

## «Точка невозврата» при диабетических нейропатиях: опасное заблуждение

© Л.Р. АХМАДЕЕВА<sup>1</sup>, Л.Т. АХМЕДЖАНОВА<sup>2</sup>, А.Н. БАРИНОВ<sup>2</sup>, В.В. БУРДАКОВ<sup>3</sup>, Е.А. ГУРЬЯНОВА<sup>4</sup>, С.В. КОПИШИНСКАЯ<sup>5</sup>, К.А. МАХИНОВ<sup>2</sup>, Е.В. ПАРХОМЕНКО<sup>6</sup>, Д.А. СЕРГИЕНКО<sup>2</sup>, И.А. СТРОКОВ<sup>2</sup>, В.Г. ЧЕРКАСОВА<sup>7</sup>, Т.А. ШЕРБОНОСОВА<sup>8</sup>, Э.З. ЯКУПОВ<sup>9</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», Хабаровск, Россия;

<sup>9</sup>ГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань, Россия

### Резюме

Полинейропатии у больных сахарным диабетом проявляются поражением периферической сенсомоторной и вегетативной нервной системы. Различная степень тяжести поражения сенсомоторных и вегетативных волокон при типичных и атипичных формах диабетических полинейропатий (ДПН) требует дифференцированного подхода к терапии, но не отказа от ее проведения. В междисциплинарном консенсусе ведущих специалистов по ДПН из разных регионов РФ обсуждаются современные методы диагностики и оценки степени тяжести ДПН, определяющие алгоритм лечения больных.

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, габапентиноиды, антидепрессанты, тиоктовая кислота, бенфотиамин, нейротропная терапия, пентасинергия, нейропластичность, «точка невозврата», терапевтический нигилизм, социопластичность, междисциплинарный консенсус по диабетической полинейропатии.

### Сведения об авторах:

Ахмадеева Лейла Ринатовна — e-mail: la@ufaneuro.org; <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>

Ахмеджанова Луиза Талгатовна — <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Баринов Алексей Николаевич — e-mail: mmom-mc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

Бурдаков Владимир Владимирович — <https://orcid.org/0000-0003-1348-5345>

Гурьянова Евгения Аркадьевна — <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>

Копишинская Светлана Васильевна — <https://orcid.org/0000-0003-0926-7724>

Махинов Константин Алексеевич — <https://orcid.org/0000-0002-2140-0033>

Пархоменко Екатерина Васильевна — <https://orcid.org/0000-0003-0489-9845>

Сергиенко Денис Александрович — <https://orcid.org/0000-0003-4785-3468>

Строков Игорь Алексеевич — <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>

Черкасова Вера Георгиевна — <https://orcid.org/0000-0002-7372-6457>

Шербонослова Татьяна Анатольевна — <https://orcid.org/0000-0001-7030-5932>

Якупов Эдуард Закирьянович — <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>

### Как цитировать:

Ахмадеева Л.Р., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Бурдаков В.В., Гурьянова Е.А., Копишинская С.В., Махинов К.А., Пархоменко Е.В., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Черкасова В.Г., Шербонослова Т.А., Якупов Э.З. «Точка невозврата» при диабетических нейропатиях: опасное заблуждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):98-107. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908198>

## «Point of no return» in diabetic neuropathies: a dangerous delusion

© L.R. AKHMADEEVA<sup>1</sup>, L.T. AKHMEDZANOVA<sup>2</sup>, A.N. BARINOV<sup>2</sup>, V.V. BURDAKOV<sup>3</sup>, E.A. GURYANOVA<sup>4</sup>, S.V. KOPISHINSKAYA<sup>5</sup>, K.A. MAKHINOV<sup>2</sup>, E.V. PARKHOMENKO<sup>6</sup>, D.A. SERGIENKO<sup>2</sup>, I.A. STROKOV<sup>2</sup>, V.G. CHERKASOVA<sup>7</sup>, T.A. SHCHERBONOSOVA<sup>8</sup>, E.Z. YAKUPOV<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow Medical State University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Автор для корреспонденции: Ахмадеева Лейла Ринатовна — e-mail: la@ufaneuro.org

Corresponding author: Akhmadeeva L.R. — e-mail: la@ufaneuro.org

- <sup>3</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;  
<sup>4</sup>Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;  
<sup>5</sup>Privolzhskiy Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia;  
<sup>6</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia;  
<sup>7</sup>Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;  
<sup>8</sup>Postgraduate Institute for Healthcare Specialists, Khabarovsk, Russia;  
<sup>9</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

Polyneuropathy in patients with diabetes mellitus is manifested by a lesion of peripheral sensory, motor and autonomic nervous system. Different severity of damage of sensory, motor and autonomic fibers in typical and atypical forms of diabetic polyneuropathy, requires a differentiated approach to therapy, but not the rejection of its implementation. In an interdisciplinary consensus, consultations are held with physicians from different regions of the Russian Federation, and modern methods of diagnosing and assessing the severity of diabetic polyneuropathies, which determine the algorithm for treating patients, are discussed.

**Keywords:** *diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, gabapentinoids, antidepressants, thioctic acid, benfotiamine, neurotropic therapy, pentasiner, neuroplasticity, point of no return, therapeutic nihilism, socioplasticity, interdisciplinary consensus on DPN.*

### Information about the authors:

- Akhmadeeva L.R. — <https://orcid.org/0000-0002-1177-6424>  
 Akhmedzanova L.T. — <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>.  
 Barinov A.N. — e-mail: [mmom-mc@mail.ru](mailto:mmom-mc@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>  
 Burdakov V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1348-5345>  
 Guryanova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>.  
 Kopishinskaya S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0926-7724>.  
 Makhinov K.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2140-0033>  
 Parkhomenko E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0489-9845>  
 Sergienko D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4785-3468>.  
 Stokov I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>  
 Cherkasova V.G. — <https://orcid.org/0000-0002-7372-6457>  
 Shcherbonosova T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7030-5932>  
 Yakupov E.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-2965-1424>

