

Ахмеджанова Л.Т.¹, Баринов А.Н.¹, Солоха О.А.¹, Строков И.А.¹, Доронина О.Б.²,
Доронина К.С.², Рождественский А.С.³

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ³644099, Омск, ул. Ленина, 12

Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов

Диабетическая полиневропатия (ДПН) является самым распространенным хроническим осложнением сахарного диабета (СД) и может развиваться уже на стадии предиабета. По мере прогрессирования и в отсутствие адекватного лечения ДПН приводит к ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни пациентов. Обсуждаются современные клинические рекомендации по обследованию и ведению пациентов с ДПН, методы диагностики и патогенетическое лечение заболевания.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; кардиальная автономная невропатия; невропатическая боль; тиоктовая кислота; бенфотиамин; габапентиноиды.

Контакты: Алексей Николаевич Баринов; mmom-mc@mail.ru

Для ссылки: Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Солоха ОА и др.

Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):100–105.

Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management

Akhmedzhanova L.T.¹, Barinov A.N.¹, Solokha O.A.¹, Strokov I.A.¹, Doronina O.B.², Doronina K.S.², Rozhdestvensky A.S.³

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ³Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091; ³12, Lenin St., Omsk 644099

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common chronic complication of diabetes mellitus and can develop just at the prediabetes stage. As DPN progresses and, in the absence of its adequate treatment, leads to worse quality of life and its shorter expectancy in patients. The paper discusses current clinical guidelines for the examination and management of patients with DPN, diagnostic methods, and pathogenetic treatment of this disease.

Keywords: diabetic polyneuropathy; cardiac autonomic neuropathy; neuropathic pain; thioctic acid; benfotiamine; gabapentinoids.

Contact: Aleksey Nikolaevich Barinov; mmom-mc@mail.ru

For reference: Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Solokha OA, et al. Diabetic polyneuropathy: a current algorithm for patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):100–105.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105

Эпидемиология

Число пациентов с сахарным диабетом (СД) увеличивается с каждым годом. Согласно российскому эпидемиологическому исследованию NATION, 19,3% населения России имеют предиабет, а 54% пациентов с СД 2-го типа даже не знали о своем заболевании [1]. Анализ структуры прямых медицинских затрат в исследовании «ФОРСАЙТ-СД2» показал, что наиболее высоки они при лечении осложнений СД 2-го типа и сопутствующих ему заболеваний (57%). С наибольшими затратами сопряжено лечение диабетической полиневропатии (ДПН) — 15,3% всех расходов на лечение осложнений СД 2-го типа; на лечение артериальной гипертензии приходится 14,2%, диабетической ретинопатии — 8,4% [2].

ДПН — самое частое осложнение СД, в зависимости от выраженности симптомов оно может приводить к существенному снижению качества жизни пациентов, а при поражении автономных волокон — к сокращению продолжительности жизни, являясь независимым фактором риска инфаркта миокарда и внезапной смерти [3].

Частота ДПН варьируется в широких пределах, что связано с применением методов диагностики, обладающих

различной чувствительностью, а также генетической гетерогенностью исследуемых популяций. В среднем ДПН развивается через 5 лет после начала СД 1-го типа и может присутствовать у 10–15% пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа; при СД 1-го типа она возникает не менее чем у 20% пациентов через 20 лет после установления диагноза, а при СД 2-го типа — у половины пациентов через 10 лет после установления диагноза [4]. По данным российского эпидемиологического исследования, ДПН была диагностирована у 63,3% пациентов с СД 2-го типа [2].

ДПН может развиваться уже на стадии предиабета или метаболического синдрома. Поражение периферических нервов было выявлено у 15% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [5]. Результаты исследования PROMISE свидетельствуют о наличии ДПН у 49% пациентов с предиабетом и у 50% пациентов с вновь выявленным СД 2-го типа. Такой высокий процент ДПН среди пациентов с предиабетом связан с тем, что у них имелись другие факторы риска, кроме гипергликемии: избыточная масса тела, семейный анамнез по СД. Но наиболее значимыми факторами повреждения периферических

нервов оставались длительность и тяжесть гипергликемии даже в отсутствие подтвержденного СД [6]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение ДПН имеют важное медицинское, социальное и экономическое значение.

