

# Анализ влияния длительной нормализации гликемического контроля на течение субклинической диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Фокина<sup>1</sup>, к.м.н. А.В. Зилов<sup>1</sup>, к.м.н. И.А. Строков<sup>1</sup>, д.м.н. Т.А. Демур<sup>1</sup>, к.м.н. З.В. Сурнина<sup>2</sup>, член-корр. РАН В.В. Фадеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИГБ», Москва

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** дистальная симметричная сенсорно-моторная нейропатия является самым частым неврологическим осложнением сахарного диабета (СД) со стороны периферической нервной системы и имеет наибольшее медико-социальное значение в связи со значимым снижением продолжительности и качества жизни пациентов с СД.

**Цель исследования:** оценить возможность обратимости нарушений, выявленных в периферических нервных волокнах современными диагностическими методами у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией диабетической периферической нейропатии (ДПН) на фоне длительного (в течение 5 мес.) улучшения гликемического контроля.

**Материал и методы:** проведено сравнительное диагностическое исследование электрофизиологических, морфологических и морфометрических параметров состояния периферических нервных волокон у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН (n=40) исходно и через 5 мес. на фоне снижения и удержания гликемии в пределах целевых значений (HbA1c ≤ 6,5%). Субклиническая стадия ДПН была подтверждена методом электронейромиографии (ЭНМГ). Для исследования состояния тонких нервных волокон и сосудистого обеспечения кожи была выполнена перфорационная биопсия кожи голени с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон (маркер PGP 9.5) в эпидермисе и дерме. Для оценки состояния тонких нервных волокон роговицы проведена лазерная конфокальная микроскопия роговицы (КМР) с применением нового авторского алгоритма обработки полученных результатов.

**Результаты исследования:** на фоне улучшения и удержания гликемического контроля в пределах целевых значений, приближенных к норме (HbA1c ≤ 6,5%), на протяжении 5 мес., в группе пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН отмечено: увеличение амплитуды S-ответа по икроножному нерву (p=0,010) по данным ЭНМГ; достоверное улучшение морфологии кожного лоскута (p=0,025), увеличение плотности интраэпидермальных нервных волокон в 1,5 раза (p=0,004), а также увеличение количества интрадермальных сосудов на единицу площади (p=0,007) на основании результатов биопсии кожи; уменьшение выраженности извитости тонких нервов роговицы по данным КМР (p ≤ 0,05).

**Заключение:** при выявлении и наличии СД 2 типа необходимо на самых ранних этапах проводить комплексную оценку состояния периферической нервной системы для выявления субклинической стадии ДПН и дальнейшей профилактики развития осложнений. Нормализация гликемии и удержание гликемического контроля в течение выбранного периода наблюдения (5 мес.) продемонстрировали, что за указанный промежуток времени происходят достоверные положительные изменения в мелких, а самое главное — в крупных нервных волокнах.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, диабетическая периферическая нейропатия, электронейромиография, биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы.

**Для цитирования:** Фокина А.С., Зилов А.В., Строков И.А. и др. Анализ влияния длительной нормализации гликемического контроля на течение субклинической диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2022;3:28–33.

## ABSTRACT

Analysis of the effect of long-term glycemic control on the course of subclinical diabetic neuropathy in type 2 diabetes

A.S. Fokina<sup>1</sup>, A.V. Zilov<sup>1</sup>, I.A. Strokov<sup>1</sup>, T.A. Demura<sup>1</sup>, Z.V. Surnina<sup>2</sup>, V.V. Fadeev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

**Background:** distal symmetrical polyneuropathy (DSP) is the most common neurological complication of diabetes from the peripheral nervous system. DSP is a significant social medical issue due to a significant reduction in the duration and quality of life of patients with diabetes.

**Aim:** to assess the possibility of reversing the impairment of peripheral nerve fibers identified by up-to-date diagnostic techniques in patients with type 2 diabetes (T2D) and subclinical DSP in the setting of long-term (over 5 months) improvement of glycemic control.

**Patients and Methods:** electrophysiological, morphological, and morphometric parameters of peripheral nerve fibers in patients with T2D and subclinical DSP (n=40) were compared at baseline and after 5 months in the setting of the reduction and maintenance of target glycemia (HbA1c ≤ 6.5%). Subclinical DSP was established by electroneuromyography. Punch crus skin biopsy and immunohistochemistry of nerve fiber density (PGP 9.5 staining) were performed to assess thin nerve fibers and vascular supply of skin. Confocal laser scanning microscopy using the authors' algorithm of data processing was performed to assess thin nerve fibers of the cornea.