### To cite this article:

Akhmadeeva LR, Akhmedzanova LT, Barinov AN, Burdakov VV, Guryanova EA, Kopishinskaya SV, Makhinov KA, Parkhomenko EV, Sergienko DA, Stokov IA, Cherkasova VG, Shcherbonosova TA, Yakupov EZ. «Point of no return» in diabetic neuropathies: a dangerous delusion. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8):98-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908198>

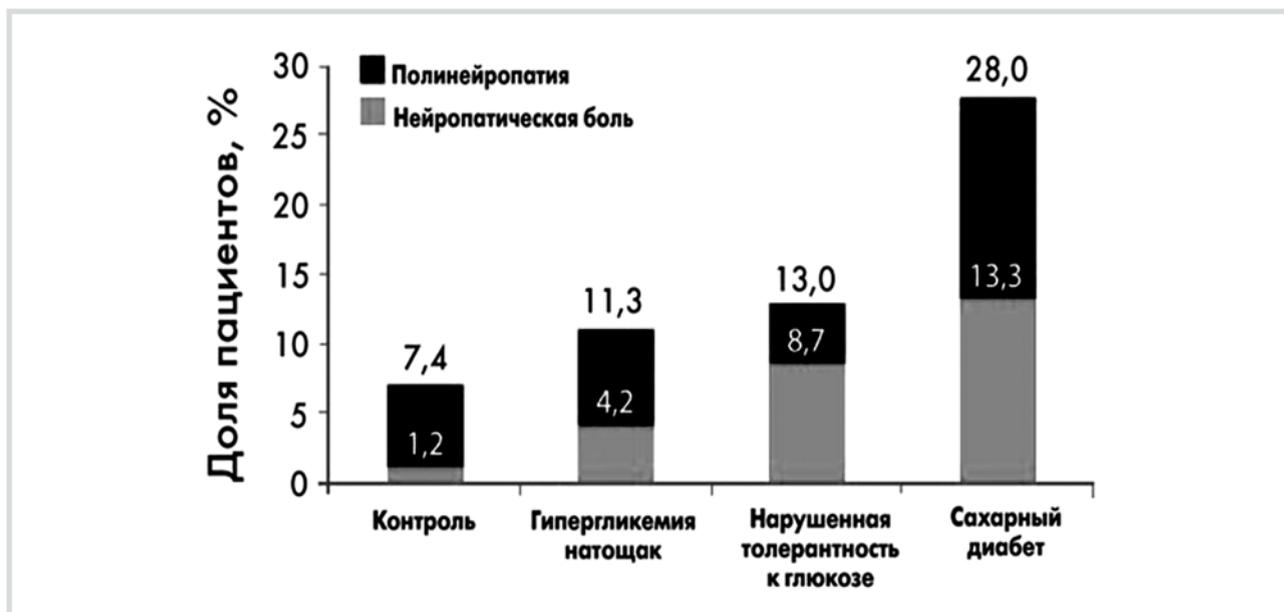
Диабетическая полинейропатия (ДПН) — заболевание, характеризующееся наличием симптомов и признаков нарушения функции сенсорных, моторных и вегетативных периферических нервов у людей, страдающих сахарным диабетом (СД), в дистальных отделах конечностей при исключении других причин полинейропатии. Дистальная симметричная сенсомоторная ДПН является самым частым осложнением СД и в зависимости от выраженности симптомов может существенно снижать качество жизни пациентов, а при поражении вегетативных волокон — сокращать продолжительность жизни. Частота ДПН варьирует в широких пределах, что связано с различием методов диагностики этого заболевания и генетической гетерогенностью исследуемых популяций. В среднем ДПН развивается через 5 лет после начала заболевания СД 1-го типа и может присутствовать у 10—15% впервые диагностированных пациентов с СД 2-го типа. Частота ДПН среди пациентов с СД 1-го типа составляет как минимум 20% через 20 лет после постановки диагноза, а среди пациентов с СД 2-го типа — около 50% через 10 лет после постановки диагноза [1]. Болевые и безболевые полинейропатии могут развиваться уже на стадии метаболического синдрома (**см. рисунок**). Поражение периферической нервной системы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе выявляется в 11% случаев [2], и наоборот, у пациентов с «идио-

патической полинейропатией» нарушение толерантности к глюкозе имеет место в 25—62% случаев [3]. Поражение вегетативной нервной системы отмечено у 20% общей популяции больных СД, возрастая до 60% у пациентов со стажем СД более 15 лет. Это осложнение СД ассоциируется с многократным повышением риска сердечно-сосудистой смертности [1, 4]

ДПН включает в себя достаточно гетерогенные варианты полинейропатий, различные по клиническим проявлениям, течению и патогенезу [5].

Генерализованные ДПН можно классифицировать следующим образом:

- А. Дистальные симметричные сенсомоторные ДПН:  
 — с преимущественным поражением тонких нервных волокон;  
 — с преимущественным поражением толстых нервных волокон;  
 — смешанные полинейропатии (с поражением тонких и толстых нервных волокон).
- Б. Автономные (вегетативные) нейропатии:  
 — кардиоваскулярная;  
 — гастроинтестинальная;  
 — урогенитальная;  
 — нарушение потоотделения;  
 — зрачковые нарушения.



Распространенность болевых и безболевых полинейропатий в общей популяции, при метаболическом синдроме и у больных СД (исследование MONICA/KORA S2 и S3) [2].

The prevalence of pain and painless polyneuropathy in the general population, in the metabolic syndrome and in patients with diabetes mellitus (MONICA/KORA S2 and S3 study) [2].

**Генерализованные формы ДПН.** Наиболее частым вариантом ДПН, составляющим около 75% всех ДПН, является дистальная симметричная сенсорно-моторная ДПН. В зависимости от типа пораженных нервных волокон клинические симптомы могут существенно варьировать.

У больных ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон наблюдаются чувствительные нарушения в дистальных отделах конечностей, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. В отдельных случаях может отмечаться слабость в мышцах-разгибателях стоп, однако в целом мышечная слабость является нехарактерным симптомом для генерализованной дистальной ДПН. Патологический процесс при ДПН зависит от длины нервного волокна, поэтому дебют симптомов при ДПН вначале наблюдается в стопах, постепенно распространяясь в голени, и только потом в патологический процесс вовлекаются кисти рук. Аутоиммунные нейропатии не зависят от длины нервного волокна.

