https://doi.org/10.17116/oftalma2017133598-102

Клинические особенности и диагностика диабетической полинейропатии

С.Э. АВЕТИСОВ[1, 2], Н.А. ЧЕРНЕНКОВА[1], З.В. СУРНИНА[1]

[1]ФГБНУ « НИИ глазных болезней», ул. Россолимо, 11, А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация; [2]ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД) и приводит к ранней инвалидизации больных при несвоевременной диагностике. Множество работ посвящено изучению патофизиологических механизмов повреждения нервных волокон, факторов риска развития неврологических осложнений СД. Проблема ранней диагностики неврологических осложнений является трудной задачей, поэтому поиск надежных методов диагностики ДПН остается актуальным на сегодняшний день. В обзоре рассмотрен междисциплинарный подход к изучению данной проблемы, представлены современные методы диагностики полинейропатии и ее клинические особенности.

Ключевые слова: *диабетическая полинейропатия, периферические нервы, нервные волокна роговицы, лазерная конфокальная микроскопия.*

Clinical features and diagnosis of diabetic polyneuropathy

S.E. AVETISOV[1, 2], N.A. CHERNENKOVA[1], Z.V. SURNINA[1]

[1]Research Institute of Eye Diseases, 11A, B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld.2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991

Diabetic polyneuropathy (DPN) is a serious complication of diabetes that leads to early disability in patients if late diagnosed. There has been a lot of research into pathophysiological mechanisms of nerve fiber damage and risk factors for neurological complications of diabetes. Early diagnosis of the latter is quite a challenge and, thus, the problem of finding more reliable diagnostic modalities is rather pressing. In this review, an interdisciplinary approach to the said problem, high-end diagnostic methods, and clinical features of DPN are described.

Keywords: *diabetic polyneuropathy, peripheral nerves, corneal nerve fibers, confocal laser scanning microscopy.*

По данным Международной федерации диабета (2013), более 382 млн человек во всем мире страдают сахарным диабетом (СД), одним из осложнений которого является диабетическая полинейропатия (ДПН) [1]. Проблема диагностики и лечения ДПН носит междисциплинарный характер и, таким образом, является актуальной для врачей различных специальностей. Офтальмологические аспекты данной проблемы, с одной стороны, связаны с высокой частотой глазных проявлений СД, а с другой — потенциальной возможностью использования нервных волокон роговицы в качестве маркера ДПН.

ДПН представляет собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый их которых характеризуется прогрессирующим диффузным и/или очаговым поражением периферических нервных волокон [2]. Проведенные многоцентровые исследования показали, что ДПН может развиваться у больных СД любого типа, а риск ее развития увеличивается соответственно длительности заболевания [3]. Так, в исследовании J. Pirart в течение 25 лет были обследованы 4400 пациентов с СД на предмет снижения рефлексов и нарушения вибрационной чувствительности — на момент клинической манифестации СД признаки ДПН наблюдали у 7,5% исследуемых, а спустя 25 лет — уже у 45% исследуемых [4].

Особенности клинической картины, методы диагностики и лечения ДПН являлись предметом неоднократных обсуждений специалистами Американской ассоциации диабетологов и неврологов. В результате принимались решения о стандартизации клинических испытаний и прежде всего о способах оптимальной диагностики и лечения ДПН. Первые классификации ДПН отражали повреждения определенного типа нервных волокон. В последующем было предложено классифицировать формы ДПН с учетом нейропатической боли, существенно снижающей качество жизни больных с микроваскулярными диабетическими осложнениями [5].

С учетом всех изменений современная классификация ДПН, в основу которой заложен принцип

© Коллектив авторов, 2017

Для корреспонденции:
Черненкова Наталья Александровна — аспирант
e-mail: natalia_chernenkova@mail.ru

распространенности патологического процесса, представлена следующим образом.

Генерализованные симметричные полинейропатии:

— сенсомоторная хроническая;

— острая сенсорная;

— автономная нейропатия.

