, Oey PL, Wieneke GH et al. Subclinical diabetic 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992, 35: 1099-1100.
- Ward JD, Fisher DJ, Barnes CG et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet*, 1971, 1: 428-431.
- Владимирова С.М., Елсукова О.С. Роль электро-нейромиографии в ранней диагностике диабетической полинейропатии. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 24-28 февраля 2015 Москва; М.: УП Принт, 2015: 160. [http://elibrary.ru/item.asp?id=23096022&](http://elibrary.ru/item.asp?id=23096022&./Vladimirova S.M., Role of electroneuromyography in early diagnostics of diabetic polyneuropathy. Collection of theses of VII All-Russian Diabetologic Congress)
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. 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.
- Perkins BA, Bril V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. In: Zochodne DW, Malik RA, editors. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 126 (3rd Series) Diabetes and the Nervous System. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier BV, 2014: 235-248.
- Perkins BA, Ngo M, Bril V. Symmetry of nerve conduction studies in different stages of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2002, 25(2): 212-217.
- Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2005:197./Levin O.S. Polyneuropathies. Clinical Guidance. M.: Medical Information Agency, 2005: 197.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008, 31: 464-469. doi: 10.2337/dc07-1796.
- Гурьева И.В., Давыдов О.С. Невропатическая боль при сахарном диабете: причины, диагностика и обзор международных рекомендаций и алгоритмов лечения. *Consilium medicum*, 2013, 15(4): 14-20./Gurieva I.V., Davydov O.S. Neuropathic pain at diabetes mellitus: causes, diagnostics and review of international recommendations and therapeutic algorithms. *Consilium medicum*, 2013, 15 (4): 14-20.
- Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Современная тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией. *Медицинский совет*, 2014, 18: 40-44./Golovacheva V.A., Zinovieva O.E. Modern tactics of diabetic polyneuropathy patient management. *Meditsinsky Sovet*, 2014, 18: 40-44.
- Посохина О.В. Роль нейробиологических методов в оценке состояния нервной системы у больных сахарным диабетом: диссертация на соискание кандидата медицинских наук: Санкт-Петербург, 2004: 122./Posokhina O.V. Role of neurophysiological methods in evaluation of the nervous system state in diabetes mellitus state: dissertation in support of candidature for a degree of PhD in medicine. Saint-Petersburg: 2004: 122.
- Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 1: 12-19./Chatskaya A.V., Korepina O.S., Gnezditskiy V.V., Tanashyan M.M. Vegetative dysfunction in patients with cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii*, 2015, 1: 12-19.
- Рутякина Л.А., Землянухина С.А., Рутякин Д.С. "Болевые" точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибратов. *Фарматека*, 2016, 5(318): 14-21./Ruyatkin L.A., Zemlyanukhina S.A., Ruyatkin D.S. Pain points of diabetic angiopathies: focus on hypertriglyceridemia and possibilities of fenofibrate. *Farmateka*, 2016, 5 (318): 14-21.
- Аметов А.С., Милованова О.А., Прудникова М.А. Диабетическая невропатия у пациентов с сахарным диабетом типа 2: роль хронического воспаления. *Эндокринология*, 2016, 2: 50-55.