**До развития сенсорных изменений в руках (симптом перчаток) у человека существует «резерв» — разница между длиной рук и ног.**

Диагностика ДПН основана на анализе:

- 1) субъективных проявлений (жалобы больных);
- 2) клинических нарушений (симптомы);
- 3) данных инструментальных методов диагностики.

Субъективными признаками ДПН являются боли, онемение, парестезии, жжение, преимущественно в нижних отделах конечностей. В связи с поражением при ДПН в первую очередь тонких волокон доминирующим симптомом в клинической картине являются боли различного характера. Для измерения интенсивности боли у взрослых наиболее удобным инструментом является визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

При ДПН пациенты описывают «режущие», «прокалывающие» боли в ногах, а также боли распирающего или

ноющего характера. Как правило, боли усиливаются в ночное время и могут сопровождаться жжением и онемением в стопах, покалыванием в голени и стопах, ощущением «отсиженной» ноги. Болевая ДПН наблюдается не менее чем у 25% пациентов с ДПН. Для количественной характеристики симптомов ДПН и контроля их динамики на фоне лечения применяются различные шкалы, основанные на субъективных признаках и клинических проявлениях болезни. Наибольшее распространение в клинических исследованиях и повседневной практике получила шкала общей оценки симптомов (Total Symptom Score — TSS), предложенная D. Ziegler и соавт. [6] (табл. 1).

Основными симптомами, субъективно отражающими наличие ДПН, которые подсчитываются в шкале общей оценки симптомов (TSS), являются:

- 1) стреляющая (по типу прострелов или прохождения электрического тока) боль;
- 2) жжение (чувство «жара», как будто «печет» или «горит», желание «остудить» кожу);
- 3) онемение (в том числе чувство «одеревенения», «отсиженности» и т.п.);
- 4) парестезии («покалывание», чувство ползания «мурашек» и других насекомых на коже или под кожей, «пузырьков газировки» и т.п.).

Больные должны быть тщательно опрошены врачом относительно интенсивности и частоты возникновения этих субъективных признаков ДПН. Предложено каждый симптом оценивать по интенсивности и частоте. Интенсивность каждого симптома подразделяется по шкале TSS на 4 степени: 1) отсутствие симптома, 2) слабая, 3) средняя и 4) сильная выраженность. Частота симптома представлена в виде: 1) редкого, 2) частого и 3) постоянного наличия. Сочетание различной интенсивности и частоты каждого симптома имеет определенное значение, которое представлено в шкале TSS показателями от 0 до 3,66 балла. Каждый

Таблица 1. Шкала TSS

Table 1. TSS (Total Symptom Score) scale

Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

из 4 симптомов оценивается по шкале TSS, затем баллы, полученные по каждому отдельному симптому, суммируются. Таким образом, общая оценка по TSS может иметь значения от 0 до 14,64 балла.

Необходимо отметить, что иногда пациенты неправильно трактуют свои ощущения, описывая жжение, онемение или парестезии как «боль». Необходимо разъяснять больному, что имеется в виду под понятиями «онемение» и «парестезии», чтобы получить правильную оценку по TSS. Подсчет баллов по шкале TSS производится с учетом тех симптомов, которые наблюдаются у больного в течение последних 24 ч. Важным преимуществом шкалы TSS является возможность получить количественную оценку выраженности ДПН. Простота теста позволяет использовать шкалу без существенных затрат времени любому врачу, так как неврологического осмотра не требуется. Однако тот факт, что шкала построена на субъективных жалобах, является ее определенным недостатком, для уточнения состояния периферической сенсомоторной и вегетативной нервной системы у больных требуется объективизация путем клинического осмотра.

Клинический осмотр больного с подозрением на ДПН для объективизации поражения периферической нервной системы включает в себя выявление:

- а) расстройств в чувствительной сфере;
- б) изменений рефлексов и степени выраженности мышечной слабости;
- в) вегетативных нарушений.

Для объективной оценки сенсомоторной дефицитарной симптоматики при ДПН используется шкала, основанная на неврологических симптомах, выявленных врачом, NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in Lower Limbs — счет невропатических нарушений в нижних конечностях), прежнее название — Neuropathy Disability Score (NDS). Шкала NIS-LL (табл. 2) применяется для количественной оценки симптоматики при периферических нейропатиях [7]. Пункты шкалы касаются мышечной слабости, изменения рефлексов и нарушений чувствительности, при этом используются определенные баллы для оценки симптомов.

Мышечную силу оценивают следующим образом: 0 — норма, 1 — снижение на 25%, 2 — снижение на 50%, 3 — снижение на 75% (3,25 — движение с развитием усилия, 3,5 — движение без развития усилия, 3,75 — сокращения мышц без движения), 4 — паралич. Рефлексы оцениваются как: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше снижение ахиллова рефлекса оценивается как 0, отсутствие ахиллова рефлекса — 1 балл.

Определение порога тактильной, болевой и вибрационной чувствительности проводят в стандартных местах: дорсальная поверхность у основания ногтевого ложа терминальной фаланги указательного (рука) и большого (но-

га) пальцев. Оценка мышечно-суставного чувства — на терминальной фаланге указательного (рука) и большого (нога) пальцев. Чувствительность градуируется следующим образом: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

Шкалы TSS и NIS-LL широко используются при первичном осмотре пациентов, а также для оценки динамики ДПН на фоне лечения. Самым частым клиническим признаком ДПН являются нарушения чувствительности, которые варьируют от легкого онемения пальцев ног до глубокой анестезии с нейропатическими язвами и артропатией. Расстройства чувствительности, как правило, представлены в виде «перчаток» и «носок». При преимущественном нарушении функции толстых волокон снижается вибрационная и проприоцептивная чувствительность. При поражении тонких волокон отмечается нарушение болевой и температурной чувствительности, а также вегетативной функции. Поражение тонких волокон, проводящих температурную чувствительность, опережает вовлечение в патологический процесс толстых волокон: можно выявить изолированное нарушение температурной чувствительности (поражение тонких волокон) без нарушения вибрационной, но нарушение вибрационной чувствительности (поражение толстых волокон) при ДПН почти всегда сопровождается снижением порога температурной чувствительности.