Фокальные и мультифокальные нейропатии:

— краниальная;

— пояснично-грудная радикулонейропатия;

— фокальные тоннельные нейропатии;

— проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия);

— хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy — CIDP*) [6].

Наиболее распространенной клинической формой диабетической нейропатии является дистальная симметричная полинейропатия (ДСПН), встречающаяся у 90% пациентов с СД [7]. ДСПН существенно повышает смертность и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, а также трофических нарушений [8]. По различным данным, болевые симптомы развиваются у 13—34% пациентов с диабетом, при этом риск появления болевых нейропатических симптомов у пациентов, страдающих СД 2-го типа, значительно выше [9, 10]. Болевые ощущения вызывают нарушение сна, раздражительность, депрессию и нарушение физиологических функций. ДСПН часто служит причиной язвенных поражений кожи или диабетической стопы, которые могут привести к ампутации [11].

Для выявления признаков нейропатии у пациентов с преддиабетом в рамках проекта *KORA (Cooperative Research in the Region of Augsburg)* были обследованы лица с нарушением толерантности к глюкозе — степень выраженности симптомов ДПН авторы оценивали по шкале *MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument)*. В результате распространенность ДПН при СД, нарушении толерантности к глюкозе, повышенном уровне глюкозы натощак и нормогликемии составила 28, 13, 11,3 и 7,4% соответственно [12].

Существуют различные гипотезы, раскрывающие основы механизма развития ДПН и свидетельствующие в пользу многофакторного характера повреждения нервных волокон [13]. При ДПН в патологический процесс могут вовлекаться все структуры периферической нервной системы, к которым относятся черепные и спинномозговые нервы, их чувствительные узлы (ганглии), узлы и нервы автономной нервной системы, рецепторный и эффекторный аппараты (нервно-мышечные и нервно-железистые синапсы).

При дискутабельности сути патофизиологических изменений нервных волокон, приводящих к развитию ДПН, существует единое мнение о факторах риска развития ДПН. В ряде исследований была продемонстрирована роль хронической гипергликемии. Так, риск развития ДСПН увеличивался примерно на 10—15% с повышением уровня глюкозы натощак в плазме крови на 1 ммоль/л или с ростом значения гликированного гемоглобина HbA_{1c} на 1% [14, 15].

Исследования *DCCT* (*Diabetes Control and Complications Trial Group,* 1995) показали, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД 1-го типа в группе риска развития ДПН в течение 5 лет снижает риск ее развития на 64%. Однако, по другим данным, эффективность жесткого контроля уровня глюкозы крови для снижения риска развития ДПН при СД 2-го типа оказалась не столь очевидной *(цит. по монографии «UK Prospective Diabetes Study Group»,* 1998*)*.

В качестве одного из факторов риска развития ДСПН рассматривают длительность СД. Проведенные в Испании исследования продемонстрировали рост распространенности ДПН с 14 до 44% при длительности СД около 5 лет и более 30 лет соответственно [16]. Исследования, проведенные в Великобритании, также свидетельствовали о связи продолжительности СД с развитием ДПН [17].

Помимо гипергликемии и длительности СД на развитие ДПН могут влиять относительная и абсолютная гипоинсулинемия [18], дислипидемия [19], артериальная гипертензия, курение [20], чрезмерное употребление алкоголя [21], генетические особенности метаболизма [22].

К основными типам повреждения периферических нервов, по данным P. Kemple (1997), относятся:

— валлеровская дегенерация, представляющая собой разрушение осевого цилиндра нервного волокна и распад миелина вследствие механической травмы, острого ишемического повреждения, разрыва и т.п.;

— первичная демиелинизация, возникающая, как правило, в результате аутоиммунных или метаболических нарушений и приводящая к гибели шванновских клеток с обнажением осевого цилиндра нервного волокна;

— первичная аксонопатия, сопровождающаяся нарушением аксонального транспорта в результате влияния повреждающих факторов (токсических, метаболических, ишемических воздействий), либо при внутриклеточном нарушении метаболических процессов в аксоне.

