

Диабетическая дистальная полинейропатия Обзор современных рекомендаций

В.Б. Бреговский, В.Н. Храминин, И.Ю. Демидова, И.А. Строков, И.В. Гурьева

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург);

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва);

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва);

ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России;

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Москва)

В структуре неврологических осложнений сахарного диабета (СД) диабетическая дистальная полинейропатия (ДПН) занимает первое место. Диабетическая полинейропатия гетерогенна по клиническому течению и характеру поражения периферической нервной системы. В большинстве случаев диагноз диабетической полинейропатии основывается на выявлении специфической неврологической симптоматики, результатах обследования неврологического статуса и, при доступности методик, результатах нейрофизиологических исследований. Фармакотерапия болевой ДПН включает средства симптоматического и патогенетического действия. Компенсация сахарного диабета является не только основой снижения риска развития и прогрессии диабетической полинейропатии, но и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии. Первичный выбор препарата основывается на особенностях пациента, степени компенсации СД, выраженности болевой симптоматики, наличии значимой сопутствующей патологии стоимости и доступности препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль.

Введение

В структуре неврологических осложнений СД на долю ДПН приходится около 70% поражений периферической нервной системы [51]. Дистальная симметричная полинейропатия диагностируется у 7,5–10% больных с впервые выявленным СД 2 типа (СД 2) [52, 57, 59, 73]. Следует отметить, что у половины этих больных ДПН субъективно протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. В то же время у 10–20% пациентов при впервые выявленном СД 2 уже имеет место выраженная болевая симптоматика, резко снижающая качество их жизни и требующая немедленного лечения. Более того, именно ДПН в 50–75% случаев является причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Сенсомоторная нейропатия часто сопровождается автономной дисфункцией многих органов и, прежде всего, сердца. В связи с этим полинейропатию рассматривают не только как предиктор высокого риска развития синдрома диабетической стопы (СДС), но и смертности в целом. [45].

Общие вопросы

В эпидемиологических исследованиях, посвященных распространенности ДПН, к сожалению, часто используются различные методы диагностики данного осложнения СД. Несмотря на вариабельность данных о распространенности ДПН, частота ее развития прямо коррелирует с длительностью СД, возрастом и видом используемых диагностических инструментов. Большинство исследователей сходятся во мнении, что истинная распространенность ДПН в популяции больных СД составляет около 30–34% [39, 40, 48,

50, 67, 68, 75], а при впервые выявленном СД – 7,5–10%, возрастая с последующими годами. Так, при длительности СД более 25 лет ДПН выявляется более чем у 50% больных [52, 57, 59].

По мнению зарубежных исследователей, частота болевой полинейропатии варьирует от 3 [65] до 32% [79]. Наличие болевой ДПН четко коррелирует со снижением качества жизни больных [25]. Ежегодная частота новых случаев ДПН составляет около 2% [26]. По данным Государственного Регистра сахарного диабета, распространенность ДПН у больных СД 1 и 2 типов в РФ составляет 42,93% и 26,07% соответственно. Однако реальная распространенность ДПН по данным скрининга составляет 56,04% и 59,5% для пациентов с 1 и 2 типом СД соответственно [3]. Данные некоторых исследований, проведенных в крупных (около 5000 больных) когортах амбулаторных больных СД, указывают на значительную распространенность тяжелого сенсорного дефицита (до 12%) и относительно небольшую частоту регистрации болевых форм ДПН (6,4%) [5]. Подобное расхождение российских эпидемиологических данных с международными может быть объяснено рядом факторов: позднее выявление СД 2 и недостаточный уровень обследования этих больных, возрастной состав обследованной популяции, различие методик диагностики и критериев диагноза ДПН.

В настоящее время признано, что риск развития ДПН прямо коррелирует с длительностью СД, уровнем HbA1c и значительными колебаниями гликемии, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением [41, 50].

Клинические формы диабетической полинейропатии

Критерии диагностики и сама дефиниция диабетической полинейропатии многократно определялись и пересматривались [9, 18, 38].

Диабетическая полинейропатия – это специфическое для СД осложнение, сопровождающееся клинической симптоматикой или без таковой, и характеризующееся поражением периферической нервной системы при исключении других этиологических причин [15].

Диабетическая полинейропатия гетерогенна по клиническому течению и характеру поражения периферической нервной системы. ДПН представляет собой хроническую, симметричную, сенсомоторную полинейропатию (т.н. “length-dependent polyneuropathy”) [33]. Она развивается на фоне хронической гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска [29, 31, 66]. Изменения микроциркуляторного русла типичны и универсальны как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для диабетической полинейропатии. При этом прослеживается четкая связь в течении и совместном развитии этих микрососудистых осложнений [29, 33]. Сопутствующее наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии подтверждает связь выявленной полинейропатии с СД. Так, Рочестерское исследование показало, что в 10% случаев полинейропатии СД не являлся причиной ее развития [31]. Основным фактором риска ДПН следует считать длительность хронической гипергликемии [29, 31]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения ДПН или даже к ее улучшению. Автономная дисфункция и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания.