Двигательные нарушения чаще представлены снижением или отсутствием рефлексов в ногах, в первую очередь ахилловых, что служит одним из основных показателей наличия ДПН. Слабость в дистальных отделах ног (обычно в разгибателях стопы) и атрофия мышц стопы наблюдаются редко и свидетельствуют о тяжелой стадии ДПН. Для генерализованной ДПН не характерны следующие симптомы:

- 1) выраженная мышечная слабость, генерализованная арефлексия, слабость дыхательной мускулатуры, поражение черепных нервов;
- 2) выраженная асимметрия чувствительных и двигательных нарушений;
- 3) острое начало и быстрое прогрессирование неврологических расстройств;
- 4) преобладание неврологических симптомов в верхних конечностях;
- 5) преобладание в клинической картине сенситивной атаксии при относительно сохранной функции проводников болевой и температурной чувствительности.

Если подобные симптомы наблюдаются у пациента с СД и исключены другие причины поражения периферических нервов (табл. 3), то следует диагностировать атипичную форму ДПН или заболевание нервной системы другой этиологии.

Выраженная демиелинизация по данным ЭНМГ-исследования является серьезным поводом для проведения дополнительных исследований с целью выявления недиа-

Таблица 2. Шкала NIS-LL [7]

Table 2. NIS-LL (Neuropathy Impairment Score for Lower Limbs) scale

Показатель		Правая сторона	Левая сторона	Сумма
Мышечная сила	1. Сгибание бедра			
	2. Разгибание бедра			
	3. Сгибание в коленном суставе			
	4. Разгибание в коленном суставе			
	5. Сгибание голеностопного сустава			
	6. Разгибание голеностопного сустава			
	7. Сгибание пальцев стопы			
	8. Разгибание пальцев стопы			
Сухожильные рефлексы	9. Коленный			
	10. Ахиллов			
Чувствительность: большой палец ноги (концевая фаланга)	11. Тактильная чувствительность			
	12. Болевая чувствительность			
	13. Вибрационная чувствительность			
	14. Мышечно-суставное чувство			
Общая оценка				

Таблица 3. Атипичные симптомы ДПН: дифференциальный диагноз и дополнительные методы исследования

Table 3. Atypical symptoms of DPN: differential diagnosis and additional methods of investigation

Клинические паттерны	Возможный диагноз	Необходимые обследования
Острое начало (1—4 нед)	ОВДП, ХВДП с острым началом, ПНП при порфирии, ПНП при васкулитах	ЭНМГ, исследование СМЖ, анализ крови и мочи на порфирию, анализы крови для исключения васкулитов
Подострое начало (4—12 нед)	ХВДП	ЭНМГ, исследование СМЖ
Асимметричное распределение симптомов	ПНП при васкулитах, атипичная форма ХВДП, тоннельные нейропатии	ЭНМГ, ультразвуковое исследование нервов, исследование СМЖ, анализы крови для исключения васкулитов
Преобладание двигательных нарушений	ХВДП, парапротеинемические ПНП	ЭНМГ, исследование СМЖ, иммуноэлектрофорез сыворотки крови и мочи, КТ
Преобладание поражения толстых нервных волокон над тонкими	ХВДП, парапротеинемические ПНП, $V_{12}$ -дефицитная ПНП	ЭНМГ, исследование СМЖ, иммуноэлектрофарез сыворотки крови и мочи, определение уровня витамина $V_{12}$ в крови
Преобладание поражения тонких нервных волокон над толстыми	Нарушение толерантности к глюкозе, гипотиреоз, ВИЧ, гепатит С, целиакия, саркоидоз, синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, паранеопластический синдром, моноклональная гаммапатия, болезнь Фабри, семейный амилоидоз, хронический алкоголизм	Количественное сенсорное тестирование, биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы

*Примечание.* ПНП — полинейропатия, ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, ЭНМГ — электронейромиография, СМЖ — спинно-мозговая жидкость.

*Note.* AIDP — acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, ENMG — electro-neuromyography, CSF — cerebrospinal fluid.

бетических полинейропатий. Правильная и своевременная постановка диагноза позволит провести эффективное патогенетическое лечение сопутствующих курабельных нейропатий.

На протяжении нескольких десятилетий основным инструментальным методом диагностики ДПН является ЭНМГ-исследование как объективный, чувствительный, воспроизводимый и стандартизированный метод. При ДПН необходимо исследовать двигательные и чувствительные волокна на руках и ногах (например, икроножный, малоберцовый и большеберцовый нервы на ногах и срединный нерв на руках). При симметричной ДПН достаточно исследова-

ния нервов с одной стороны. Наиболее ранним ЭНМГ-признаком ДПН является аксональное поражение икроножного нерва с последующим снижением скорости проведения возбуждения (СПВ) по мере прогрессирования полинейропатии. При ЭНМГ-исследовании тоннельных нейропатий выявляются признаки локального поражения нервов в виде увеличения дистальной (резидуальной) латенции или локального снижения СПВ. При ультразвуковом исследовании выявляются увеличение площади поперечного сечения и нарушение кабельного строения нерва как в местах типичных для компрессии, так и в других местах, даже при отсутствии клинических симптомов. Полученные резуль-

таты подтверждают наличие морфологических изменений в периферических нервах у пациентов с СД, что делает их чувствительными к компрессии [8].

В качестве недостатка ЭНМГ-исследования можно рассматривать способность оценивать функцию только толстых миелинизированных нервных волокон (А $\alpha$ - и А $\beta$ -типы). В случае наличия у пациента ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон показатели ЭНМГ будут в пределах нормальных значений. В таких случаях следует использовать методики, разработанные специально для диагностики нейропатии тонких нервных волокон. К ним относятся количественное сенсорное тестирование (КСТ), биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы.

Метод КСТ основан на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (А $\delta$ -волокна) чувствительности, а также тепловой и холодовой боли (С-волокна). Данный метод исследования является чувствительным, неинвазивным, позволяющим получить информацию о функции тонких и толстых нервных волокон; но в то же время нестандартизированным, зависящим от внимания и настроения пациента, его готовности к сотрудничеству, антропометрических данных и отличается вариабельностью результатов.