Определение

ДПН характеризуется наличием симптомов и признаков нарушения функции сенсорных, моторных и вегетативных периферических нервов у пациентов, страдающих СД, при исключении других причин полиневропатии. ДПН включает в себя достаточно гетерогенные варианты полиневропатий, различные по клиническим проявлениям, течению, патогенезу и прогнозу. Так, по распространенности поражения периферической нервной системы ДПН подразделяют на генерализованную полиневропатию, мононевропатию и радикулоплексопатию. К генерализованной ДПН относят дистальную симметричную сенсорно-моторную полиневропатию и автономную (вегетативную) невропатию (ДАН) [7]. Также различают острые и хронические формы ДПН. К острой ДПН относится острая болевая ДПН, которая развивается на фоне интенсивного лечения СД и нормализации уровня глюкозы в крови. При этом остро возникает выраженная невропатическая боль в конечностях, как правило, жгучая, сопровождающаяся гипералгезией, аллодинией, гиперпатией, у таких пациентов наблюдается потеря массы тела при отсутствии двигательных нарушений и изменения рефлексов. Восстановление происходит в течение 10 мес и может быть неполным [8].

Клинические варианты

Наиболее частым вариантом хронической генерализованной ДПН (около 75% всех случаев) является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. В зависимости от типа вовлекаемых нервных волокон принято различать ДПН с поражением толстых нервных волокон и ДПН с поражением тонких нервных волокон. Наиболее распространены смешанные варианты ДПН.

У больных ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон наблюдаются сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, нарушения поверхностной чувствительности в дистальных отделах конечностей. По мере прогрессирования заболевания может развиваться слабость в мышцах-разгибателях стоп. При неврологическом осмотре выявляется снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Прогрессирующие расстройства глубокой чувствительности и дистальная мышечная слабость могут приводить к нарушению равновесия и увеличению риска падений [9]. Неустойчивость при ходьбе ассоциирована в основном с развитием депрессии у пациентов с СД 2-го типа; в таких случаях рекомендуется включать в осмотр клинические тесты для оценки походки и равновесия для прогнозирования риска падений у пациентов с ДПН [7].

Основным симптомом ДПН с поражением тонких нервных волокон является невропатическая боль, которая носит жгучий, режущий, простреливающий характер, усиливается в ночное время и сопровождается гипералгезией, аллодинией. Более половины пациентов оценивает боль как сильную; ночная боль приводит к нарушениям сна. Болевая ДПН наблюдается не менее чем у 20% пациентов с ДПН.

Риск развития болевой ДПН в два раза выше при СД 2-го типа по сравнению с СД 1-го типа; у женщин невропатическая боль наблюдается чаще, чем у мужчин; интенсивность болевого синдрома не зависит от тяжести и наличия других осложнений ДПН [10].

Имеется связь между развитием болевой ДПН и мутацией в гене, кодирующем вольтаж-зависимые натриевые каналы NaV 1.7; у пациентов с данной мутацией в целом продолжительность СД до развития ДПН была меньше, отмечались более выраженная невропатическая боль и большая чувствительность к боли при надавливании [11].

Поражение вегетативной нервной системы выявляется у 20% больных СД, этот показатель возрастает до 60% при давности СД более 15 лет. Данное осложнение СД многократно повышает риск сердечно-сосудистой смерти [4, 12]. ДАН может длительно протекать бессимптомно или с минимальными проявлениями. Поэтому важно подробно расспросить пациентов о наличии жалоб (быстрая утомляемость при физических нагрузках, потемнение в глазах при перемене положения тела, тошнота, тяжесть в желудке после приема пищи, запор, понос, нарушения мочеиспускания, эрекции у мужчин). Развитию ДАН способствует плохой контроль уровня глюкозы в крови и длительное существование СД. В зависимости от пораженной системы ДАН может иметь следующие формы: 1) сердечно-сосудистая; 2) гастроинтестинальная; 3) мочеполая; 3) нарушение потоотделения. Одним из симптомов ДАН является нераспознаваемая пациентом гипогликемия, возникающая вследствие поражения симпатических волокон и исчезновения симпатико-адреналовой реакции.

Самое частое и серьезное проявление ДАН — кардиальная автономная невропатия (КАН). Признаки КАН: тахикардия покоя, фиксированный пульс, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмия, внезапная остановка сердца во время хирургического вмешательства, синдром апноэ во сне. КАН считается предиктором прогрессирования диабетической нефропатии и хронической болезни почек при СД. КАН — раннее осложнение СД, о чем свидетельствует выявление ее симптомов у пациентов с предиабетом. Для диагностики КАН рекомендуется использовать тесты Эвинга, пробу Вальсальвы, ортостатическую пробу, тест 30:15. Простым и удобным для скрининговой диагностики КАН является применение пульсоксиметра, который значительно упрощает проведение указанных проб [3].