Установлено, что нарушения метаболических процессов и кровотока в нервном волокне взаимосвязаны и играют важную роль на различных этапах развития ДПН [23]. Исследования, в которых проводили биопсию икроножного нерва у пациентов с СД при наличии и отсутствии ДПН, позволили выявить изменения в эндоневральных сосудах, которые проявлялись утолщением базальной мембраны,

пролиферацией и гипертрофией эндотелиальных клеток, снижением парциального давления кислорода, в группе лиц с симптомами ДПН [24, 25].

Другие исследования состояния икроножного нерва *in vivo* при наличии ДПН продемонстрировали различные микрососудистые аномалии эпиневральных сосудов (артериальную извитость и артериовенозные шунты), а методом флюоресциновой ангиографии были обнаружены артериосклероз и нарушение кровотока [26].

В патогенезе ДПН предположительно выделяют различные составляющие: накопление сорбитола, недостаточность миоинозитола, неферментного гликозилирования белков, синтеза *NADF H*, глутатиона, усиление перекисного окисления липидов, дефекты антиоксидантной системы, а также сосудистые и аутоиммунные нарушения [27—30]. Хроническую гипергликемию считают одним из ведущих факторов в механизме развития ДПН. Реализация патофизиологических изменений происходит благодаря активизации полиолового пути, образованию конечных продуктов гликирования и оксидативному стрессу [31—35].

Большинство периферических нервов содержат двигательные, чувствительные и автономные волокна, поэтому симптомокомплекс поражения нервных волокон складывается из соответствующих расстройств. Периферические нервные волокна подразделяют на толстые и тонкие. Толстые нервные волокна, в которых в свою очередь выделяют Aα- и Aβ-волокна, имеют достаточную степень миелинизации и отвечают за проведение вибрационной и тактильной чувствительности. Волокна Aγ среднего размера также миелинизированы и иннервируют мышечные волокна. Малые нервные волокна, к которым относятся миелинизированные Aδ и немиелинизированные С-волокна, иннервируют кожу и обеспечивают болевую и температурную чувствительность [36].

Поражение малых нервных волокон является первичным уже на субклинических стадиях, поэтому для ранней диагностики ДПН предпочтительным является применение методов, направленных на оценку функционального состояния именно тонких волокон.

Выявление ДПН в ранних стадиях процесса представляет определенные затруднения. В настоящее время в диагностике ДПН не существует стандартизированных критериев, оцениваются преимущества и недостатки различных методов, условия и эффективность их применения в клинической практике, проводится поиск альтернативных методов диагностики неврологических осложнений СД. В комплексном исследовании *GOAL A1 study* с участием 7892 больных СД 2-го типа (2005) пациенты были обследованы эндокринологами, неврологами и врачами других специальностей — диагноз ДПН легкой и средней степени тяжести был поставлен в $^1/_3$ случаев [37]. В 1988 г. Американской диабетической ассоциацией было предложено стандартизировать методы диагностики ДПН, основываясь на следующих конкретных мероприятиях в отношении пациентов, страдающих СД: выявление клинических симптомов, клиническое обследование, неврологический анализ, количественное сенсорное тестирование, автономные функциональные пробы, электродиагностическое исследование — определение скорости проведения импульса по нерву [38].

Неврологическая оценка выраженности клинических проявлений ДПН предполагает осмотр нижних конечностей, оценку мышечной силы, сухожильных рефлексов (ахилловых и коленных), а также различных видов чувствительности: тактильной — при помощи волокон хлопковой ваты и монофиламента 10 г, болевой — с использованием неврологической ручки *(Neuropen)* или зубчатого колеса *(Pin-wheel)*, температурной — с помощью термического наконечника *(Tip-term)* или предметов с разной теплопроводностью, вибрационной — на основе градуированного неврологического камертона *(tuning fork)*, вибрирующего с частотой 128 Гц, или биотезиометра [39—41]. Снижение порога вибрационной чувствительности многими исследователями отмечается как прогностически наиболее неблагоприятный признак.