При биопсии кожи исследуется участок диаметром 3 мм на латеральной части голени ближе к дистальному отделу и проводится оценка плотности внутриэпидермальных нервных волокон (ПВЭНВ). У пациентов с ДПН отмечается достоверное снижение ПВЭНВ, причем на ранних стадиях болевой формы ДПН с преимущественным поражением тонких волокон показатели ниже по сравнению с безболевым формой, что свидетельствует о большем вовлечении тонких нервных волокон при болевой форме ДПН. Биопсия кожи имеет уровень доказательности А в диагностике нейропатии тонких нервных волокон. Однако данный метод является инвазивным и в России используется преимущественно в научных работах, а не в рутинной практике невролога. Также перспективным методом диагностики нейропатии тонких нервных волокон представляется конфокальная микроскопия роговицы (КМР), которая является быстрой и неинвазивной методикой и имеет довольно высокую чувствительность. При этой методике оценивают длину и плотность нервных волокон роговицы, которые у пациентов с ДПН достоверно ниже в сравнении со здоровой популяцией. К сожалению, КМР недостаточно внедрена в рутинную работу поликлиник и больниц, что ограничивает широкое применение этого метода для диагностики и определения тяжести ДПН. Вместе с тем сопоставление данных КМР, тестирования по клиническим шкалам неврологического дефицита и показателей ЭМГ-обследования свидетельствует об определенном параллелизме результатов [8, 9].

В большинстве случаев поражение тонких нервных волокон сочетается с поражением вегетативных волокон. При автономной ДПН могут поражаться любые органы и системы: сердечно-сосудистая, гастроинтестинальная, мочеполая. Самым частым и серьезным проявлением автономной ДПН является кардиальная автономная нейропатия (КАН). Проявлениями КАН являются тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, ангидроз, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмии, внезапная остановка сердца во время оперативного вмешательства, синдром апноэ во сне. Следует отме-

тить, что КАН может длительное время протекать бессимптомно, но при этом увеличивать риск внезапной смерти, развития инфарктов и инсультов у пациентов с СД [4]. КАН можно назвать «тихим убийцей» пациента с СД. Поэтому так важно регулярно проводить скрининговые оценки частоты сердечных сокращений, артериального давления, тесты Эвинга с целью своевременной диагностики и лечения КАН, тем более что использование пульсоксиметрии значительно упрощает проведение исследования дыхательной вариабельности сердечного ритма, пробы Вальсальвы и ортостатической пробы 30:15 [10].

Применение оценочных шкал при первичном осмотре и анализ изменений показателей шкал во времени могут использоваться не только для диагностики ДПН, но и для объективизации динамики симптомов и неврологических дефицитарных нарушений на фоне лечения. Необходимо обнаруживать и всесторонне характеризовать ДПН как можно точнее, используя при этом простые доступные методы. Однако точно определить тяжесть ДПН без применения стандартных общепризнанных тестов с оценкой адекватных характеристик ДПН и подсчета выраженности ДПН по различным шкалам невозможно.

Существует несколько причин, по которым выявление и количественная оценка ДПН имеют большое значение в клинической практике:

1. Информированность и оценка симптомов ДПН с помощью различных шкал позволяет как врачам, так и пациентам контролировать течение заболевания. В связи с тем что в РФ широко применяются программы по обучению больных жизни с СД, необходимо знакомить пациентов с симптомами и методами объективного тестирования чувствительности в стопах, так как это может помочь принятию своевременных терапевтических мер.

2. Эффективность медикаментозного лечения в первую очередь зависит от своевременного назначения. Наиболее эффективным является лечение, проводимое на начальных стадиях развития ДПН, поэтому раннее выявление заболевания и назначение терапии снижают затраты на лечение, однако наличие у пациента тяжелой стадии ДПН не должно являться поводом для терапевтического нигилизма. Назначение патогенетической нейротропной терапии таким больным не только улучшает качество жизни, но и снижает смертность.

3. Объективная оценка тяжести ДПН позволяет подобрать адекватную симптоматическую и патогенетическую терапию. Следует также иметь в виду, что появление симптомов ДПН может свидетельствовать о декомпенсации СД и служить основанием для изменения тактики сахароснижающей терапии: зуд может быть связан с гипергликемией, а крампи — с гипогликемией.

4. Количественное тестирование симптомов ДПН с помощью различных шкал может быть с успехом применено для экспертной оценки степеней тяжести ДПН, в том числе и для оценки эффективности проводимой терапии.

### Лечение ДПН

Существует весьма спорное, на наш взгляд, мнение о существовании так называемой точки невозврата при ДПН, которая при отсутствии контроля гликемии и адекватной патогенетической терапии представляет собой неуклонно прогрессирующий процесс [11]. Ряд авторов считают, что рано или поздно пациент проходит «точку невозврата» в развитии ДПН, за которой органические изменения на-

**Таблица 4.** Назначение симптоматической и патогенетической терапии ДПН в зависимости от степени тяжести (на примере препаратов компании «Верваг»)**Table 4.** Symptomatic and disease-modifying therapy for diabetic neuropathy, depending on the severity (as an example, WÖRWAG Pharma products)

Степень тяжести	Мильгамма Мильгамма композитум	Тиогамма	Габагамма
Минимальные проявления TSS 0—2 балла ВАШ 0—30 мм	По 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 нед	По 1 таблетке 600 мг 1 раз в день в течение 2 мес	
Средневыраженные проявления TSS 2—4 балла ВАШ 40—50 мм NIS 1—6 баллов	Мильгамма: внутримышечно по 1 ампуле 10 дней. Мильгамма композитум: по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 нед	Флаконы 2—3 нед 600 мг/сут. По 1 таблетке 1 раз в день 2 мес	Титровать с 300 мг в день в зависимости от динамики снижения болевого синдрома
Выраженная болевая форма TSS 4—6 баллов ВАШ 60—100 мм NIS-LL 1—12 баллов	Мильгамма: внутримышечно по 1 ампуле 10 дней. Мильгамма композитум: по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес	Флаконы 3—4 нед 600 мг/сут. По 1 таблетке 1 раз в день 2 мес	400 мг для удобства индивидуального подбора дозировок
Поздняя стадия Безболевая форма TSS 0—3,66 балла ВАШ 0 мм NIS-LL 6—12 баллов	Мильгамма: внутримышечно по 1 ампуле 10 дней 2 раза в год. Мильгамма композитум: по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 мес 2 раза в год	Флаконы 4—8 нед 600 мг/сут. По 1 таблетке 1 раз в день постоянно	

столько велики, что патогенетическое лечение не имеет смысла, и рассматривают его как «нецелевое» назначение нейротропных препаратов, например при тяжелом сенсорном дефиците или острой болевой нейропатии Элленберга. Приверженцы теории «точки невозврата» считают нецелесообразным патогенетическую терапию ДПН в отделениях гнойной хирургии или в дневных стационарах при лечении больных с синдромом диабетической стопы, у которых они считают полинейропатию «некурабельной».