Основной характерной чертой ДПН является симметричное снижение дистальной чувствительности. Степень сенсорных расстройств может колебаться от легких, субклинических (которые диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых сенсомоторных расстройств, сопровождающихся полной потерей чувствительности и дистальными парезами. На фоне симметричных сенсомоторных расстройств могут выявляться симптомы ДПН, в т.ч. и болевые (нейропатическая боль). На основании наличия или отсутствия болевой нейропатической симптоматики с достаточной долей условности выделяют безболевого и болевой варианты течения данной патологии.

Для безболевого варианта характерно медленное развитие, минимальная симптоматика, не носящая болевой характер, постепенное прогрессирование сенсомоторного дефицита. Наиболее типичными являются жалобы на онемение стоп и снижение их чувствительности. При объективном обследовании выявляется снижение различных видов чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов.

Болевая ДПН может иметь хронический или острый вариант течения. Для хронической болевой формы ДПН характерна волнообразность течения с периодами ремиссии и ухудшения, длительность болевого синдрома превышает

3 месяца. Прослеживается связь с гипергликемией и, в особенности, с амплитудой колебаний гликемии [55]. В подавляющем большинстве случаев вместе с симптомами имеются и сенсорные нарушения [15].

Острая болевая форма развивается достаточно быстро и нарастает по интенсивности. Выраженность симптомов значительна. Достаточно часто болевая симптоматика сопровождается признаками автономной дисфункции и может сочетаться с нормальными результатами неврологических тестов. Основой данной формы ДПН может быть избирательное поражение тонких сенсорных нервных волокон.

По-видимому, поражением «тонких волокон» объясняется также частое развитие у этих больных автономной нейропатии: тахикардии покоя, ортостатической гипотонии. При острой болевой форме ДПН все виды нейропатической положительной симптоматики проявляются наиболее интенсивно, при этом типичны аллодиния и гиперпатия. Возникающие, по-видимому, из-за тяжелого болевого синдрома, анорексия, бессонница и депрессия приводят к значительному похуданию, давшему повод назвать этот вид болевой полинейропатии «диабетической нейропатической кахексией» [37]. Как правило, развитию данной формы ДПН предшествует эпизод декомпенсации сахарного диабета. Течение данной формы благоприятное. Как правило, при условии удовлетворительного уровня гликемии самопроизвольное разрешение болевой симптоматики, восстановление сна, прибавка в весе и т.п. происходят в течение года.

Общие принципы диагностики диабетической полинейропатии

Диагноз ДПН может быть установлен на основании жалоб пациента и данных тщательного медицинского осмотра. В большинстве случаев не требуется проведения дальнейших неврологических обследований, т.к. с их помощью можно лишь подтвердить наличие полинейропатии без выявления причин нарушений. Если при осмотре выявляются признаки моторной нейропатии, рекомендовано направление к неврологу для исследования проводимости. В клинической практике в большинстве случаев диагноз диабетической полинейропатии основывается на выявлении специфической неврологической симптоматики, результатах обследования неврологического статуса. Скрининг диабетической полинейропатии необходимо проводить у всех больных СД типа 1 с неудовлетворительным гликемическим контролем спустя 3 года от дебюта заболевания и среди больных СД типа 2, начиная с момента диагностики диабета [2]. Необходимо иметь в виду, что неврологический осмотр нижних конечностей является важным и неотъемлемым методом диагностики диабетической полинейропатии. Полноценный неврологический осмотр должен включать: осмотр стоп, оценку тактильной, вибрационной, температурной, болевой видов чувствительности и оценку рефлексов. Количественные сенсорные тесты могут использоваться для выявления субклинической и клинической нейропатии, а также для оценки прогрессирования полинейропатии [18]. Электрофизиологические методы исследования не являются рутинным методом диагностики, их применение должно ограничиваться случаями «нетипичного» течения ДПН, дифференциально-диагностическим поиском и случаями быстрого прогрессирования и моторной симптоматикой, не свойственной «типичной» ДПН.

Принципиальные подходы к диагностике ДПН сформулированы в согласительных документах, опубликованных в 2010 и 2011 гг. Данные соглашения находятся в открытом доступе [28, 68].

Критерии диагностики ДПН

- *Возможная ДПН.* Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голенях) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие сухожильных рефлексов).
- *Вероятная ДПН.* Наличие симптомов и признаков нейропатии (два и более признака).
- *Подтвержденная ДПН.* Наличие симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше) в сочетании с нарушениями при электрофизиологическом исследовании (электронейромиографии, ЭНМГ). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления поражения «тонких» нервных волокон: корневальная конфокальная микроскопия, положительные результаты биопсии кожи голеней (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах [68].
- *Субклиническая ДПН.* Симптомы и признаков нейропатии нет, но имеются отклонения при ЭНМГ.