**Results:** in patients with T2D and subclinical DSP, reduction and maintenance of target glycemia ( $HbA1c \leq 6.5\%$ ) over a 5-month period increased the sural sensory nerve action potential ( $p=0.010$ ), significantly improved of skin flap morphology ( $p=0.025$ ), increased the density of intradermal nerve fibers by 1.5 times ( $p=0.004$ ) and the number of intradermal vessels per unit area ( $p=0.007$ ), and decreased thin corneal nerve tortuosity ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** in T2D, a complex evaluation of the peripheral nervous system is needed in the early stages to detect subclinical DSP and avoid further complications. The improvement and maintenance glycemic control over a 5-month period resulted in reliable positive changes in small and, more importantly, large nerve fibers.

**Keywords:** type 2 diabetes, glycemic control, diabetic neuropathy, electroneuromyography, skin biopsy, confocal laser scanning microscopy.

**For citation:** Fokina A.S., Zilov A.V., Strokov I.A. et al. Analysis of the effect of long-term glycemic control on the course of subclinical diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *RMJ*. 2022;3:28–33.

## ВВЕДЕНИЕ

Поражение периферической нервной системы является одним из наиболее ранних и широко распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Эпидемиология диабетической периферической нейропатии (ДПН) не так хорошо изучена по сравнению с другими осложнениями, возникающими в результате метаболических нарушений, однако известно, что на долю ДПН приходится около 75% поражений нервной системы при СД [1, 2]. По данным мировой литературы, распространенность ДПН среди пациентов с СД представлена в очень широком диапазоне (5–100%) [3]. Столь большой разброс полученных результатов может быть обусловлен отсутствием четкого определения понятия диабетической нейропатии, многообразием ее проявлений, использованием различных диагностических методов и критериев постановки диагноза, а также различиями между исследуемыми группами пациентов. Важно отметить, что цифры распространенности ДПН будут варьировать еще больше при учете субклинической формы ДПН [4]. Следует отметить, что в настоящее время в России нет достаточного количества обобщенных данных о ранней (субклинической/бессимптомной) стадии ДПН, так как не проводилась оценка ее нейрофизиологических и морфологических признаков.

Диагностические методы выявления ДПН на субклинической стадии должны быть простыми в использовании, безопасными для пациентов, воспроизводимыми при динамическом наблюдении, предоставляющими количественную информацию о состоянии тонких нервных волокон. За последние годы наиболее актуальными и соответствующими заявленным требованиям методами раннего выявления патологии тонких нервных волокон стали пункционная биопсия кожи голени с последующим иммуногистохимическим исследованием интраэпидермальных нервов и неинвазивная диагностическая методика — лазерная конфокальная микроскопия роговицы в качестве суррогатного маркера диабетической нейропатии [5, 6]. Суть данных методик заключается в количественной оценке мелких немиелинизированных нервных волокон с возможностью последующего динамического контроля выявленных изменений. Диагностическая и предиктивная ценность обоих методов очень высока.

Современные подходы к лечению и профилактике диабетической нейропатии сосредоточены прежде всего на улучшении гликемического контроля, изменении образа жизни (в основном у пациентов с СД 2 типа), влиянии на потенциальные модифицируемые факторы риска и, при необходимости, купировании нейропатической боли [7]. Гликемический контроль подразумевает не только регулярное определение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA1c$ ), но и уменьшение вариабель-

ности гликемии в течение суток. По последним сведениям, данный маркер представляет собой дополнительный, более точный предиктор микрососудистых осложнений, в том числе и нейропатии [8, 9].

**Цель исследования:** оценка возможности обратимости нарушений, выявленных в периферических нервных волокнах современными диагностическими методами у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН на фоне длительного (в течение 5 мес.) улучшения гликемического контроля.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** одноцентровое динамическое проспективное одновыборочное контролируемое рандомизированное (случайным образом) исследование.

**Место проведения исследования:** ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Исследуемая популяция:** изучалась одна популяция — пациенты с СД 2 типа и субклинической ДПН.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет, наличие СД 2 типа, наличие субклинической стадии ДПН (подтвержденной при помощи электромиографии, ЭНМГ).

**Критерии исключения:** СД 1 типа, возраст моложе 40 лет и старше 75 лет, полинейропатия другой (недиабетической) этиологии, патология роговицы.