Для количественной оценки симптомов ДПН общепризнанными являются общая шкала неврологических симптомов TSS *(Total Symptom Score)*, шкала симптомов нейропатии NSS *(Neuropathy Symptom Score)*, шкала нейропатического дисфункционального счета NDS *(Neuropathy Disability Score)*. Для скрининговой оценки наличия ДПН пациентам предлагается ответить на вопросы специальных опросников, в частности Мичиганского опросника для скрининга нейропатии MNSI *(Michigan Neuropathy Screening Instrument)* [42].

Количественное сенсорное тестирование исследователи признают эффективным в диагностике ранних проявлений ДПН, однако данный метод, обладая несомненными положительными характеристиками (подходит для оценки состояния тонких нервных волокон), имеет ряд особенностей, ограничивающих его применение (зависимость результатов от антропометрических переменных (пола, возраста, массы тела), готовности пациента к сотрудничеству) [43].

Для оценки степени повреждения тонких нервных волокон предлагается использовать биопсию кожи и икроножного нерва. Биопсию последнего проводят для диагностики атипичных форм нейропатии, а также для оценки эффективности патогенетической терапии ДПН [44]. Биопсия кожи позволяет определить морфологические изменения, количественно отражающие состояние иннервации кожи мелкими нервными волокнами. Данная методика

имеет высокую чувствительность — изменения выявляются даже на стадии преддиабета, а также в случаях СД без признаков поражений нервной системы по данным электронейромиографии (ЭНМГ) и количественных методов оценки чувствительности [45].

Метод ЭНМГ достаточно распространен в клинической практике и является стандартным способом определения скорости проведения возбуждения по нервному волокну [46—48]. Исследователи наблюдают корреляцию нейрофизиологических показателей с клиническими проявлениями ДПН. Ряд авторов отмечают, что метод ЭНМГ подходит для объективной оценки функционального состояния периферического нерва и позволяет выявить первые признаки ДПН уже на субклинической стадии [49—51].

Метод лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР) позволяет визуализировать и оценить состояние нервных волокон. Как известно, нервные волокна роговицы (НВР) представлены немиелинизированными тонкими С-волокнами и миелинизированными Аδ-волокнами [52, 53]. Повреждение НВР при СД характеризуется нарушением метаболизма и соотношения коллагена, фибронектина и протеогликанов, а также факторов роста фибробластов и нервов [54]. При СД 1-го типа с помощью лазерной КМР можно визуализировать изменения НВР, при этом выявлено снижение чувствительности роговицы соответственно длительности СД и установлена обратная корреляция со степенью ДПН. При ДПН отмечено уменьшение толщины переднего эпителия и роговицы в целом. По некоторым данным, толщина роговицы уменьшается еще в начальной стадии ДПН и впоследствии не изменяется [55, 56].

В другом исследовании с помощью лазерной КМР и оригинального программного продукта были описаны изменения НВР у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, а также возрастные изменения структуры и хода НВР. Был проведен анализ извитости НВР, на основании которого авторы достоверно определили различия специально разработанных коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР у представителей разных клинических групп [57, 58].

Исследователи отмечают, что изменения НВР коррелируют с состоянием периферических нервов [59, 60]. Так, уменьшение количества нервных волокон по результатам электрофизиологических исследований и биопсии кожи достоверно коррелирует с уменьшением нервных волокон роговицы; исследователи наблюдали симметричные изменения в обоих глазах, исключение составили пациенты с тяжелой формой ДПН [61].