Данная точка зрения, на наш взгляд, является несостоятельной — ведь даже при необратимом повреждении периферических нервов на одной стопе, например при гангрене, остаются обратимыми изменения периферических нервов в других конечностях, а также в автономной нервной системе. Концепция «точки невозврата» может рассматриваться как противоречащая принципам гуманности, так как лишает больного надежды и лечения. Также аргументом против терапевтического нигилизма тяжелых стадий ДПН является экономическое обоснование необходимости патогенетического лечения пациентов с КАН — это предотвращает тяжелую инвалидизацию больных вследствие сердечно-сосудистых осложнений и уменьшает затраты на уход и реабилитацию больных после инфарктов и острых нарушений мозгового кровообращения. Поэтому нейротропное лечение ДПН, на наш взгляд, необходимо проводить на любой стадии процесса, а особенно интенсивно и парентерально — у тяжелых больных и в отделениях гнойной хирургии (табл. 4).

Лечение ДПН включает в себя помимо контроля гликемии коррекцию модифицируемых факторов риска (отказ от курения, коррекция избыточной массы тела и гиподинамией лечебной ходьбой и кинезиотерапией), применение нейротропных препаратов для стимуляции репаративных процессов в периферических нервах, а также симптоматическую терапию болевого синдрома и вегетативных нарушений [12].

Как показали проспективные исследования, компенсация нарушений углеводного обмена у пациентов с СД имеет первоочередное значение, замедляя развитие всех осложнений диабета, включая нейропатию, а также снижает резистентность к фармакотерапии, вызванную неферментативным гликированием белков-рецепторов с изменением их третичной пространственной конфигурации и способности связываться с активным центром действующего вещества препарата. В то же время, по результатам исследований, оптимизация контроля уровня глюкозы в крови позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование ДПН только при СД 1-го типа, но не при СД 2-го типа.

Лечение ДПН должно включать в себя применение препаратов, блокирующих основные пути повреждения периферических нервов и стимулирующих регенеративные нейропластические процессы. Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, приводящих к ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликозилирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов — молекул, обладающих повышенной реактивной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и, как следствие, развитие нейропатии. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона и др.) у пациентов с ДПН снижена. Для преодоления окислительного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов. Первое место среди антиоксидантов и препаратов, используемых для патогенетического лечения ДПН, занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, эффективность которой была доказана в нескольких контролируемых клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II),

объединенных в одном метаанализе [6, 13, 14]. Улучшение у больных с ДПН при назначении тиоктовой кислоты было отмечено в отношении как позитивной нейропатической симптоматики (боль, жжение, онемение и парестезии) согласно шкале TSS, так и негативной симптоматики (снижение чувствительности, рефлексов на ногах и силы мышц стоп), а также данных ЭНМГ-исследования. При средневыраженных и тяжелых формах ДПН в начале лечения оптимальным считается внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты. Тиогаμμα применяется в дозе 600 мг в виде готового раствора объемом 50 мл в течение 15 дней с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток 1 раз в день (утром) за 30—40 мин до еды в течение 2—12 мес в зависимости от исходной степени тяжести ДПН. При легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS 0—2 балла, NIS-LL=0) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ не более 30 мм) возможно лечение таблетированными препаратами тиоктовой кислоты и нейротропными комплексами витаминов группы В без парентерального введения (см. табл. 4).

Применение нейротропных (способствующих регенерации нерва) комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует нейропластичность и снижает выраженность болевого синдрома. Фармакологическое и нейробиологическое взаимодействие пяти активных компонентов нейротропного комплекса Мильгамма (тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг, калия гексацианоферрат) получило название «пентасинергия» [12]:

1) усиление опиоидной, норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности;

2) повышение активности глутаматдекарбоксилазы — увеличение синтеза ГАМК из глутамата;

3) уменьшение нейрогенного воспаления, восстановление структуры и функции нервов;

4) трансметилирование гомоцистеина в метионин, восстановление сфингозина и фосфатидилхолина мембран нервов;

5) пролонгирование индуцированного нестероидными противовоспалительными препаратами блокирования синтеза медиаторов воспаления.

Одновременное применение тиамина ( $V_1$ ), пиридоксина ( $V_6$ ) и цианокобаламина ( $V_{12}$ ) стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Кроме того, посредством усиления энергообеспечения (аденозинтрифосфат) поддерживается аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва у пожилых пациентов. Пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина — структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонина, норадреналина). Цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот в клеточную мембрану и миелиновую оболочку. Применение витамина  $V_{12}$  способствует не только ремиелинизации (за счет активации трансметилирования, обеспечивающей синтез фосфатидилхолина — важного компонента мембраны нервных клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома (за счет соб-

ственного антиноцицептивного действия). Отмечается усиление активности антидепрессантов при длительной адьювантной терапии витаминами группы В [15].