Все пациенты на момент включения в исследование получали адекватную сахароснижающую и антигипертензивную терапию и были компенсированы по показателям гликемии и артериального давления.

**Способ формирования выборки из изучаемой популяции.** Выборка формировалась произвольным способом на основании данных физикального обследования, включавшего сбор анамнеза и жалоб, определения антропометрических и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями, неврологического обследования с определением различных видов чувствительности.

В исследовании принимали участие пациенты с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН ( $n=40$ ), достигшие на момент включения в исследование индивидуальных целевых значений гликемии ( $HbA1c \leq 6,5\%$ ).

**Описание медицинского вмешательства.** Всем пациентам проводились антропометрические исследования: измерение роста, массы тела, расчет ИМТ.

Выполнялся забор венозной крови натощак для определения сывороточного уровня гликированного гемоглобина, липидного спектра и других биохимических показателей крови.

Нейрофизиологическая оценки состояния периферических нервных волокон проводилась с помощью ЭНМГ.

Для морфологической оценки состояния тонких немиелинизированных нервных волокон применялись пункционная биопсия кожи и лазерная конфокальная микроскопия роговицы.

**Методы.** Функциональное состояние соматических нервных волокон (двигательных и чувствительных) исследовалось методом стимуляционной ЭНМГ на приборе Viking IV P Nicolet Biomedical (США). Для тестирования двигательных нервов проводилась стимуляция малоберцового (*n. peroneus*) и большеберцового (*n. tibialis*) нервов с анализом амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности. Для оценки состояния сенсорных нервных волокон использовалась антидромная стимуляция чувствительного икроножного нерва (*n. suralis*) с анализом амплитуды S-ответа и СРВ.

Перфорационная (инвазивная) биопсия кожи проводилась с помощью специального инструмента «дермо-панч» на боковой поверхности голени, под местной анестезией 1% лидокаином (глубина перфорации составляла 3 мм, наложение швов не требовалось). Полученный образец включал в себя эпидермис и поверхностные слои собственно дермы (сосочковый и сетчатый).

В ходе исследования данная процедура выполнялась дважды: исходно и через 5 мес. на фоне достижения и удержания гликемии в пределах целевых значений.

Последующее исследование нервных волокон и сосудов микроциркуляторного русла в кожных биоптатах осуществлялось посредством стандартных иммуногистохимических методик.

В морфологическое исследование состояния интраэпидермальных нервных волокон и интрадермальных сосудов вошло 40 биоптатов кожи от пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН.

В качестве маркера нервных волокон были использованы антитела к нейропептиду PGP 9.5, который широко распространен в периферической нервной системе и является неспецифическим панаксональным маркером [10]. Маркером эндотелиальных клеток капилляров кожи был выбран CD34 [11]. Проводилась морфометрия гистологических срезов биоптата кожи с оценкой среднего количества нервных окончаний, окрашенных PGP 9.5, и сосудов микроциркуляторного русла, окрашенных CD34, в пяти полях зрения при увеличении  $\times 200$  на микроскопе AXIOImagerA2 CarlZeiss с использованием установленной морфометрической программы.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике с последующей полуколичественной и количественной оценкой результатов реакций: PGP 9.5 оценивали по среднему количеству положительно окрашенных нервных окончаний в коже в 5 полях зрения при увеличении  $\times 200$  и  $\times 400$ . Маркер PGP 9.5 визуализировался в виде коричневого окрашивания нервных волокон. Оценка иммуногистохимической экспрессии CD34 осуществлялась путем подсчета положительно окрашенных эндотелиальных клеток в капиллярах кожи, а количество капилляров — по среднему числу положительно окрашенных капилляров в 5 полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Маркер CD34 определялся в виде коричневого окрашивания эндотелия сосудов.

Для проведения лазерной конфокальной микроскопии роговицы использовался гейдельбергский томограф (HRT III) с применением специального роговичного модуля RostockCornea (RC; HeidelbergEngineering, Heidelberg, Germany).

Анализ и интерпретация конфокальных снимков проводились с помощью оригинального алгоритма, разработанного в ФГБНУ «НИИГБ» (патент на изобретение № 2014145271) [12].

Новый подход к морфометрическому анализу нервных волокон роговицы (НВР) основан на объективном описании направленности НВР и алгоритме вычисления коэффициентов анизотропии направленности (упорядоченности) НВР и симметричности направленности НВР. Для дальнейшей обработки полученных результатов использовалось авторское программное обеспечение Liner 1.2 S. Данный метод может быть использован в диагностике ряда системных нейропатий (в том числе ДПН), а также как критерий локального состояния иннервации роговицы [13].

