Диабетическая полиневропатия: диагностика, профилактика и лечение

Головачева В.А., Строков И.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Самая распространенная форма поражения периферической нервной системы при сахарном диабете — дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДСПН). Хроническая гипергликемия, дислипидемия, нарушение микроциркуляции считаются ключевыми механизмами развития ДСПН, но ее патогенез до конца не ясен и продолжает изучаться. В статье анализируются вопросы диагностики ДСПН, эффективные принципы лечения пациентов. Обсуждается применение альфа-липоевой кислоты (АЛК) как препарата для патогенетического лечения ДСПН. Описываются результаты клинических исследований по лечению ДСПН с помощью препаратов АЛК.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; полиневропатия; диагностика; лечение; альфа-липоевая кислота; тиоктовая кислота. **Контакты:** Вероника Александровна Головачева; **хохо.veronicka@gmail.com**

Для ссылки: Головачева ВА, Строков ИА. Диабетическая полиневропатия: диагностика, профилактика и лечение. Неврология, ней-ропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):113—118. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-4-113-118

Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment Golovacheva V.A., Strokov I.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The most common form of peripheral nervous system damage in diabetes mellitus is distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSSMPN). Chronic hyperglycemia, dyslipidemia, and impaired microcirculation are considered to be the key mechanisms for the development of DSSMPN, but its pathogenesis is still unclear and continues to be studied. The paper analyzes the issues of diagnosis of DSSMPN and the effective principles of patient treatment. It also discusses the use of alpha-lipoic acid (ALA) as a drug for the pathogenetic treatment of DSSMPN and describes the results of clinical trials of its treatment with ALA preparations.

Keywords: diabetic polyneuropathy; polyneuropathy; diagnosis; treatment; alpha-lipoic acid; thioctic acid.

Contact: Veronika Aleksandrovna Golovacheva; xoxo.veronicka@gmail.com

For reference: Golovacheva VA, Strokov IA. Diabetic polyneuropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-113-118

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – неврологическое осложнение сахарного диабета (СД) [1]. Частота поражения периферической нервной системы при СД, по данным разных авторов, составляет от 12 до 95% [2]. Такая вариабельность результатов эпидемиологических исследований объясняется особенностями обследования пациентов, критериями и методами диагностики. Самая распространенная форма ДПН – типичная ДПН, или дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДСПН), которая определяется у 50% пациентов с СД [3]. Важно отметить, что в России наблюдается гиподиагностика ДПН среди взрослых пациентов с СД 1-го и 2-го типа [4]. Так, авторы крупного российского исследования, включавшего 11 240 пациентов, показали, что среди взрослых пациентов с СД 1-го типа реальная распространенность ДПН была выше регистрируемой на 30,5%, а среди взрослых пациентов с СД 2-го типа — на 46,3%. Было отмечено, что большинство незарегистрированных случаев ДПН приходилось на ранние стадии, когда лечение заболевания и профилактика осложнений наиболее эффективны.

Из-за поздней диагностики ДПН (и, в частности, ДСПН) и отсутствия ее адекватной терапии у пациентов могут развиваться язвы стоп, гнойные раны («диабетическая стопа») и возникать необходимость ампутации пальцев или стопы [5]. У половины пациентов с ДСПН развивается интенсивная невропатическая боль, которая ухудшает ночной сон, снижает активность в течение дня и может приводить к психологическим проблемам (сниженное настроение, тревожность) или к клинически выраженным психическим нарушениям (депрессия, тревожные расстройства) [6]. Ранняя диагностика и адекватная терапия ДСПН позволяют предупредить развитие «диабетической стопы», невропатической боли, ампутации конечностей [7].

Факторы риска ДСПН

Длительное нарушение метаболизма глюкозы — основной фактор, приводящий к ДСПН [8, 9]. На вероятность развития ДСПН влияют возраст, длительность СД и уровень гликированного гемоглобина в крови. К другим факторам

риска ДСПН относятся ожирение, артериальная гипертензия, курение и дислипидемия [10]. Женский пол, ожирение, выраженное повреждение нервных волокон, тяжелое течение гипергликемии являются факторами риска болевой формы ДСПН [11]. Дислипидемия наряду с гипергликемией приводит к образованию свободных радикалов кислорода, дисфункции митохондрий в клетках эндотелия сосудистой стенки и шванновских клетках периферических нервов, к демиелинизации нервных волокон и аксонопатии [12].