Алгоритм ведения пациентов

В соответствии с международными клиническими рекомендациями [2, 3] можно выделить следующие этапы ведения пациентов с ДПН: 1) подтверждение диагноза ДПН; 2) изменение образа жизни, коррекция сердечно-сосудистых и других факторов риска, оценка коморбидных заболеваний; 3) лечение, направленное на улучшение неврологических симптомов и функционального состояния периферических нервов.

Для диагностики ДПН у пациента с СД необходимы: наличие субъективных проявлений (жалобы) и/или клинических нарушений (симптомов), данных инструментальных методов диагностики, подтверждающих поражение периферических нервов по данным электронейромиографии

Сравнительная характеристика клинических и параклинических методов диагностики ДПН

Исследование	Методы исследования/ аппаратура	Преимущества	Недостатки
Клинические симптомы и признаки	Опросники DN-4, LANSS, NPQ, MNSI, DNS, NDS	Простота использования, низкая стоимость, зависимость от пациента	Высокая вариабельность, ограниченная чувствительность
ЭНМГ	Определение СРВ по двигательным и чувствительным волокнам нервов, амплитуды М- и S-ответов	Объективность, широкая распространенность	Исследование только толстых нервных волокон, умеренная воспроизводимость, необходимость в специальном оборудовании
КСТ	Термосенсотестер (Россия), TSA (Termo-Sensory Analyser II, Израиль), CASE IV (США)	Быстрота и простота проведения, неинвазивность, воспроизводимость, исследование тонких и толстых нервных волокон	Субъективность, вариабельность, необходимость в специальном оборудовании
Судомоторная функция	ВКСП, Neuropad (Skyrocket Pharma), Sudoscan (Impeto Medical), QSART (количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса)	Быстрота и простота выполнения, воспроизводимость, объективность	Умеренная чувствительность, сложность интерпретации результатов
Биопсия кожи	Определение плотности внутриэпидермальных нервных волокон	Объективность	Инвазивность, высокая стоимость, значительное время выполнения, потребность в оборудовании и персонале для подсчета нервных волокон
Конфокальная микроскопия роговицы	Гейдельбергский ретинальный томограф (HRT III) со специальным роговичным модулем	Объективность, воспроизводимость, быстрота выполнения, исследование тонких нервных волокон	Высокая стоимость, необходимость в специальном оборудовании

Примечание. DN-4 (Douleur Neuropathique en 4) — опросник диабетической невропатии 4; LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) — Лидская шкала оценки невропатической боли; NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) — Опросник невропатической боли; MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) — Мичиганский опросник для скрининга невропатии; DNS (Diabetic Neuropathy Score) — шкала симптомов диабетической невропатии; NDS (Neuropathy Disabling Score) — шкала инвалидирующих симптомов при невропатии; СРВ — скорость распространения возбуждения; ВКСП — вызванный кожный симпатический потенциал.

(ЭНМГ) или количественного сенсорного тестирования (КСТ), а также исключение других причин полиневропатии.

Клиническое обследование пациента с СД должно включать в себя: тщательный сбор анамнеза, использование опросников и шкал, исследование болевой, температурной и вибрационной чувствительности, суставно-мышечного чувства, а также тактильной чувствительности с помощью 10-граммового монофиламента Semmes–Weinstein [7]. Сравнительный анализ различных методов клинической и инструментальной диагностики ДПН представлен в таблице.

Большое значение имеет ранняя диагностика ДПН, так как своевременное проведение патогенетической терапии приводит к замедлению прогрессирования заболевания и предупреждению развития автономных нарушений и трофических язв. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабетологов, все пациенты с СД 1-го типа должны быть обследованы для выявления ДПН через 5 лет после начала заболевания, а с СД 2-го типа — сразу после выявления заболевания (уровень доказательности В) [7]. Также необходимо обследовать пациентов на стадии предиабета для диагностики ДПН.

Важную роль играет контроль факторов риска ДПН, который позволяет предотвратить развитие и замедлить прогрессирование ДПН при СД, особенно при СД 1-го типа, а также при предиабете и метаболическом синдроме [7].