На первом этапе исследования проводилось автоматическое распознавание конфокальных цифровых снимков роговицы и картирование НВР: программа автоматически интерпретирует изображение и генерирует карту вероятности прохождения НВР на участке, соответствующем этому изображению. Высокая эффективность автоматизированного распознавания изображения основана на применении оригинального авторского алгоритма. Важно отметить, что с помощью новой предлагаемой методики участки нервных волокон, находящиеся вне фокуса, а также в областях недостаточной визуализации, выделяются лучше, чем при визуальном анализе.

Нервное волокно роговицы на конфокальном снимке представляет собой светлую полосу определенной ширины и извитости на более темном фоне. Компьютерная авторская программа на основании заданной математической формулы автоматически генерирует предполагаемую траекторию прохождения нервного волокна на конкретном конфокальном снимке (так называемый «идеальный» участок нерва). Затем происходит последовательный анализ различных участков исходного снимка и оценка их сродства с заранее математически сгенерированной светлой полосой в черном квадратном поле. При этом нервное волокно, проходящее через определенную точку, может быть расположено под любым углом, поэтому исследуемый участок необходимо сравнить с серией «идеальных» модельных изображений, каждое из которых повернуто на некоторый угол  $\alpha$  относительно исходного изображения в пределах  $180^\circ$  (рис. 1) [12].

На следующем этапе исследования проводилась оценка степени извитости НВР с применением коэффициен-

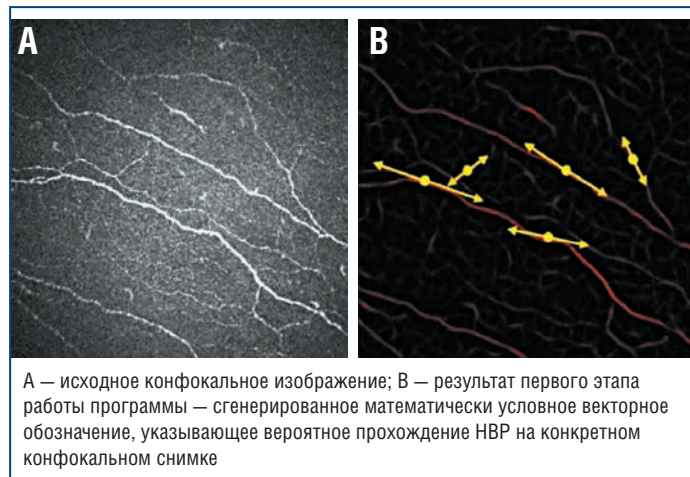


Рис. 1. Алгоритм морфометрического анализа НВР

тов анизотропии направленности (упорядоченности) НВР и симметричности направленности НВР. Для наглядной демонстрации возможного направления и структуры НВР было использовано схематичное их изображение в виде так называемой розы-диаграммы. Роза-диаграмма направленности НВР представляет собой общую совокупность всех направлений НВР на конкретном конфокальном снимке; при этом чем более разнонаправленный ход и структура нервных волокон (как бывает, например, при диабетической нейропатии), тем более округлую форму приобретает роза-диаграмма. На рисунке 2 продемонстрированы типичные варианты розы-диаграммы направленности НВР у пациента с СД 2 типа и клинической (симптомной) стадией ДПН, а также условно здорового добровольца без СД. В случае диабетического поражения тонких нервных волокон роза-диаграмма приобретает характерное изометричное строение, более приближенное по своей форме к кругу. Такую форму розы-диаграммы можно объяснить разнонаправленным и более извитым ходом НВР. В норме форма розы-диаграммы схожа с удлиненным овалом, вытянутым в ту или иную сторону, что является достоверным проявлением однонаправленного хода НВР [12].

**Статистический анализ.** Минимально достаточное количество наблюдений установлено по формулам доказательной медицины с применением таблиц определения размера выборки для достижения 80% мощности ( $\alpha=0,05$ , двусторонняя).

Все данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение для количественных переменных с нормальным распределением и как медиана и 95% доверительный интервал для переменных с распределением, отличным от нормального. Качественные переменные приведены в абсолютных и относительных (%) показателях. Распределения большинства параметров отличались от нормального, поэтому для сравнения зависимых групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона, для сравнения независимых групп — критерий Манна — Уитни.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 10-11 от 17.11.2011). Все участники исследования подписали «Информационный листок пациента».