Клиническая картина ДСПН

ДСПН обычно развивается медленно — в течение нескольких месяцев или лет [13]. У некоторых пациентов процессы повреждения периферических нервов, обусловленного СД, могут протекать бессимптомно и язва стопы становится первым клиническим проявлением ДСПН [7]. Однако у большинства пациентов ДСПН дебютирует с одного или нескольких невропатических симптомов в дистальных отделах ног: парестезии (ощущение ползания мурашек или покалывания), онемение, боль (жгучая, стягивающая, стреляющая, ноющая). При ДСПН симптомы развиваются симметрично в правых и левых конечностях, сначала появляются в дистальных отделах ног и всегда более выражены в ногах.

При неврологическом обследовании вначале может выявляться только ослабление вибрационной чувствительности в стопах [13]. По мере прогрессирования заболевания начинает обнаруживаться полиневропатический тип расстройств чувствительности (глубокой, тактильной, болевой, температурной) по типу «носков» и «перчаток», ослабляются или утрачиваются ахилловы и другие сухожильные и периостальные рефлексы. При осмотре кожных покровов стоп и голеней обнаруживаются характерные трофические изменения: сухость, шелушение, гиперкератоз, изменение цвета кожи (участки гиперпигментации), обеднение волосяного покрова, а в запущенных случаях ДСПН — язвенные дефекты, нагноения.

Диагностика ДСПН

Если эндокринолог впервые установил диагноз СД 1-го типа, у пациента отсутствуют субъективные жалобы на неприятные и болезненные ощущения в ногах, нет изменений при объективном осмотре ног, то полное обследование на наличие ДСПН следует проводить через 5 лет после диагностирования СД 1-го типа и далее ежегодно. Если же эндокринолог впервые диагностировал у пациента СД 2-го типа, то рекомендуется сразу после установления диагноза направить пациента к неврологу для обследования на наличие ДСПН [14]. Всех пациентов с СД 2-го типа рекомендуется ежегодно обследовать на наличие ДСПН, поскольку во многих случаях повреждение периферических нервов длительное время протекает бессимптомно или выражено минимально. Чем позже выявлена ДСПН, тем сильнее будут повреждения периферических нервов и меньше вероятность эффективно помочь пациенту. Поэтому ранняя диагностика ДСПН имеет важное практическое значение.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра ДСПН кодируется как «G63.2. Диабетическая полиневропатия» [15]. Диагноз ДСПН устанавливается на основании жалоб пациента, клинической картины заболевания, данных тщательного неврологического осмотра и результатов инструментальных методов исследования, которые подтверждают поражение периферических нервов.

Для диагностики ДСПН рекомендуется последовательно провести несколько этапов обследования пациента с СД [1, 7, 13]:

- 1. В беседе с пациентом выявить характерные жалобы и типичную клиническую картину ДСПН. Учитывая возможность длительного течения ДСПН бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, всех пациентов с СД рекомендуется активно расспрашивать на предмет наличия симптомов ДСПН. Такой подход позволит своевременно заподозрить ДСПН, провести необходимые дополнительные исследования и предупредить развитие необратимых инвалидизирующих состояний. Для активного расспроса пациента можно использовать специальные шкалы, которые помогают диагностировать ДСПН и наблюдать ее течение в динамике. К таким шкалам относятся, например, NSS (Neurological Symptoms Score – Шкала неврологических симптомов) и TSS (Total Symptom Score - Шкала общего счета симптомов). Врач уточняет у пациента наличие онемения, покалывания, жжения, утомляемости, судорог, боли в конечностях; просит пациента указать локализацию этих симптомов (в пальцах, кистях, стопах или голенях) и время их появления (днем или ночью). У пациентов с ДСПН могут выявляться любые из представленных симптомов, которые в начале заболевания локализуются в ногах (преимущественно в стопах), беспокоят эпизодически или постоянно, усиливаются к вечеру или в ночное время.
- 2. Провести внешний осмотр конечностей, определить характерные для ДСПН изменения их внешнего вида.
- 3. Исследовать неврологический статус, выявить типичные для ДСПН неврологические изменения. Неврологическое обследование имеет очень важное значение в диагностике ДСПН даже на ранних стадиях. Следует помнить, что нередко в начале заболевания единственным симптомом ДСПН может быть снижение вибрационной чувствительности в ногах. В дальнейшем присоединяются нарушения поверхностной чувствительности и обычно легкие симптомы периферического пареза в конечностях, преимущественно в ногах.
- 4. Провести электронейромиографию (ЭНМГ) периферических нервов рук и ног. При легких или субклинических проявлениях ДСПН наиболее часто обнаруживается замедление скорости проведения по дистальным отделам периферических нервов, что указывает на преобладание демиелинизации. При клинически выраженной ДСПН выявляются признаки как демиелинизации, так и аксональной дегенерации. По мере прогрессирования невропатии обычно отмечается преобладание аксональной дегенерации: значительное снижение амплитуды мышечного ответа и потенциала действия в дистальных отделах нерва. ЭНМГ золотой стандарт диагностики невропатии толстых волокон периферических нервов.
- 5. Оценить функциональное состояние тонких волокон в периферических нервах. ДСПН нередко дебютирует с поражения тонких волокон, при этом жалобы у пациента могут отсутствовать, а при ЭНМГ не выявляется никаких повреждений периферических нервов ног. В этом случае для ранней диагностики ДСПН целесообразно оценить состояние тонких нервных волокон чувствительных и вегетативных. Функцию тонких вегетативных волокон оценивают с помощью ортостатической пробы или количественного вегетативного тестирования. Функцию тонких волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность, определяют с помощью количественного сенсорного тестирования.

6. Исключить другие причины полиневропатии. Если у пациента диагностирован СД, то высока вероятность, что у него разовьется полиневропатия именно диабетической природы. Особенно это касается пациентов с СД 2-го типа, так как даже при хорошем лекарственном контроле уровня глюкозы в крови вероятность развития ДСПН может сохраняться. Но в 10% случаев у пациентов с СД наблюдаются полиневропатии недиабетической природы — воспалительные, дизиммунные, гипотиреоидные, B_{12} -дефицитные, наследственные.

К современным информативным методам ранней диагностики повреждения и утраты нервных волокон периферических нервов при ДСПН относятся несколько видов обследования: биопсия кожи дистального отдела ноги с оценкой плотности интрадермальных нервных волокон, корнеальная конфокальная микроскопия с оценкой плотности тонких волокон в роговице глаза, исследование функции потовых желез стоп с помощью количественных судомоторных рефлекс-тестов [14].

Лечение ДСПН

Лечение, которое могло бы полностью восстановить поврежденные вследствие СД периферические нервы, отсутствует [13]. Поэтому профилактика ДСПН и ее лечение уже на ранней стадии — ключевой компонент в ведении пациентов с СД. Лечение ДСПН состоит из адекватной терапии СД, коррекции сочетанных сердечно-сосудистых факторов риска и образа жизни, симптоматической фармакотерапии боли и патогенетической терапии [2, 5, 14, 16].

Оптимальный контроль уровня гликемии

Основа ведения пациентов с СД и ДСПН — контроль уровня гликемии и поддержание его на оптимальном уровне [1, 13]. Однако результаты исследований для пациентов с СД 1-го и 2-го типа различаются. Так, оптимальный контроль уровня гликемии у пациентов с СД 1-го типа позволяет достоверно предупредить развитие ДСПН, а также значимо замедлить ее прогрессирование [17]. В отношении пациентов с СД 2-го типа были получены другие результаты: в этом случае оптимальный контроль уровня гликемии позволяет предупредить или замедлить прогрессирование ДСПН, но не в такой значимой степени, как при СД 1-го типа [9]. Авторы обзоров и метаанализов считают, что у пациентов с СД 2-го типа вид фармакотерапии (таблетированные сахароснижающие средства или инсулин) и интенсивность этой терапии влияют на риск развития и прогрессирования ДСПН [7].