Добавление к раствору Мильгаммы 20 мг лидокаина не только обеспечивает безболезненность внутримышечного введения и способствует повышению приверженности (комплаентности) пациентов назначенному лечению, но и может модулировать активность ноцицептивной системы за счет ингибирующего системного действия низких доз этого анестетика на вольтажзависимые натриевые ( $NaV$  1.4, 1.7 и 1.8) и калиевые (TASK-2) каналы,  $\alpha$ -субъединицы Gq-протеинсвязанных и мускариновых (m1 и m3) рецепторов, а также за счет подавления обратного захвата глицина [16, 17]. Этим обусловлено относительно безопасное снижение нейрогенного воспаления и гипералгезии при нейропатических болевых синдромах при введении Мильгаммы. Высокие дозы лидокаина (при внутривенном введении) способны дополнительно блокировать кальциевые каналы и NMDA-рецепторы, но при этом дозировки от 300 мг лидокаина способны вызывать серьезные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (LAST-синдром: Local Anesthetic Systemic Toxicity). 20 мг лидокаина, содержащиеся в рекомендованной для однократного введения дозе 2 мл раствора Мильгаммы способны вызвать LAST-синдром только при внутрисосудистом введении, что категорически запрещено инструкцией по применению препарата. Добавление в Мильгамму калия гексацианоферрата стабилизирует раствор, делая возможным совместное введение витаминов  $V_1$ ,  $V_6$  и  $V_{12}$  с лидокаином. Инъекционное введение Мильгаммы позволяет преодолеть синдром мальабсорбции и достичь терапевтической концентрации метаболитов тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в плазме. Назначение мильгаммы также наиболее оправдано у пациентов с дефицитом витамина  $V_{12}$ , длительно принимающих метформин. Однако длительное введение цианокобаламина нецелесообразно в связи с его способностью депонироваться в тканях печени и селезенки. Именно поэтому после курса из 10 внутримышечных инъекций Мильгаммы (от 5 до 15 инъекций в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени неврологического дефицита) рекомендуется продолжить патогенетическую терапию нейротропными комплексами, не содержащими витамин  $V_{12}$ . К таковым относятся таблетки Мильгамма композитум и Бенфогамма, которые содержат бенфотиамин, продемонстрировавший свою высокую эффективность в лечении ДПН [18]. Бенфотиамин после всасывания превращается в биологически активный кофермент, который незаменим в углеводном обмене и обеспечивает энергоснабжение нервных клеток. Было показано, что при СД 1-го и 2-го типов уровень тиамина в плазме крови достоверно ниже в сравнении с контролем. Производные тиамина активируют транскетолазу, блокирующую процессы неферментативного гликирования белков аксональных мембран с образованием конечных продуктов гликирования, приводящих к изменению третичной структуры белков-рецепторов и ионных каналов, нарушая их функцию в нервном волокне. Наряду с этим бенфотиамин уменьшает индуцированную конечными продуктами гликирования сосудистую эндотелиальную дисфункцию, что также снижает токсические эффекты гипергликемии. Недостаточная эффективность применявшихся ранее традиционных препаратов тиамина может объясняться тем, что тиамин — водорастворимое соединение, поэтому усваива-

лось примерно 10% принятой внутрь дозы. Бенфотиамин — это жирорастворимый предшественник тиамина с более высокой биодоступностью в отличие от водорастворимых форм витамина В<sub>1</sub>, он в 10 раз быстрее накапливается в тканях, и почти 100% дозы переходит в активную форму. Это дает большое преимущество для его клинического использования. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BENDIP показало зависимость эффективности бенфотиамина как от принимаемой дозы (не менее 300 мг в сутки), так и от продолжительности приема (не менее 6 нед) [18]. При средневыраженных проявлениях ДПН (TSS 2—4 балла, ВАШ 40—50 мм, NIS-LL 1—6 баллов) после парентерального введения раствора Мильгамма (внутримышечно 10 инъекций) рекомендуется продолжить лечение Мильгаммой композитум в дозе 1 таблетка 3 раза в день не менее 6 нед.

При выраженной болевой форме ДПН (TSS 4—6 баллов, ВАШ 60—100 мм, NIS-LL 1—12 баллов) и на поздних стадиях ДПН (TSS 0—3,66 баллов, NIS-LL >6 баллов вне зависимости от ВАШ) парентеральное введение Мильгаммы (10 инъекций внутримышечно) назначается 1 раз в полгода с последующим приемом Мильгаммы композитум по 1 таблетке 3 раза в день не менее 2 мес, а в наиболее тяжелых случаях последующий прием Тиогаммы и Мильгаммы композитум должен проводиться постоянно, с отменой после достижения значимого регресса дефицитарных невропатических расстройств. При легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS 0—2 балла, NIS-LL=0) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ не более 30 мм) возможно использование только Мильгаммы композитум в течение 6 нед в дозе 1 таблетка 3 раза в день без парентерального введения вместе с таблетированной формой Тиогаммы в течение 2 мес (см. табл. 4).

Лечение нейропатической боли при ДПН рекомендуют начинать при интенсивности болевого синдрома более 40 мм по ВАШ. Таким образом, при легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS 0—2 балла, NIS-LL=0) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ не более 30 мм) возможно использование только нейротропной терапии Мильгаммой и Тиогаммой без добавления болеутоляющих средств. Такой же тактики следует придерживаться и на поздних стадиях ДПН (TSS 0—3,66 балла, NIS-LL >6 баллов) при отсутствии или малой интенсивности болевого синдрома. В ряде случаев у пациентов с тяжелыми формами ДПН болевой синдром появляется или усиливается на фоне проведения патогенетической терапии нейротропными препаратами. Это может объясняться стимуляцией нейропластических процессов, возвращающих утраченную чувствительность соматосенсорной нервной системы. Пациентов следует предупредить о возможности усиления парестезий, ощущений прохождения электрического тока и жжения, объяснив им, что это является благоприятным признаком, свидетельствующим о восстановлении функции нервов. Рационально-разъяснительная психотерапия, формирующая положительное отношение больных к сенсорным феноменам, появившимся на фоне нейротропной терапии Мильгаммой и Тиогаммой, способна направить нейропластические процессы в центральной нервной системе в адаптивное русло, избегая катастрофизации и социальной дезадаптации. При развитии дезадаптирующего болевого синдрома на любом этапе терапии у данной категории больных возможно добавление в схему лечения антиконвульсантов (габапенти-

ноидов) для быстрого купирования нейропатического болевого синдрома.