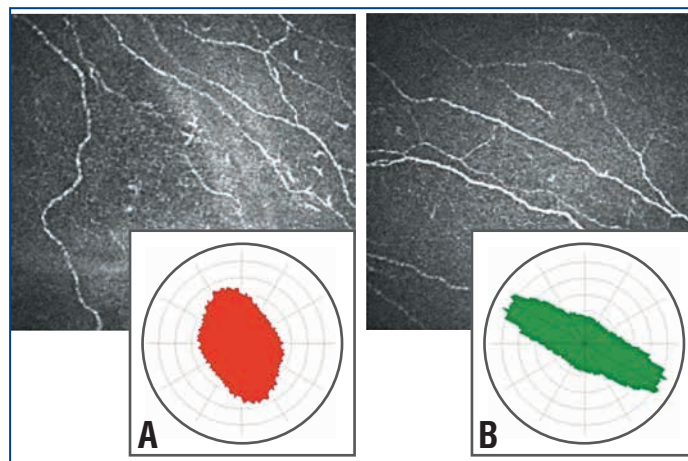
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 40 пациентов с СД 2 типа и подтвержденной (при помощи ЭНМГ) субклинической стадией ДПН, находившиеся в целевом диапазоне гликемии ( $HbA1c \leq 6,5\%$ ) на момент включения в исследование и в течение всего периода наблюдения (5 мес.).

У большинства пациентов, включенных в исследование, было подтверждено наличие артериальной гипертензии, по поводу которой проводилось следующее медикаментозное лечение: ингибиторы АПФ или сартаны (87%),  $\beta$ -блокаторы (50%), диуретики (60%), антагонисты кальциевых каналов (24%). В связи с наличием дислипидемии почти половина (48%) обследованных пациентов получали терапию статинами. Характеристика участников исследования представлена в таблице.

Выбывших из исследования пациентов за весь период наблюдения не было.

На фоне улучшения показателей гликемии и их стабилизации в течение 5 мес. по данным ЭНМГ было выявлено



**Рис. 2.** Конфокальные снимки НВР и соответствующие им розы-диаграммы у пациента с СД и клинической стадией ДПН (А) и условно здорового добровольца без СД (В)

**Таблица.** Характеристика участников исследования

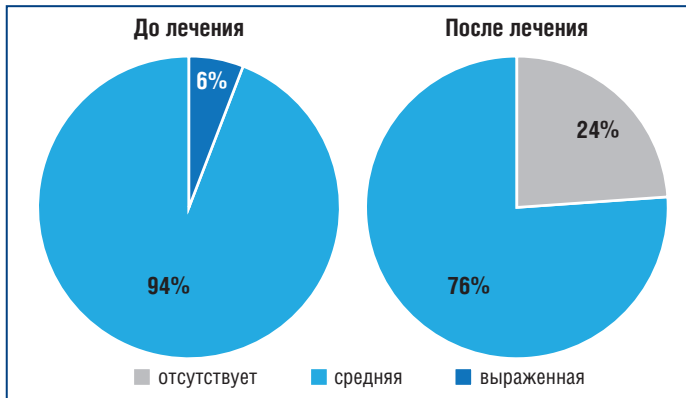
Параметр	Значение параметра
Возраст, лет [95% ДИ]	56,5 [51,3; 61,0]
Пол (м/ж)	8/32
Длительность СД 2, лет [95% ДИ]	2,5 [1,0; 5,0]
Наличие АГ, п (%)	35 (88%)
Длительность АГ, лет [95% ДИ]	10,0 [5,0; 12,5]
Курение, п (%)	4 (10%)
Терапия статинами, п (%)	19 (48%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6 $\pm$ 4,0
HbA1c исходно, %	6,5 $\pm$ 0,7
HbA1c через 5 мес., %	6,3 $\pm$ 0,7
Общий Хс, ммоль/л (норма до 6,2)	5,3 $\pm$ 3,2 5,4 [4,6; 6,0]
ЛПНП, ммоль/л (норма 0-3,3)	3,2 $\pm$ 0,96
САД исходно, мм рт. ст.	120,8 $\pm$ 12,7
САД через 5 мес., мм рт. ст.	121,1 $\pm$ 13,5
ДАД исходно, мм рт. ст.	74,6 $\pm$ 13,6
ДАД через 5 мес., мм рт. ст.	73,8 $\pm$ 8,0
ЧСС исходно, в 1 мин	74 $\pm$ 8
ЧСС через 5 мес., в 1 мин	72 $\pm$ 7

**Примечание.** ДИ — доверительный интервал, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, HbA1c — гликированный гемоглобин, Общий Хс — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

статистически значимое улучшение показателя амплитуды S-ответа икроножного нерва ( $p=0,010$ ).