Факторы риска развития ДПН можно разделить на регулируемые и нерегулируемые. К *регулируемым* факторам риска относятся: выраженность и вариабельность гипергликемии; предиабет, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром, курение, избыточное употребление алкоголя, дефицит витамина D, низкая физическая активность, окислительный стресс. *Нерегулируемыми* факторами риска считаются: длительность СД, возраст, рост, инсулинорезистентность, генетические факторы.

Изменение образа жизни, в частности соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки (как минимум 150 мин умеренной физической активности в неделю), приводящее к снижению массы тела, предотвращает развитие СД у пациентов с предиабетом на 58% [13]. Изменение образа жизни также улучшает функциональное состояние периферических нервов. Так, A.G. Smith и соавт. [14] исследовали влияние диеты и физических нагрузок у пациентов с предиабетом и болевой ДПН в течение 1 года. При этом оценивали плотность интраэпидермальных нервных волокон при биопсии кожи. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении кожной реинервации, структуры и функции тонких нервных волокон. Отмечена прямая зависимость между положительной динамикой состояния внутриэпидермальных нервных волокон и уменьшением невропатической боли, а также увеличением амплитуды S-ответа при ЭНМГ.

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями при ДПН являются: депрессия, сердечно-сосудистая патология, заболевания периферических артерий, кардиальная автономная невропатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, когнитивные нарушения, синдром обструктивного апноэ во сне, кальцифицирующий склероз Менкеберга. Ведение пациента с ДПН требует тщательного мониторинга данных состояний, так как они сопряжены с повышенной смертностью [15].

СД — распространенное заболевание, и такие пациенты могут иметь иные причины полиневропатии, не связанные с СД [16]. Для исключения других причин полиневропатии проводят лабораторные исследования: биохимический анализ крови, определение в крови уровня витамина В₁₂, гормонов щитовидной железы, электрофорез белков сыворотки крови.

Лечение

Лечение ДПН включает в себя: 1) контроль уровня глюкозы крови; 2) патогенетическую терапию, направленную на основные факторы, повреждающие периферические нервы, а также на восстановление поврежденных нервов; 3) симптоматическую терапию, в том числе невропатической боли и вегетативных нарушений.

По данным проспективных клинических исследований, компенсация нарушений углеводного обмена у пациентов с СД имеет основное значение. Так, оптимальный контроль уровня глюкозы в крови в максимально ранние сроки позволяет предотвратить или задержать развитие ДПН и КАН у пациентов с СД 1-го типа (уровень доказательности А). При СД 2-го типа убедительных аргументов в пользу профилактического действия нормогликемии на развитие ДПН не получено [7]. Поэтому в лечении ДПН наиболее важное место занимает патогенетическая терапия, которая способствует блокированию основных путей повреждения периферических нервов и стимуляции регенеративных процессов в нервной ткани. К повреждению периферических нервов приводят развитие окислительного стресса и нарушение кровообращения в периферических нервах вследствие поражения эндоневральных сосудов. Гипергликемия вызывает усиленное образование конечных продуктов гликирования, активацию перекисного окисления липидов и избыточное образование свободных радикалов. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона и др.) у пациентов с ДПН снижена. Таким образом, для восстановления антиоксидантной защиты необходимо назначение экзогенных антиоксидантов.

Мощным липофильным антиоксидантом является тиоктовая кислота, эффективность которой при внутривенном введении была доказана в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II), объединенных в одном метаанализе [17–19]. У больных с ДПН при назначении тиоктовой кислоты отмечалось улучшение как позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение и парестезии), согласно шкале TSS (Total Symptoms Score), так и негативной симптоматики (снижение чувствительности, рефлексов на ногах и силы мышц стоп), а также данных ЭНМГ. На основании полученных результатов экспертами было сделано заключение, что

внутривенное введение тиоктовой кислоты является патогенетическим методом лечения с доказанной эффективностью (уровень доказательности А) [20], этот метод рекомендован к применению в ряде европейских стран. Положительное влияние на невропатическую боль внутривенного введения тиоктовой кислоты сохраняется не менее полугода.