Дефиниции 1, 2 и 3 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиниции 3 и 4 – для клинических исследований.

Методы клинического скрининга и оценки ДПН

Исследование тактильной чувствительности проводится с использованием монофиламента 10 г (5.07 Semmes-Weinstein). Безусловно, отсутствие тактильной чувствительности при исследовании с 10-гр. монофиламентом является четким фактором риска развития синдрома диабетической стопы, однако это довольно «грубый» тест для диагностики полинейропатии.

Болевая чувствительность исследуется с помощью неврологической иглы в области проекции дистальной головки первой плюсневой кости и/или на тыльной поверхности 1 пальца. Температурная чувствительность оценивается с помощью термического цилиндра (Tip-term).

Оценка вибрационной чувствительности проводится с помощью градуированного на 8 октав камертона 128 Hz или биотезиометра; последний наиболее показателен. С помощью биотезиометра вибрационная чувствительность определяется в области внутренней лодыжки и считается нарушенной при пороге чувствительности более 12 вольт, а при показателе, превышающем 25 вольт, указывает на тяжелый сенсорный дефицит, ассоциированный с риском развития СДС [17]. Вибрационная чувствительность считается сохраненной при значениях >6 октав. Вибрационная чувствительность снижается при варикозной болезни и отеках любой этиологии, а также у лиц пожилого возраста, что не свидетельствует о полинейропатии. Возрастное снижение вибрационной чувствительности, как правило, небольшое.

Нормальный порог вибрационной чувствительности можно рассчитать на основании формулы: $7,38 - 0,026 \times \text{возраст (годы)}$ [49]. Рефлексы и проприоцептивная чувствительность оцениваются по стандартным методикам.

Электрофизиологические методы оценки состояния периферических нервов давно используются для выявления начальных признаков и прогрессирования ДПН [20]. Многие руководства рекомендуют использовать электрофизиологические методы для оценки ДПН в клинических исследованиях. Это объективные, неинвазивные и достаточно надежные методы диагностики ДПН. Однако «стандартные» тесты, например, максимальная скорость проведения по нерву, отражает лишь поражение толстых миелинизированных волокон и может оставаться нормальной при некоторых патологических изменениях, встречающихся при ДПН. Ключевая роль электрофизиологических методов оценки состоит в дифференциальной диагностике причин нейропатии.

За прошлые годы было издано более 100 статей, обсуждающих связь между скоростью проведения по нерву (СПН) и ДПН. Ниже приведены лишь некоторые ключевые сообщения [16]:

- СПН постепенно уменьшается при ДПН, в среднем на 0,5 м/сек/год [13].
- Снижение СПН является чувствительным, но не специфическим показателем начальной ДПН, и может быть ценным критерием для обнаружения субклинических нарушений [12].
- СПН может являться маркером прогрессирования ДПН, а также являться ценным показателем тяжести ДПН [56].
- Изменения СПН коррелируют со степенью гликемического контроля [71]. Так, в исследовании DCST у пациентов, не имевших ДПН в начале исследования, к концу исследования отмечено снижение СПН в 40,2% случаев в группе традиционной терапии и только у 16,5% – в группе интенсивной терапии [27]. Также было показано, что изменение уровня HbA1c на 1% связано с изменением максимальной скорости проведения импульса по нерву на 1,3 м/сек [11].
- Изменения СПН могут отражать развитие структурной патологии крупнокалиберных миелинизированных аксонов, включая атрофию, демиелинизацию и снижение плотности волокон [12].
- СПН может улучшаться при эффективной терапии [8] или после трансплантации поджелудочной железы и почки [53].

Таким образом, электрофизиологические методы исследования не являются рутинным методом диагностики, их применение должно ограничиваться случаями «атипичного» течения ДПН, дифференциально-диагностическим поиском, случаями быстрого прогрессирования и моторной симптоматикой, не свойственной «типичной» ДПН. Для начальной ДПН типичен аксональный, а в дальнейшем смешанный тип поражения.

Количественные сенсорные тесты (КСТ) могут использоваться для выявления субклинической и клинической нейропатии [6, 32] и «группы риска» развития СДС [47, 76], а также для оценки прогрессирования нейропатии [23, 30]. Кроме того, методы КСТ активно используются в клинических исследованиях по профилактике и лечению диабетической нейропатии. Несмотря на целый ряд положи-

тельных характеристик, КСТ имеют и ряд ограничений, т.к. являются «полуобъективной» мерой оценки, зависящей от внимания пациента, его мотивации и готовности к сотрудничеству, от антропометрических переменных (возраста, пола, массы тела, наличия в анамнезе курения и употребления алкоголя) [42, 43]. Процедурам КСТ посвящены несколько крупных обзоров [35, 74, 77], доказывающих безопасность и эффективность метода. Однако КСТ не должны применяться как единственная методика диагностики диабетической нейропатии [16].