Через 5 мес. наблюдения на фоне снижения и удержания гликемии в пределах целевых значений в исследуемой группе пациентов отмечено улучшение морфологии кожного лоскута, в частности достоверное уменьшение гиперкератоза эпидермиса ( $p=0,025$ ) (рис. 3).

В собственно дерме выявлено достоверное увеличение в 1,5 раза количества тонких нервных волокон, проявляющееся в виде усиления экспрессии маркера PGP 9.5 ( $p=0,004$ ) (рис. 4).



**Рис. 3.** Изменение структуры эпидермиса (уменьшение степени выраженности гиперкератоза) у пациентов с СД 2 типа и субклинической ДПН на фоне улучшения гликемического контроля в течение 5 мес.

Также в собственно дерме установлено статистически значимое увеличение маркера CD34 ( $p=0,007$ ) — показателя улучшения микроциркуляции и усиления ангиогенеза ( $p\leq 0,049$ ) (рис. 5, 6).

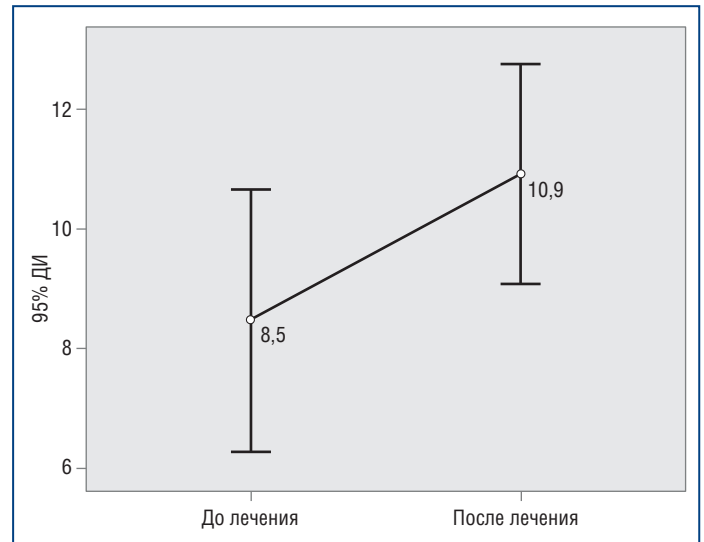
В исследуемой группе пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН на фоне достижения и длительного удержания целевого уровня HbA1c, приближенного к норме ( $HbA1c\leq 6,5\%$ ), отмечено уменьшение выраженности извитости тонких НВР ( $p\leq 0,05$ ) и исчезновение клеток воспалительного характера (клеток Лангерганса) (рис. 7).

Кроме того, было выявлено и незначительное изменение показателей коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР (роза-диаграмма приобрела более вытянутую форму, приближенную к норме) (рис. 8).

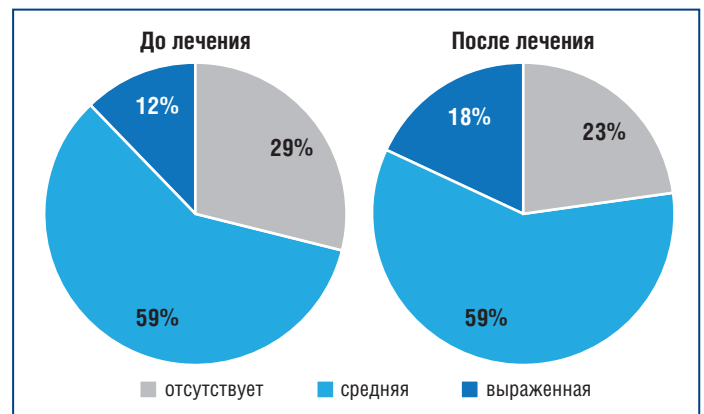
## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одним из самых актуальных остается вопрос о влиянии улучшения гликемического контроля на развитие ДПН. Данные многочисленных клинических исследований с участием большого количества пациентов с СД 1 типа наглядно продемонстрировали, что риск развития диабетических осложнений напрямую связан со значениями HbA1c [14, 15]. Что касается исследований, направленных на изучение СД 2 типа, то на сегодняшний день количество достоверной информации очень ограничено. Долгое время полагали, что жесткий гликемический контроль снижает риск развития ДПН у пациентов с СД 2 типа, однако в ряде работ зарубежных исследователей подтверждения значимого влияния интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным контролем на указанные риски не получено [16]. Тем не менее проведенные исследования наглядно демонстрируют, что нейропатия, выявляемая у пациентов с предиабетом (на стадии нарушения толерантности к глюкозе), по клиническим проявлениям схожа с нейропатией, диагностируемой при СД [17–19].