Образ жизни и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска

Для пациентов с СД большое значение имеет образ жизни [1, 13, 14]. Поддержание нормальной массы тела, физическая активность в течение дня, соблюдение диеты помогают поддерживать оптимальный уровень гликемии, предупреждать развитие и прогрессирование ДСПН. Артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение являются факторами риска ДСПН, поэтому необходима их адекватная коррекция. Всем пациентам с СД, особенно 1-го типа, необходима психологическая поддержка. При наличии сочетанных психологических проблем или невротических расстройств эффективно применение когнитивно-поведенческой терапии — метода психотерапии, который включен в рекомендации по лечению СД, тре-

воги, депрессии, инсомнии и хронической боли. Продемонстрирована эффективность междисциплинарного подхода в лечении пациентов с СД 1-го или 2-го типа с ДСПН [16].

Симптоматическая фармакотерапия болевой формы ДСПН

Если у пациента с ДСПН развилась невропатическая боль, то оптимизация контроля за уровнем гликемии не приведет к значимому облегчению боли [14]. Специфической патогенетической фармакотерапии боли при ДСПН пока не разработано, поэтому единственный метод, который может значимо облегчить невропатическую боль, — это терапия антиконвульсантами или антидепрессантами [7]. К препаратам, используемым для лечения болевой формы ДСПН, относятся амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин [9, 14]. Выбор лекарственного препарата осуществляет врач, учитывая противопоказания и сопутствующие заболевания, а также сочетанные жалобы у пациента с ДСПН (бессонница, тревожность, сниженное настроение, головная боль напряжения и т. д.).

Патогенетическая фармакотерапия ДСПН

Патогенетическая терапия представляет наибольший практический интерес и вызывает дискуссии среди экспертов [1, 7, 13]. В российской практике для лечения пациентов с ДСПН в стационарных и амбулаторных условиях широко применяются альфа-липоевая кислота (АЛК) и витамины группы В.

Альфа-липоевая кислота

АЛК (син.: 1,2-дитиолан-3-пентаноевая кислота, тиоктовая кислота) была обнаружена в митохондриях как вещество, выполняющее функцию коэнзима [18]. АЛК катализирует окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот (пирувата и альфа-кетоглютората). Это липофильный антиоксидант, при введении в организм восстанавливающийся до дигидролипоевой кислоты, которая нейтрализует свободные радикалы и супероксиды. Данные функции и определяют возможности применения АЛК в лечении пациентов с ДПН, потому что при СД происходит повреждение нервных волокон и микроциркуляторного русла вследствие окислительного стресса.

ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in DIabetic Neuropathy -«Альфа-липоевая кислота при диабетической невропатии») - первое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности АЛК при внутривенном введении в лечении ДСПН, проведенное в Германии [18]. Авторы исследования пришли к следующим выводам: 1) АЛК – эффективный и безопасный препарат для лечения ДСПН; 2) оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг; терапия в дозе 1200 мг не оказалась более эффективной, но при увеличении дозы повышался риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота); 3) шкала TSS признана основным инструментом для оценки эффективности лечения препаратами АЛК. ALADIN III - второе исследование, посвященное оценке эффективности внутривенного введения АЛК при ДСПН, также проведенное в Германии [19]. Авторы данного исследования сделали выводы, что через 3 нед после начала лечения отмечалось достоверное уменьшение количества баллов по шкале NIS-LL, снижение выраженности позитивных (боль, жжение, парестезия) и негативных (гипестезия, онемение) невропатических симпто-

мов и неврологического дефицита (парезы, снижение или выпадение рефлексов). SYDNEY I (SYmptomatic Diabetic NEuropathY - «Симптоматическая диабетическая невропатия») — рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в России [20]. Авторы продемонстрировали, что на 4-й неделе от начала лечения было получено значимое уменьшение выраженности симптомов ДПН по шкалам TSS и NIS-LL в сравнении с исходными показателями. Результаты данного исследования подтвердили эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут. Крупное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование NATHAN II (Neurological Assessment of THioctic Acid in diabetic Neuropathy - «Неврологическая оценка эффективности применения тиоктовой кислоты при диабетической невропатии») также показало преимущества терапии АЛК в дозе 600 мг/сут внутривенно перед плацебо (ПЛ) [21].