На протяжении многих лет в исследованиях, посвященных периферической нейропатии, используется биопсия икроножного нерва [63, 64, 70]. Биопсия является полезной диагностической процедурой для пациентов с неизвестным генезом нейропатии или атипично протекающей диабетической нейропатией. Биопсия – инвазивная процедура, после которой возможны осложнения, а, кроме того, наличие многих неинвазивных методов оценки нейропатии снижает частоту использования данного метода для установления диагноза ДПН.

Иммуногистохимическому количественному анализу кожных нервов отводится все большая роль для морфологической оценки ДПН [44, 60]. Благодаря открытию панаксонального маркера, генного продукта белка 9.5, стала возможной прямая визуализация эпидермальных волокон нерва. Эта техника считается инвазивной, но требует мельчайшей биопсии кожи всего на 3 мм и позволяет проводить прямое исследование мелкокалиберных нервных волокон, состояние которых трудно оценить электрофизиологически [60].

В последнее время большие надежды в объективизации поражения периферической нервной системы при СД возлагаются на конфокальную микроскопию, при помощи которой можно оценить состояние малых волокон в роговице [61].

Практически все эти методы применяются в основном в исследовательских целях.

Динамическое наблюдение пациента с ДПН

Одной из задач диспансерного наблюдения больного с СД является корректная постановка диагноза ДПН. Можно выделить три основных цели диагностики:

1. Выявление ДПН, ассоциированной с высоким риском СДС.
2. Диагностика ДПН с целью оценки тяжести сенсорного дефицита.
3. Оценка динамики состояния чувствительности и тяжести ДПН.

Известно, что с риском СДС ассоциирована только та ДПН, которая характеризуется тяжелым сенсорным дефицитом. Применение монофиламента Semmes-Weinstein 10 г является стандартом диагностики высокого риска развития СДС и рекомендуется для этой цели соответствующими регламентирующими документами [46]. Оценка тяжести сенсорного дефицита наиболее важна, т.к. позволяет решать все указанные задачи. Одним из наиболее удачных подходов к определению тяжести течения ДПН, применимых в повседневной клинической практике, является шкала NDSm [36] (табл. 1). Данная шкала состоит из 4 тестов,

таблица 1: Шкала NDSm.

	Справа			Слева		
	норма	патология		норма	патология	
Боль (укол иглой)	0	1		0	1	
Вибр. чувствительность	0	1		0	1	
Темп. чувствительность	0	1		0	1	
Ахиллов рефлекс	норма	ослаблен	нет	норма	ослаблен	нет
Балл	0	1	2	0	1	2
ИТОГО:						

баллы суммируются согласно указанным в табл. 4-м значениям. Максимальная сумма баллов – 10.

Диагноз ДПН маловероятен, если сумма баллов по обоим нижним конечностям 2 и менее. Сумма баллов от 3 до 5 соответствует легкой полинейропатии, от 6 до 8 – средней степени сенсорных расстройств. Тяжелая полинейропатия (сенсорный дефицит) устанавливается при сумме баллов 9 или 10. Согласно современным представлениям о прогрессировании ДПН, по мере увеличения тяжести сенсорного дефицита доля обратимых изменений уменьшается, а доля органических, необратимых изменений нарастает. Поэтому эффективность лекарственных препаратов патогенетического действия теоретически должна быть максимальной при легком сенсорном дефиците и минимальна при тяжелой ДПН. Таким образом, планируя долгосрочную программу профилактики прогрессирования ДПН при помощи компенсации СД и дополнительного патогенетического лечения, следует подбирать больных с легким сенсорным дефицитом. Кроме того, показано, что балл NDSm больше или равный 6, является надежным предиктором развития синдрома диабетической стопы [7].

Диспансерное наблюдение за больным с СД подразумевает определенную периодичность оценки неврологического статуса нижних конечностей. Осмотр стоп является обязательным компонентом стандартного осмотра больного СД, однако определение чувствительности можно проводить в зависимости от степени тяжести сенсорного дефицита. Для лиц с отсутствием чувствительности к 10-гр. монофиламенту или тяжелой нейропатией по шкале NDSm контроль чувствительности можно не проводить, т.к. факт тяжелой, необратимой ДПН уже установлен, риск СДС определен как высокий, а сама ДПН необратима. В этих случаях осмотр проводится для оценки наличия факторов риска развития СДС. Во всех остальных случаях оценку чувствительности следует проводить ежегодно. Исключением являются больные, которым проводится патогенетическое лечение. Возможно, в этом случае необходима более частая оценка параметров чувствительности.