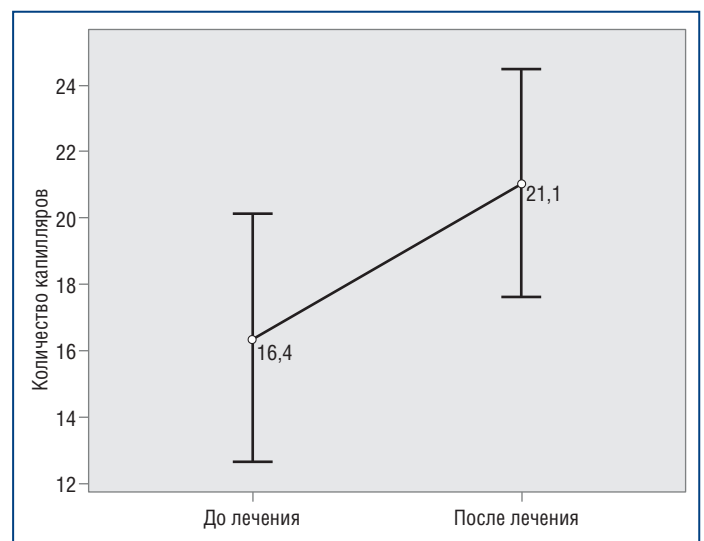
В нашем исследовании были прицельно изучены пациенты с небольшой длительностью СД (от недавно выявленного до 5-летнего) и доклинической стадией ДПН, чтобы максимально рано попытаться выявить изменения в периферических нервных волокнах и оценить возможность обратимости выявленных нарушений на фоне стойкой длительной нормализации гликемического контроля.



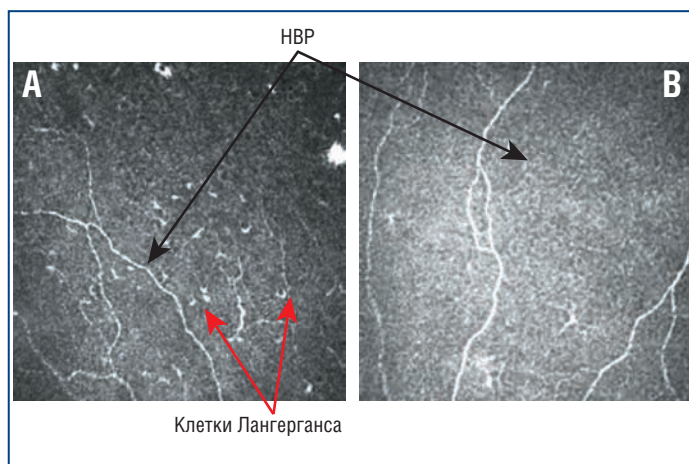
**Рис. 4.** Среднее количество нервных окончаний (маркированных PGP 9.5) в каждом лоскуте у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно и через 5 мес. на фоне улучшения гликемического контроля



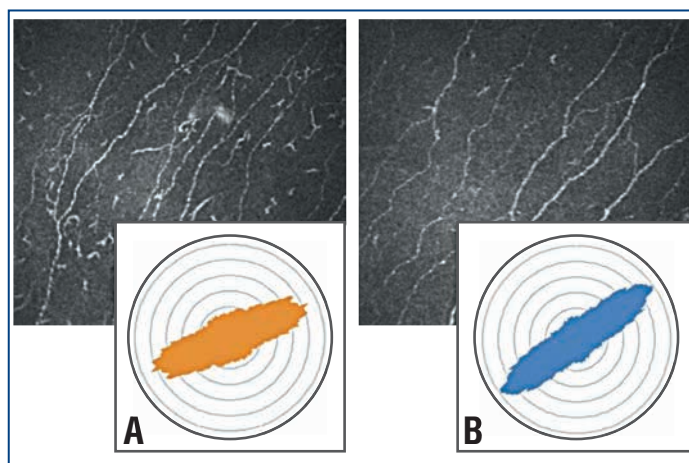
**Рис. 5.** Изменение степени выраженности ангиогенеза (усиление) у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН на фоне улучшения показателей гликемии в течение 5 мес.