На сегодняшний день проблема ранней диагностики ДПН остается актуальной. Изучение изменений НВР и периферических нервов при ДПН представляет серьезный научный интерес, а возможности интерпретации и оценки данных КМР нуждаются в совершенствовании, анализе и обсуждении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*. 2013.
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy: technical review. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-1579. https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553
3. Abe H, Hoshi M. A statistical analysis of the neurological manifestations of Japanese diabetic patients. *Diabetic Microangiopathy*. 1983;3:143-152. https://doi.org/10.1159/000409018
4. Pirart Jю Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;1(3):168-188. https://doi.org/10.2337/diacare.1.3.168
5. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based studyю S Kumar, H A Ashe, L Parnell et al. *Diabetic Medicine*. 1994;11(5):480-484. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00310.x
6. Boulton AJM, VinikAL, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-996.
7. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2456-2465. https://doi.org/10.2337/dc12-1964
8. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors:the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-1384. https://doi.org/10.1007/s001250050586
9. 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. https://doi.org/ 10.2337/dc11-1108
10. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance:the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Medicine*. 2009;10(2):393-400. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
11. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes:the DIAD study:a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(15):1547. https://doi.org/10.1001/jama.2009.476
12. Ziegler D Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is Associated with Abdominal Obesity and Macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2007;31(3):464-469. https://doi.org/10.2337/dc07-1796
13. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy:mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8):473. https://doi.org/ 10.1007/s11910-014-0473-5
14. 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. https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
15. Herman WH, Aubert RE, EngelgauMMet al. Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. *Diabet Med*. 1998;15(12):1045-1051. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(1998120)15:12<1045::aid-dia696>3.3.co;2-c
16. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*. 1998;41(11):1263-1269. https://doi.org/10.1007/s001250051063

17. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-154. https://doi.org/ 10.1007/bf00400697
18. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(2):89-94. https://doi.org/10.1056/nejm199507133330203
19. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234. https://doi.org/ 10.1056/nejm199807233390404
20. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997;46(4):665-670. https://doi.org/10.2337/diabetes.46.4.665
21. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1162-1167. https://doi.org/ 10.2337/diacare.20.7.1162
22. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993;16(11):1446-52. https://doi.org/10.2337/diacare.16.11.1446
23. Cameron NA, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-1988. https://doi.org/10.1007/s001250100001
24. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Endoneurial localisation of microvasculardamage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1993;36(5):454-459. https://doi.org/10.1007/bf00402283
25. Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. Sural nerve oxygentension in diabetes. *Br Med J (J Clin ResEd)*. 1986;293(6554):1053-1054. https://doi.org/10.1136/bmj.293.6554.1053
26. Tesfaye S, Harris N, Jakubowski JJ, et al. Impaired blood flow and arteriovenous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluoroscein angiography. *Diabetologia*. 1993;36(12):1266-1274. https://doi.org/10.1007/bf00400804
27. Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. *Neurol Clin*. 2000;18(3):681-694. https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70218-8
28. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy — a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(6):408-433. https://doi.org/10.1002/1520-7560(200011/12)16:6<408::aid-dmrr158>3.0.co;2-r
29. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000;43(8):957-973. https://doi.org/10.1007/s001250051477
30. Zochodne D. Diabetic polyneuropathy:an update. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(5):527-533. https://doi.org/10.1097/wco.0b013e32830b84cb
31. Russel JW, Sullivan KA, Windebank AJ, Hermann DN, Feldmann EL. Neurons undergo apoptosis in animal andmcell culture models of diabetes. *Neurobiol. Dis*.1999;6:347-363. https://doi.org/10.1006/nbdi.1999.0254
32. Russel JW et al. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB*. 2002;16:1738-1748. https://doi.org/10.1096/fj.01-1027com
33. Schmeichel AM, Schmelzer JD, and Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2003;52:165-171. https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.165
34. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;424(6865):813-820. https://doi.org/10.1038/414813a
35. Ryle C, Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics. *J Neurol Sci*. 1995;129(1):62-68. https://doi.org/10.1016/0022-510x(94)00251-i
36. Tavee J, Zhov L. Small fiber neuropathy:A burning problem. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76(5):297-305. https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.08070
37. Herman WH, Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1480-1481. https://doi.org/ 10.2337/diacare.28.6.1480
38. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 1988;11(7):592-597. https://doi.org/ 10.2337/diacare.11.7.592
39. Feng Y1, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg*. 2011;53(1):220-226.e5 https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.100
40. Paisley AN, Abbott CA, Van Schie CHMand Boulton AJM. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med*. 2002;19:400-405. https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00706.x
41. Casellini CM, Vinik AI. Clinical Manifestations and Current Treatment Options for Diabetic Neuropathies. *Endocr Pract*. 2007;13(5):550-566. https://doi.org/10.4158/ep.13.5.550
42. Ziegler D. Diagnosis and management of diabetic peripheal neuropathy. *Diabet Med*. 1996;13(1):S34-38.
43. Rolke R, Magerl W, Andrews Campbell K, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing:a comprehensive proto-col for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006;10:77-88. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.003
44. Said G. Diabetic Neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-340. https://doi.org/10.1038/ncpneuro0504
45. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic Neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):947-999. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.009
46. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27:1458-1486. https://doi.org/ 10.2337/diacare.27.6.1458
47. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC Diabetic Neuropathies:a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-962. https://doi.org/ 10.2337/diacare.28.4.956
48. Caselli A. Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):927-932. https://doi.org/ 10.1136/jnnp.2005.069609
49. Bril V. Role of Electrophysiological Studies in Diabetic Neuropathy. *Can J of Neurol Sciences*. 1994;21(S4):S8-S12. https://doi.org/10.1017/s0317167100040683
50. Abraham RR, Abraham RM, Wynn V. Autonomic and electrophysiological studies studies in patients with signs or symptoms of diabetic neuropathy. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol*. 1986;63(3):223-230. https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90088-x
51. Ward JD, Fisher DJ, Barnes CG et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet*. 1971;1:428-431. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)92415-9
52. Müller L, Pels L, de Wolf A, Vrensen G, Kliffen M. Ultrastructure of human corneal nerves. *Vision Research*. 1995;35:S135. https://doi.org/ 10.1016/0042-6989(95)90300-3
53. Tavakoli M, Hossain P, Malik R. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clinical Ophtalmology*. 2008;2(2):435-445. https://doi.org/10.2147/opth.s1490
54. Uenda S, Del Cerro M, James V Aquavella. The Innervation in the Human Cornea. A Correlative Light and Electron Microscopic Study. *The Cornea*. 1987;6(1):75. https://doi.org/10.1097/00003226-198706010-00093
55. Rosenberg Maria E, Tervo Timi MT, Immonen IJ, Müller LJ, Grönhagen—Riska C, Vesaluoma Minna H. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(6):865. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00839-4
56. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:288-294. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71169-9
57. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(4):5-11. [Avetisov SE, Novikov IA, Makhotin SS, Surnina ZV. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(4):5-11. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/oftalma201513145-11
58. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника*. 2015;49(3):23-25.[Avetisov SE, Novikov IA, Makhotin SS, Surnina ZV. Calculation of Anisotropy and Symmetry Coefficients of Corneal Nerve Orientation Based on Automated Recognition of Digital Confocal Images. *Meditsinskaya tekhnika*. 2015;49(3):23-25. (In Russ.)]. https://doi.org/10.1007/s10527-015-9519-5
59. Ahmed A, Bril V,Orszag A, et al. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes:a concurrent validity study. *Diabetes Care*. 2012;35:821-828. https://doi.org/10.2337/dc11-1396
60. Perkins BA, Ngo M, Bril V. Symmetry of nerve conduction studies in different stages of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;25:212-217. https://doi.org/10.1002/mus.10044.abs
61. Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, et al. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36:3646-3651. https://doi.org/10.2337/dc13-0193

Поступила 01.03.2017