При легкой степени выраженности проявлений ДПН и болевого синдрома возможно лечение только таблетированными препаратами тиоктовой кислоты. При средневыраженных и тяжелых формах ДПН в начале лечения оптимально внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в течение 10–15 дней с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток 1 раз в день (утром) за 30–40 мин до еды в течение 2–3 мес. Одним из препаратов тиоктовой кислоты является Тиогамма®, которая выпускается в форме флаконов по 50 мл, содержащих необходимую дозу препарата (600 мг) в разведенном виде, что значительно упрощает процедуру его введения. К флаконам прилагаются светозащитные футляры из черного полиэтилена, предохраняющие препарат от воздействия света. По окончании курса внутривенных инфузий Тиогамму® назначают внутрь по 600 мг/сут, 1 таблетка. Эту дозу назначают 1 раз в день натощак, обычно за 30–45 мин до завтрака. При положительном эффекте проводят повторные курсы лечения по 3 мес.

Еще одним направлением патогенетической терапии ДПН является стимуляция пентозофосфатного шунта, который запускается путем активации транскетолазы с помощью производного тиамин — тиаминпирофосфата. Ранее было показано, что у пациентов с СД 1-го и 2-го типа уровень тиамин в плазме на 75% ниже, чем в группе контроля. Помимо этого, тиамин уменьшает индуцированную конечными продуктами гликирования белков сосудистую эндотелиальную дисфункцию, что также снижает токсические эффекты гипергликемии. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Недостатком тиамин является то, что он представляет собой водорастворимое соединение с низкой биодоступностью. Бенфотиамин — жирорастворимый предшественник тиамин с более высокой биодоступностью, который почти полностью всасывается в кишечнике и полностью переходит в активную форму. Эффективность бенфотиамин при ДПН была доказана в нескольких клинических исследованиях. На фоне приема бенфотиамин наблюдались уменьшение невропатической боли и улучшение проводимости нервных волокон по данным ЭНМГ. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BENDIP отмечена зависимость эффективности бенфотиамин как от принимаемой дозы (не менее 300 мг/сут), так и от продолжительности приема (не менее 6 нед) у пациентов с болевой ДПН [21].

При выраженном болевом невропатическом синдроме у пациентов с ДПН, согласно клиническим рекомендациям, препаратами первой линии являются габапентиноиды (габапентин, прегабалин) или дулоксетин (уровень доказательности А). При невропатической боли дулоксетин эффективен в дозе как 60, так и 120 мг/сут. Высокий риск побочных эффектов у пожилых людей требует начала терапии с меньших доз и более медленной титрации дозы. На фоне длительного приема препарата отмечено незначительное повышение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с группой плацебо [7]. Дулоксетин обладает кумуля-

тивным эффектом — обезболивающее действие развивается через 2–4 нед применения, необходим длительный прием препарата с постепенной отменой. Эксперты рекомендуют учитывать коморбидность, социально-экономический статус пациента и возможные лекарственные взаимодействия.

К габапентиноидам (габапентин) относится Габагамма®, обладающая преимуществом перед другими препаратами этой группы благодаря гибкой линейке доз. Лечение пациентов с болевой формой ДПН начинают с медленной титрации дозы препарата. Начальная 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 осуществляют последовательно, по 300 мг в день, до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. При недостаточной эффективности и хорошей переносимости терапии возможно дальнейшее повышение дозы до 2400–3600 мг/сут. Однако у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лечение этим препаратом лучше начинать с 400 мг, увеличивая дозу по 400 мг в день до достижения клинического эффекта. Наличие у Габагаммы® дозы не только 300 мг, но и 400 мг позволяет подбирать дозу препарата индивидуализировано, в зависимости от клинических особенностей пациента и болевого синдрома. Персонализированная терапия Габагаммой® способствует быстрому эффективному обезболиванию, предотвращению выраженных побочных эффектов и хорошему комплаенсу. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что комбинация габапентина с витаминами группы В дает возможность уменьшить дозу габапентина [22].

Назначение трициклических антидепрессантов также оказалось эффективным, однако их применение сопряжено с высоким риском побочных эффектов, особенно у пациентов с КАН (уровень доказательности В).

Опиоиды, включая тапентадол или трамадол, не рекомендуются в качестве препаратов первой и второй линии при невропатической боли у пациентов с ДПН. Эффективным считается лечение, которое уменьшает выраженность боли более чем на 50% от исходного значения по визуальной аналоговой шкале. Снижение этого показателя менее чем на 30% свидетельствует о неэффективности противоболевой терапии [9]. При отсутствии дос-

таточного эффекта одного из препаратов первой линии возможна их комбинация [7].

Также в качестве третьей линии терапии невропатической боли при ДПН, кроме опиоидов, могут быть рекомендованы высокодозный пластырь с капсаицином, трансдермальные системы с 5% лидокаином, внутривенные инъекции ботулотоксина типа А [7].