Лечение ДПН

Достижение нормогликемии является основным направлением в профилактике ДПН. Так, в ходе исследования DCST было продемонстрировано значительное снижение частоты развития нейропатии (на 64%), частоты выявления нарушений проводимости по нервным волокнам и развития автономной дисфункции (на 44% и 53%) на фоне интенсивной инсулинотерапии и достижения компенсации

углеводного обмена через 5 лет наблюдения [26]. Аналогичные данные получены и при дальнейшем наблюдении за указанной когортой пациентов [21], что свидетельствует о наличии т.н. «метаболической памяти». Последнее определяет необходимость наиболее раннего достижения и поддержания нормогликемии. Более того, существует некий «гликемический порог», превышение которого запускает каскад патологических реакций и ведет к развитию и прогрессированию ДПН. Важна не только степень гипергликемии, но и ее длительность. Поддержание нормогликемии в течение длительного времени у больных с выраженными проявлениями ДПН приводит к задержке прогрессирования повреждения периферических нервов, что чрезвычайно ценно, но не способствует быстрой ликвидации ее проявлений. В связи с этим для повышения качества жизни пациентов требуется дополнительное симптоматическое лечение, особенно при наличии болевого синдрома.

Периферическая нейропатическая боль у больных с СД определяется следующим образом: «боль, возникающая как прямое следствие патологических изменений в периферической соматосенсорной нервной системе у лиц с сахарным диабетом» [72]. Выраженность клинической симптоматики может быть оценена с использованием целого ряда опросников и шкал (ВАШ, шкала Ликерта, TSS, NTSS, NPSI) [24]. Перед началом симптоматической терапии необходимо исключить другие причины болевой нейропатии: онкологические заболевания, уремия, алкогольная нейропатия, постгерпетическая и ВИЧ-ассоциированная нейропатия, нейропатии на фоне химиотерапии. Также необходимо учесть возможные противопоказания и оценить сопутствующую терапию на предмет возможных лекарственных взаимодействий.

Нарушение сна из-за болей, нарушение качества жизни и значительная интенсивность боли (более 40 мм по визуально-аналоговой шкале боли – ВАШ) должны рассматриваться как основные показания для назначения терапии. В качестве средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью (уровень рекомендаций А) могут быть назначены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и дулоксетин (рис. 1) [68, 54]. Моноте-



рис. 1: Алгоритм лечения болевой диабетической полинейропатии. ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

рапию указанными препаратами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недостаточной эффективности возможно назначение их комбинаций или сочетание с препаратами второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином и др.) [14, 68, 69].

Выбор стартового препарата определяется безопасностью его назначения, наличием коморбидных состояний и особенностями пациента.

Цель 100%-ного обезболивания является идеальной, однако только половине пациентов удается достичь снижения выраженности боли более чем на 50% от исходных значений по ВАШ. Снижение выраженности боли менее чем на 30% свидетельствует о неэффективности терапии, снижение выраженности боли на 30–50% рядом авторов рассматривается как достижение эффекта, часть же экспертов считают это частичным эффектом и показанием для комбинированной терапии. В табл. 2 представлены схемы титрации основных препаратов для симптоматического лечения болевой ДПН.

Фармакотерапия болевой ДПН во многих странах практически полностью представлена средствами симптоматической терапии, которые способны устранить клиническую симптоматику, но не оказывают воздействия на патогенез и течение ДПН [68].

Альфа-липовая кислота (АЛК) (при в/в назначении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [68]. Терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [10, 62, 78, 80, 81, 83]. При пероральной терапии ДПН используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600–1800 мг.

таблица 2: Эффективные дозы и титрационные схемы для препаратов симптоматической терапии ДПН.

Препараты	Типичные эффективные дозировки	Схемы титрации	Время наступления эффекта
Амитриптилин	100–150 мг/сут (150 мг на ночь или 75 мг дважды в день)	День 1: 12,5 мг/сут Дни 2–7: 25 мг/сут Нед. 2: 50 мг/сут Нед. 3: 75 мг/сут Нед. 4: 100 мг/сут Нед. 5–8: 150 мг/сут	6–8 недель
Дулоксетин	60–120 мг/сут (60 мг 1–2 р/сут)	Нед. 1: 30 мг/сут Нед. 2–3: 60 мг/сут Нед. 4: 120 мг/сут	4 недели
Габапентин	1800–2400 (при необходимости до 3600) мг/сут	День 1: 300 мг на ночь День 2: 300 мг 2 р/сут День 3: 300 мг 3 р/сут Нед. 2: 600 мг 3 р/сут Нед. 3: 900 мг 3 р/сут	4 недели
Прегабалин	300–600 мг/сут	Нед. 1: 150 мг/сут Нед. 2: 300 мг/сут Нед. 3: 600 мг/сут	4–6 недель

Клиническая эффективность препаратов а-липоевой кислоты зависит не только от исходного уровня HbA1c, но и от степени сенсорного дефицита, длительности СД и соблюдения правил применения лекарственного препарата [1, 4]. Наиболее эффективен прием АЛК у пациентов без выраженного сенсорного дефицита, без тяжелой полинейропатии, с умеренным стажем СД и уровнем HbA1c менее 8%. Следует отметить, что если АЛК применяется с целью предотвращения прогрессирования сенсорного дефицита (патогенетическая терапия), то длительность лечения должна быть значительной. В частности, в исследовании NATHAN, в котором было показано влияние АЛК на прогрессирование сенсорного дефицита, длительность приема препарата составила 4 года [83].