D. Ziegler и соавт. [21] опубликовали метаанализ 4 представленных выше исследований (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), в котором сравнили данные 716 пациентов с ДПН, получавших АЛК, и 542 пациентов, получавших ПЛ. Уменьшение числа баллов по шкале TSS более чем на 50% достоверно чаще встречалось в группе АЛК (у 52,7% пациентов), чем в группе ПЛ (у 36,9% пациентов; р<0,05). Среди всех симптомов на фоне терапии АЛК в наибольшей степени облегчалось жжение. Изучение динамики симптомов по шкале NSS на фоне лечения проводилось только по трем исследованиям, так как в исследовании ALADIN шкала NSS не применялась. По шкале NSS пациенты из группы АЛК показали улучшение, по статистической значимости не превосходившее таковое ПЛ. Но при оценке отдельных симптомов по шкале NSS было установлено, что после терапии болевая и тактильная чувствительность, ахилловы рефлексы достоверно более выраженно улучшились в группе АЛК, чем в группе ПЛ (p<0,05). Авторы заключили, что курс терапии АЛК (600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней) приводит к значимому улучшению в отношении позитивных невропатических симптомов и неврологического дефицита, а риск развития побочных эффектов терапии АЛК очень низкий.

По результатам исследований ALADIN II, SYDNEY II и NATHAN I, на фоне применения таблетированной формы АЛК отмечалось улучшение состояния пациентов с ДПН [22]. Оптимальная доза АЛК составила 600 мг/сут.

NATHAN I – крупное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось на базе 36 клиник Европы, США и Канады и включило 460 пациентов с ДПН [23]. Все пациенты были рандомизированы в две группы: 233 пациента получали АЛК в дозе 600 мг/сут, 227 пациентов — ПЛ. Терапия продолжалась в течение 4 лет. Авторы сделали вывод, что длительная терапия АЛК в дозе 600 мг/сут эффективно предупреждает прогрессирование ДПН и хорошо переносится пациентами. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie – «Исследование кардиальной автономной невропатии») показали положительное влияние АЛК в таблетированной форме на функцию вегетативных волокон, обеспечивающих иннервацию сердца [19]. В группе пациентов, получавших АЛК 200 мг 4 раза в день в течение 4 мес, было выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма, а в группе ПЛ такого не наблюдалось.

Авторы представленных исследований эффективности и безопасности АЛК при ДПН продемонстрировали, что АЛК улучшает состояние чувствительных, двигательных и вегетативных волокон в периферических нервах; снижает выраженность клинических проявлений ДПН и улучшает качество жизни пациентов. Тиогамма® - немецкий препарат АЛК, выпускаемый в форме раствора для внутривенных инфузий и таблеток и широко применяющийся в российской клинической практике [24]. Его отличие от других препаратов АЛК заключается в том, что раствор Тиогаммы® уже готов к применению и не требует дополнительного приготовления – разведения физиологическим раствором перед внутривенным введением. В одной таблетке Тиогаммы[®] содержится 600 мг АЛК, что составляет суточную дозу для пациента с ДПН. Возможность принимать суточную дозу однократно повышает комплаентность пациента к терапии. Клинические исследования данного препарата показали его эквивалентность по эффективности и безопасности оригинальному веществу АЛК, изученному в представленных выше исследованиях. Предлагается двухэтапная схема терапии Тиогаммой®: в течение 10 дней проводят инфузии по 50 мл раствора в день, что соответствует 600 мг АЛК в день (вводится внутривенно капельно, медленно, в течение 30-40 мин), затем переходят на препарат в форме таблеток, 600 мг/сут в течение 50 дней [25]. Если по каким-либо причинам пациент не может получать внутривенные инфузии Тиогаммой[®], то курс лечения можно начинать сразу с таблетированных форм. АЛК входит в российские стандарты лечения ДПН [26].