Тиоктовую кислоту и бенфотиамин можно по праву назвать препаратами с болезнью-модифицирующими эффектами (т. е. не только уменьшающими симптомы, но и тормозящими прогрессирование заболевания). Так, применение тиоктовой кислоты и бенфотиамина приводит к снижению окислительного стресса и улучшению функции эндотелия, восстановлению анатомической и функциональной целостности нервного волокна. Также болезнью-модифицирующим эффектом при ДПН обладает изменение образа жизни: диета, повышение физической активности, лечебная ходьба. При симптом-модифицирующем эффекте препарат уменьшает лишь выраженность симптомов без воздействия на само заболевание. К препаратам с симптом-модифицирующим эффектом можно отнести прегабалин, габапентин и антидепрессанты, а также опиоиды, трансдермальные системы с лидокаином, капсаицином и ботулинотерапию. Поэтому в программу лечения ДПН целесообразно включать препараты патогенетического действия [23].

Таким образом, ДПН представляет собой сложную, но решаемую медико-социальную и экономическую проблему. Для сохранения нормального качества жизни больных СД требуются регулярное (раз в год) неврологическое обследование и исследование вариабельности сердечного ритма (с помощью пульсоксиметра и тестов Эвинга), а при выявлении поражения нервной системы — как можно более раннее назначение патогенетической терапии. Тяжелые стадии ДПН не являются поводом для отказа от патогенетической нейротропной терапии, так как «точки невозврата» при ДПН не существует. Изменение образа жизни, а также коррекция регулируемых факторов риска (контроль артериального давления, отказ от курения, снижение избыточного веса и умеренные физические нагрузки) способствуют профилактике и замедлению прогрессирования ДПН на стадиях предиабета, метаболического синдрома и у пациентов с СД [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyyi diabet*. 2016;19(2):104–12. (In Russ.)].
2. Дедов ИИ, Калашникова МФ, Белоусов ДЮ. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования Форсайт-СД2. 2017. Сахарный диабет. 2017;20(6):403–19. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYU. Analysis of the cost of type 2 diabetes in the Russian Federation: results of the Russian multicenter observational pharmacoepidemiological study Foresight-SD2. 2017. *Sakharnyyi diabet*. 2017;20(6):403–19. (In Russ.)].
3. Баринов АН. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017;(2):40–52. [Barinov AN. Vegetative neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(2):40–52. (In Russ.)].
4. Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol*. 2017;60:1–5. doi: 10.1159/000459641. Epub 2017 Apr 20.
5. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):393–400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x. Epub 2009 Jan 16.
6. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):793–800. doi: 10.2337/dc14-2585. Epub 2015 Feb 9.
7. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
8. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic neuropathies. Vol. 2. Philadelphia:

Elsevier Saunders; 2005. P. 1951-91.

9. Федорова ОС, Гурьева ИВ, Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ. Роль диабетической дистальной полиневропатии в нарушении равновесия у пациентов с сахарным диабетом (Обзор литературы). *Эндокринология*. 2013; (1):43-50. [Fedorova OS, Gur'eva IV, Strokov IA, Akhmedzhanova LT. The role of diabetic distal polyneuropathy in imbalance in patients with diabetes mellitus (literature review). *Endokrinologiya*. 2013;(1):43-50. (In Russ.)].
10. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Oct;144:177-191. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.020. Epub 2018 Sep 7.
11. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain*. 2018 Mar; 159(3):469-480. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001116.
12. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.
13. Knowler W, Fowler S, Hamman R, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702): 1677-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4. Epub 2009 Oct 29.
14. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1294-9.
15. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):48-62. doi: 10.1900/RDS.2015.12.48. Epub 2015 Aug 10.
16. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Строков ИА. Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):113-21. [Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and nondiabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(4):113-21. (In Russ.)].
17. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologia*. 1995 Dec;38(12):1425-33.
18. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29(11):2365-70.
19. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2): 114-21.
20. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10): 2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
21. Stracke H, GausW, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Nov;116(10):600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351. Epub 2008 May 13.
22. 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;2016:4078695. doi: 10.1155/2016/4078695. Epub 2016 Jan 17.
23. Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН и др. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2019;(1):32-40. [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Barinov AN, et al. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid from the point of view of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;(1):32-40. (In Russ.)].

Поступила 11.02.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Верваг Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.