Ряд препаратов (пентоксифиллин) и методов физиотерапевтического лечения (лазеротерапия, магнитотерапия), широко применяющихся в повседневной практике, имеют сомнительную эффективность [19].

Многие средства симптоматической терапии имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к применению. Так, амитриптилин потенциально кардиотоксичен и не рекомендован в старшей возрастной группе (более 65 лет) из-за увеличения риска сердечно-сосудистых событий [22]. Дулоксетин с осторожностью назначается пациентам с заболеваниями печени, прегабалин и габапентин могут способствовать задержке жидкости. АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности и при необходимости может комбинироваться с любым средством симптоматической терапии.

Первичный выбор препарата основывается на особенностях пациента, степени компенсации СД, особенности болевой симптоматики, наличии значимой сопутствующей патологии, стоимости и доступности препаратов. Следует отметить, что эффект плацебо относительно снижения боли может варьировать от 0 до 50%.

Важно осознавать цели терапии и пути их реализации. Профилактика и терапевтическая стратегия должны быть индивидуализированы, носить дифференцированный характер, учитывать экономические аспекты, клинические и психосоциальные особенности пациента.

Реальность такова, что лишь немногие пациенты достигнут 100% облегчения боли, в то время как многим больным требуется комбинация препаратов. Подобно другим больным, испытывающим хроническую боль, пациентам с болевой ДПН может потребоваться помощь психотерапевта, физиотерапия и другие дополнительные методы.

Компенсация СД является не только основой снижения риска развития и прогрессии ДПН, но и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии.

Заключение

В связи с тем, что данная публикация предназначена в первую очередь для практических целей, авторы считают целесообразным высказать некоторые соображения по вопросу выбора способа лечения ДПН.

Практически во всех международных экспертных соглашениях по ДПН и ее лечению, а также в работах, посвящен-

ных патогенезу этого осложнения СД, указывается на недостаточную изученность ДПН и её гетерогенность.

Многофакторный патогенез ДПН, отдельные сегменты которого находятся в сложных взаимосвязях, нередко противоположным образом взаимодействующих или дублирующих друг друга, не позволяет исследователям выделить какую-либо группу больных с одинаковым ключевым механизмом развития патологии. С одной стороны, данная проблема приводит к отсутствию на настоящий момент той молекулы, которая бы надежно блокировала развитие ДПН. С другой стороны, сложность доклинической диагностики ДПН и проблемы с отбором гомогенных групп больных с СД и ДПН приводят к снижению доказательной ценности РКИ по патогенетической терапии ДПН [34]. Возможно, этим обусловлено отсутствие однозначного мнения о месте и роли патогенетической терапии в лечении и профилактике ДПН.

Авторы обзоров, посвященных теориям развития ДПН, сходятся во мнении относительно динамики развития нейропатического процесса во времени [58]. Согласно этим устоявшимся представлениям в начале СД отмечается преимущественно нейрональная дисфункция, которая при достижении стойкой компенсации углеводного обмена практически полностью обратима. По мере увеличения стажа СД влияние гипергликемии становится более значительным, и функциональные расстройства становятся менее обратимыми или совсем необратимыми. В дальнейшем доля органических необратимых изменений в периферическом нерве нарастает, и пациент проходит точку «невозврата», за которой патогенетическое лечение не имеет смысла. Основываясь на этих представлениях, можно попытаться дифференцированно подойти к лечению ДПН.

Можно предположить, что в самом начале развития ДПН преобладают обратимые периферические механизмы. Это относится как к сенсорному дефициту, так и к болевой симптоматике. Поэтому на этих этапах назначение АЛК представляется более оправданным, чем симптоматических препаратов. Напротив, если у больного тяжелый и среднетяжелый сенсорный дефицит, то применять препараты патогенетического действия бессмысленно, т.к. больной прошел точку невозврата. Если при этом есть болевая симптоматика, то следует в первую очередь назначать симптоматические препараты, т.к. у такого пациента в силу деафферентации большее значение могут иметь центральные механизмы. Так как симптоматические средства не способны предотвращать ДПН или тормозить ее развитие, то длительность их назначения определяется только эффектом собственно препарата плюс 2–3 месяца после достижения эффекта.

На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда «положительные» нейропатические ощущения, в т.ч. и боль, имеются у больного с умеренным и легким сенсорным дефицитом. В данной ситуации цель лечения представляется двойкой: лечение симптомов и восстановление функции периферических нервов. На первый взгляд, этим задачам удовлетворяет АЛК.