Включение прегабалина в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, согласно приказу №634н от 10.09.15 «О внесении некоторых изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Министерства здравоохранения РФ», привело к существенным сложностям назначения этого препарата административного характера. Габапентин не вызывает лекарственной зависимости и не входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому назначение этого препарата для лечения нейропатической боли при ДПН в настоящий момент является оптимальным. Габапентин (Габагамма) широко используется при средневыраженных проявлениях ДПН (TSS 2—4 балла, ВАШ 40—50 мм, NIS-LL 1—6 баллов). Неоспоримым преимуществом Габагаммы перед остальными габапентиноидами является гибкая линейка дозировок: наличие промежуточной дозировки 400 мг позволяет осуществлять индивидуализированный подбор терапии в зависимости от клинических особенностей пациента и его болевого синдрома. При выраженной болевой форме ДПН (TSS 4—6 баллов, ВАШ 60—100 мм, NIS-LL 1—12 баллов) начальная рекомендованная доза габапентина составляет 300 мг в 1-й день, 600 мг (в 2 приема) во 2-й день и 900 мг (в 3 приема) в 3-й день; дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляется последовательным прибавлением 300 мг до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. Для достижения максимального эффекта возможно дальнейшее увеличение суточной дозы до 2400 мг при нормальной переносимости начиная с 15-го дня применения и до 3600 мг начиная с 21-го дня. Однако, по нашим наблюдениям, у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лучше начинать прием Габагаммы с 400 мг, прибавляя соответственно по 400 мг в сутки, достигая в 1-ю неделю титрования дозы 1200 мг/сут и, при недостаточной эффективности терапии в 1-ю неделю приема — 2400 мг/сут во 2-ю и 3600 мг/сут в 3-ю неделю. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы препарата, не теряя комплаенса больного и не вызывая выраженных побочных эффектов. Рандомизированные клинические исследования показывают, что комбинация габапентина с витаминами группы В позволяет использовать меньшие дозы габапентина [19], вероятно, этот эффект достигается за счет пентасинергии Мильгаммы. В любом случае на фоне проводимой нейротропной терапии Тиогаммой и Мильгаммой длительность приема Габагаммы в большинстве случаев сокращается до 2 нед — собственное обезболивающее действие тиоктовой кислоты развивается уже на 2-й неделе внутривенных введений, а Мильгамма не только потенцирует обезболивающий эффект габапентина, но и обладает собственным анальгетическим действием.

В лечении хронической нейропатической боли у пациентов с ДПН традиционно используются ингибиторы обратного захвата моноаминов, повышающие концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы, активирующие антиноцицептивную систему и подавляющие проведение боли. Наименее селективные трициклические антидепрессанты (ТЦА) — амитриптилин и имипрамин, обладающие максимальной анальгетической спо-

собностью при хронической боли, — имеют широкий спектр побочных действий, не позволяющий назначать их больным с автономной нейропатией. Антидепрессанты двойного действия — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) — венлафаксин и дулоксетин показали высокую анальгетическую активность при нейропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой ТЦА, при этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно меньше, чем у ТЦА, за счет отсутствия у них антихолинергического действия, в связи с чем эти препараты могут применяться для лечения нейропатической боли у пациентов с ортостатической гипотензией [5, 10, 12]. Эта группа препаратов при нейропатической боли обладает кумулятивным эффектом — обезболивающее действие развивается через 2–4 нед применения и требует длительного (в среднем 3 мес) приема с постепенной отменой. Третьей линией терапии нейропатической боли при ДПН считаются опиоиды, трамадол, трансдермальные системы с 5% лидокаином, а также внутривенные инъекции ботулотоксина типа А.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1-5. <https://doi.org/10.1159/000459641>
- 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 Med*. 2009;10(2):393-400. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x>
- Ziegler D, Paranas N, Vinic A, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53480-4.00001-1>
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:7:639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik R, Soslenko J, Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologica*. 1995;38:1425-1433. <https://doi.org/10.1007/bf00400603>
- Bril V. NIS-LL: The primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*. 1999;41:8-13. <https://doi.org/10.1159/000052074>
- Valk GD, Nauta JJP, Strigers RLM, Bertelsmann SW. Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*. 1992;9:716-721. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01879.x>
- Копишинская С.В., Густов А.В., Колчанова Т.В. Иммуногистохимия кожного биоптата с подсчетом С-волокон как новый современный метод диагностики полинейропатии. *Архив патологии*. 2015;3:43-49. Kopyshinskaya SV, Gustov AV, Kolchanova TV. Immunohistochemistry of skin biopsy with counting C-fibers as a new modern method for diagnosing polyneuropathy. *Archives of Pathology*. 2015;3:43-49. (In Russ.).
- Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;2:40-52. Barinov AN. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Effektivnaya Farmacoterapiya*. 2017;2:40-52. (In Russ.).
- Бреговский В.Б., Хуторная О.Е., Карпова И.А.. Роль альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении диабетической полинейропатии нижних конечностей. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Приложение)*. 2014;02:43-46. Bregovsky VB, Khutornaya OE, Karpova IA. The role of alpha-lipoic acid in the complex treatment of diabetic polyneuropathy of the lower extremities. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (App.)*. 2014;02:43-46. (In Russ.).
- Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. *ЖНП*. 2018;4:118:113-121. Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and non-diabetic polyneuropathy in patients with diabetes. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;4:118:113-121. (In Russ.).
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29:2365-2370. <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21:114-121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>
- Almeida O, Ford A, Hirani V, Singh V, vanBockxmeer F, McCaul K, Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;205(6):450-457. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.145177>
- Van der Wal S, van den Heuvel S, Radema S van Berkum BFM, Vaneker M, Steegers MAH, Scheffer GJ, Vissers KCP. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(5):655-674. <https://doi.org/10.1002/ejp.794>
- Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, Schlösser L, Jadasz J, Küry P, Bauer I, Aragón C, Eulenburg V, Hermanns H. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: A novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology*. 2012;116(1):147-158. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31823cf233>
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116:10:600-605. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065351>
- Mimenza AA, Aguilar NS. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;4078695. <https://doi.org/10.1155/2016/4078695>

Поступила 18.06.19

Received 18.06.19

Принята к печати 03.07.19

Accepted 03.07.19