**Рис. 6.** Динамика среднего количества капилляров в каждом лоскуте пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно и через 5 мес. на фоне улучшения гликемического контроля



**Рис. 7.** Конфокальные снимки НВР пациента с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно (А) и на фоне улучшения гликемического контроля в течение 5 мес. (В)



**Рис. 8.** Состояние НВР пациента с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно (А) и через 5 мес. на фоне улучшения гликемического контроля (В)

На фоне улучшения показателей гликемии и их стабилизации в течение 5 мес. по данным ЭНМГ было выявлено статистически значимое улучшение показателя амплитуды S-ответа икроножного нерва. Данный результат отражает возможный процесс восстановления аксонального транспорта по чувствительному нервному волокну, а значит, возможность обратимости патологического процесса (реиннервацию). Схожие результаты получены в японском исследовании, показавшем, что все электрофизиологические параметры улучшались при достижении и удержании нормогликемии у пациентов с СД 2 типа (среднее значение  $HbA1c \leq 6,5\%$ ) [20]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что улучшение гликемического контроля и достижение целевых значений гликемии по-прежнему являются основными необходимыми условиями для сохранения структуры периферических нервных волокон.

Выявленное в данном исследовании значимое увеличение плотности интраэпидермальных нервных волокон (ПИНВ) при достижении и длительном удержании гликемического контроля нашло подтверждение в обзоре Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) данных о ДПН, где экспертной комиссией был сделан вывод о том, что снижение ПИНВ является ранним признаком метаболического синдрома, предиабета и СД. Однако

при этом подчеркнуто, что регенерация интраэпидермальных нервов возможна лишь при стойкой компенсации углеводного обмена (желательно с первых дней постановки диагноза СД) и коррекции потенциальных факторов риска: отказе от курения и употребления алкоголя, снижении массы тела и соблюдении режима физической активности, коррекции дислипидемии [21].

При оценке влияния строгого гликемического контроля на изменение плотности нервных волокон в роговице по данным конфокальной микроскопии роговицы было выявлено, что нормализация и удержание целевых значений гликемии в течение 5 мес. ( $HbA1c \leq 6,5-6,3\%$ ) приводит к достоверному уменьшению выраженности извитости НВР ( $p < 0,05$ ), исчезновению клеток воспалительного характера (клеток Лангерганса) и незначительному изменению показателей коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР. Однако полученные данные были выявлены не у всех обследованных пациентов, что может говорить либо о недостаточности указанного временного отрезка для более значимых изменений в состоянии нервных волокон, либо о том, что только нормализации уровня глюкозы в крови может быть недостаточно для предотвращения развития нейропатических изменений. Похожие результаты были получены в исследовании Yorek et al. [22], в котором изучалось влияние гликемического контроля на состояние тонких нервов роговицы и периферическую нейропатию на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у мышей.

Для подтверждения или опровержения полученных результатов рекомендовано проведение дальнейших клинических исследований с участием большего количества пациентов с СД 2 типа и нейропатическими изменениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в очередной раз подтверждают мнение о том, что диагностику ДПН необходимо проводить на самых ранних этапах развития СД посредством не только клинического, но и нейрофизиологического обследования.

Применение методов пункционной биопсии кожи и/или конфокальной микроскопии роговицы в качестве основных диагностических методик для выявления ДПН возможно, однако оба метода имеют ряд значительных ограничений для повсеместного применения. В настоящий момент морфологическое и морфометрическое исследование состояния тонких нервных волокон используется лишь в научных целях при проведении клинических исследований.

Максимальное приближение гликемического контроля к физиологическим значениям глюкозы у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН свидетельствует о возможной обратимости нарушений периферической нервной системы при раннем вмешательстве.

## Литература

1. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):473. DOI: 10.1007/s11910-014-0473-5.
2. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33:2285–2293. DOI: 10.2337/dc10-1303.
3. Karlsson P., Gylfadottir S., Tesfaye S. et al. Axonal swellings are related to type 2 diabetes, but not to distal diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetologia.* 2021;64(4):923–931. DOI: 10.1007/s00125-020-05352-9.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>