Известно, что влияние АЛК на симптомы является основой оценки ее эффективности при ДПН. Причем именно этот эффект ставится во главу угла всеми экспертами в области ДПН, в то время как влияние препарата на сенсорный дефицит представляется менее убедительным. Так как

работ, объясняющих механизм влияния АЛК на симптомы нейропатической боли, нет, можно предположить, что препарат, улучшая посредством уже изученных эффектов функцию периферического нерва, воздействует на периферические механизмы развития нейропатических симптомов и, в частности, боли. Ремиелинизация, улучшение функции рецепторов, и, в итоге, улучшение нейрональной проводимости — возможно, и есть процессы, лежащие в основе влияния АЛК на симптомы. Не следует также забывать и о роли периферической нейрональной дисфункции в активации центральных механизмов формирования нейропатической боли. В этом аспекте улучшение периферической функции теоретически может сопровождаться уменьшением степени деафферентационной гиперчувствительности и опосредованным подавлением активности центральных механизмов нейропатической

боли. Причем чем больше степень поражения периферического нерва (необратимые изменения), тем меньше ожидаемый эффект препарата. Несомненно, степень воздействия АЛК на симптомы боли несравнима с эффектом симптоматических препаратов, если ориентироваться на показатель NNT: для АЛК он составляет 4,2–6,3, а для антиконвульсантов и антидепрессантов колеблется около 2,1–4 [82]. Следует отметить, что такое сравнение не вполне корректно, т.к. прямых сравнительных исследований этих препаратов не проводилось. Тем не менее применение АЛК у лиц с легкой полинейропатией и наличием симптомов представляется вполне логичным. Подобный выбор тактики лечения ДПН позволяет в определенной степени урегулировать имеющиеся в настоящее время в литературе противоречия между назначением препаратов симптоматического и патогенетического действия.

Список литературы

1. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Предиораторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Терапевт. архив.* 2005; 10: 15–19.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Издание 6-е, 2013.
3. Суцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008.
4. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет* № 2. 2010: 3–7.
5. Хуторная О.Е., Бреговский В.Б., Демидова И.А., Карпова И.А. Частота выявления диабетической полинейропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге. *Ученые записки СПбГМУ имени И.П. Павлова.* 2013; XX (2): 59–61.
6. Abad F., Diaz-Gomez N.M., Rodriguez I. et al. Subclinical pain and thermal sensory dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* , 2002; 19: 827–831
7. Abbott C., Carrington A., Ashe H. et al. North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. *Diabet. Med.* 2002; 19: 377–384.
8. Airey M., Bennett C., Nicolucci A., Williams R. Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002182, 2000.
9. 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: 592–597.
10. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With α -Lipoic Acid (The SYDNEY Trial). *Diabetes Care* 2003; 26:770–776,
11. Amthor K.F., Dahl-Jorgensen K., Berg T.J. et al. The effect of 8 years of strict glycaemia control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994; 37: 579–784.
12. Arezzo J.C., Zotova E. Electrophysiologic measures of diabetic neuropathy: mechanism and meaning. *International Rev Neurobiol.* 2002; 50: 229–255.
13. Arezzo J.C. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy. *Neurosci Res Comm.* 1997; 21: 13–22.
14. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–1169.
15. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998; 15: 508–514.
16. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
17. Boulton A.J., Kubrusly D.B., Bowker J.H. et al. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med.* 1986; 3: 335–337.
18. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *DiabetesCare* 2005; 28: 956–962.
19. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76: 1.
20. Bril V. Electrophysiologic testing. In *Textbook of Diabetic Neuropathy.* Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003: 177–184.
21. Catherine L. Martin et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. *Diabet. Care* 2006; 29 (2): 340–344.
22. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *American Journal of Medicine* 2000; 108: 2–8(7).
23. Coppini D.V., Wellmer A., Weng C. et al. The natural history of diabetic peripheral neuropathy determined by a 12 year prospective study using vibration perception thresholds. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 520–524.
24. Cruccu G., Anand P., Attal N. et al. TS.EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; Mar;11: 153–162.
25. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The Prevalence, Sever-

- ity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 2006; 29: 1518–1522.
26. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977–986.
 27. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995; 122: 561–568.
 28. Dyck P.J., Albers J., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* – 2011; 27: 620–628.
 29. Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M. et al. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2282–2288.
 30. Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J. et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49: 229–239.
 31. Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M. et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 1479–1486.
 32. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurol* 1992; 42: 1164–1170.
 33. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–824.
 34. Dyck P.J., Norell J., Tritshler H. et al. Challenges in design of multicenter trials. End points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care* 2007; 30: 2619–2625.
 35. Dyck P.J., O'Brien P.C. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 659–662.
 36. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003; 170–175.
 37. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes*. 1974; 23: 418–421.
 38. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al. American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199–207.
 39. Fedele D., Comi G., Coscelli C. et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care*, 20 (5): 836–843.
 40. Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J. et al. Sensory neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 633–643.
 41. Franklin G.M., Shetterly S.M., Cohen J.A. et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1172–1177.
 42. Gelber D.A., Pfeifer M.A., Broadstone V.L. Components of variance for vibratory and thermal thresholds testing in normal and diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 170–176.
 43. Gerr F., Letz R. Covariates of human peripheral function: vibrotactile and thermal thresholds. II. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16: 105–112.
 44. Hirai A., Yasuda H., Joko M. et al. Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves. *J Neurolog Sci* 2000; 172: 55–62.
 45. International Concensus on the Diabetic Foot. DFSG. 1999.
 46. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. IWGDF. 2007.
 47. Kastenbauer T., Sauseng S., Sokol G. et al. A prospective study of predictors for foot ulceration in type 2 diabetes. *J AmPodiatr Med Assoc* 2001; 91: 343–350.
 48. Manes Ch., Papazoglou N. et al. Prevalence of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration: Identification of Potential Risk Factors—A Population-Based Study. *Wounds Volume* 2002; 14: 11–15.
 49. Martina I., van Koningsveld R., Schmitz P. et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 743–747.
 50. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38: 1456–1461.
 51. Melton L.J., Dyck P.J. Clinical features of the diabetic neuropathies epidemiology. In: Dyck P. J., Thomas P. K., Asbury A. K., et al, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders 1987; 27–35.
 52. Melton L.J., Dyck P.J. *Epidemiology*. In *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. Dyck PJ, Thomas PK, Eds. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; 239–278.
 53. Muller-Felber W., Landgraf R., Scheuer R. et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 1993; 42: 1482–1486.
 54. NICE clinical guideline. Neuropathic pain – pharmacological Management. Issued: November 2013. NICE clinical guideline 173. guidance.nice.org.uk/cg173
 55. Oyibo S., Prasad Y., Jackson N. et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med*. 2002; 19: 870–873.
 56. Padua L., Saponara C., Ghirlanda R. et al. Lower limb nerve impairment in diabetic patients: multiperspective assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9: 69–73.
 57. Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J., Mervaala E. et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes. *New Engl J Med* 1995; 333: 39–84.
 58. Pfeifer M., Schumer M. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes* 1995; 44: 1355–1361.
 59. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *DiabetesCare*. 1978; 1: 168–188.
 60. Polydefkis M., Hauer P., Griffin J.W., McArthur J.C. Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabet Technol Ther* 2001; 3: 23–28.
 61. Quattrini C., Tavakoli M., Jezjorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007; 56: 2148–2154.
 62. Ruhnu K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040–1043.
 63. Sima A.A.F., Brown M.B., Prashar A. et al. The reproducibility and sensitivity of sural nerve morphometry in the assessment of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 560–569.
 64. Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: the utility of nerve biopsy. *Electroencephalog Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 50: 525–533.
 65. Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. Insensate versus painful dia-

betic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 45–51.

66. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350

67. Tesfaye S, Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–1384.

68. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.

69. Tesfaye S. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629–638.

70. Thomas P.K. Nerve biopsy. *Diabet Med* 1997; 16: 351–352.

71. Tkac I., Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1749–1752.

72. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. Cruccu G. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.

73. UKPDS: Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.

74. Vinik A.I., Suwanwalaikorn S., Stansberry K.B. et al. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1995; 18: 574–584.

75. Young M.J., Boulton A.J.M., MacLeod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150–154.

76. Young M.J., Breddy J.L., Veves A., Boulton A.J.M. The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care* 1994; 17: 557–560.

77. Zaslansky R., Tarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 1998; 153: 215–238.

78. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial) *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–2370.

79. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med* 10 1993; (Suppl. 2): 82S–86S.

80. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–1433.

81. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–1301.

82. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*, 32, SUPP. 2, Nov. 2009: S414–419.

83. Ziegler D., Low P., Litchy W. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–2060.

Distal diabetic neuropathy: review of evidence-based recommendations

V.B. Beregovsky, V.N. Khramilin, I.Yu. Demidova, I.A. Strokov, I.V. Guryeva

*Federal Medical Research Center (St. Petersburg);
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);
Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow);
Federal Medical-Social Expertise Agency;*

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain.*

Distal diabetic neuropathy is the leading neurological complication of type 2 diabetes. Diabetic neuropathy is heterogeneous in its clinical entity and the pattern of peripheral neural system damage. In most cases the diagnosis is based on the typical neurological symptoms, the results of neurological examination and neurophysiological testing, where available. Medical treatment of pain in distal diabetic neuropathy includes symptomatic and

pathogenetic medications. Effective control of diabetes is crucial for reduction of risk of neuropathy progression and is a predictive factor of effective symptomatic and pathogenetic treatment. The primary choice of medication is based on patient's characteristics, diabetes control, pain severity, concomitant diseases and commercial availability of medications.

Контактный адрес: Храминин Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: +7 903-719-38-56; e-mail: Vnkh2009@yandex.ru;

В.Б. Бреговский – вед. науч. сотрудник НИЛ «Диабетическая стопа»;

И.Ю. Демидова – зав. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

И.А. Строков – доц. каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

И.В. Гурьева – проф. каф. эндокринологии и диабетологии РМАПО.