Витамины группы В

Витамины группы В играют важную роль в метаболических процессах, происходящих в нервной системе [27]. В медицинской практике препараты витаминов группы В применяются для лечения различных заболеваний [16, 28—35]. Комбинированные препараты, содержащие витамины B_1 , B_6 и B_{12} , рассматриваются как возможные патогенетические средства лечения ДСПН. Проведено множество российских исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность комбинированных препаратов группы В в лечении пациентов с СД 1-го и 2-го типа и сочетанной ДСПН [25, 36—38]. В российской практике витамины группы В широко используются для лечения пациентов с ДСПН как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Заключение

Как было показано, ДСПН — самая распространенная форма поражения периферических нервов при СД. В 90% случаев у пациентов с СД полиневропатия имеет диабетическую природу, и только в 10% случаев она может быть связана с другими заболеваниями (например, с системными воспалительными, эндокринными, дефицитными состояниями). Ранняя диагностика ДСПН позволяет своевременно назначить эффективное лечение и предупредить развитие инвалидизирующих состояний (периферических парезов в ногах, язв и гангрен стоп из-за нарушения чувствительности и присоединения инфекций, нарушения координации из-за сенситивной атаксии). Лечение при ДСПН состоит из оптимального контроля уровня гликемии, коррекции сочетанных сердечно-сосудистых факторов риска, модификации образа жизни (соблюдение диеты, физическая активность в течение

дня, поддержание нормальной массы тела), симптоматической фармакотерапии боли (антидепрессанты, антиконвульсанты или, в тяжелых случаях, опиоидные препараты) и патогенетической терапии (АЛК, витамины группы В). Тиогам-

ма[®] — препарат АЛК, широко используемый в российской клинической практике. Эффективность и безопасность АЛК при ДСПН продемонстрированы в международных исследованиях. АЛК входит в российские стандарты лечения ДПН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Садырин АВ, Карпова МИ, Долганов МВ. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности. РМЖ. 2016;(1):47-50. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Diabeticheskaya_polineyropatiya_voprosy_patogenezai_vozmoghnosti_lecheniya/ [Sadyrin AV, Karpova MI, Dolganov MV.
- genezai_vozmognnosti_lecheniya/ [Sadyrin AV, Karpova MI, Dolganov MV. Diabetic polyneuropathy: pathogenesis issues and possibilities. *RMZh*. 2016;(1):47-50. Available at: https://www.rmj.ru/articles/ endokrinologiya/ Diabeticheskaya_polineyropatiya_voprosy_patogenezai_vozmoghnosti_lecheniya/ (In Russ.)].
- 2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [published correction appears in *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2725]. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303
- 3. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, 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;43:817-24. doi: 10.1212/WNL.43.4.817
- 4. Сунцов ЮИ, Маслова ОВ, Дедов ИИ. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. Проблемы эндокринологии. 2010;56(1):3-8. Доступно по ссылке: https://www.mediasphera.ru/issues/problemyendokrinologii/2010/1/030375-9660201011 [Suntsov YuI, Maslova OV, Dedov II. Screening for complications of diabetes mellitus as a method of evaluating the treatment and care of patients. *Problemy endokrinologii*. 2010;56(1):3-8. Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2010/1/030375-9660201011 (In Russ.)].
- 5. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci.* 2014;10(2):345-54. doi: 10.5114/aoms.2014.42588
- 6. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diab Res Clin Pract*. 2018;144:177-91. doi: 10.1016/j.dia-bres 2018 08 020
- 7. Kioskli K, Scott W, Winkley K, et al. Psychosocial factors in painful diabetic neuropathy: a systematic review of treatment trials and survey studies. *Pain Med.* 2019;20:1756-73. doi: 10.1093/pm/pnz071
- 8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a
- 9. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2

- 10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- 11. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41:1068-75. doi: 10.2337/dc17-2062
- 12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10:393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
- 13. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
- 14. Yang H, Sloan G, Ye Y, et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:929. doi: 10.3389/fendo.2019.00929
- 15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева; 1995. Доступно по ссылке: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf [International statistical classification of diseases and problems related to health. Tenth revision. (IDC-10). Geneva; 1995. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10V olume2_en_2010.pdf].
- 16. Парфенов ВА, Головачева ВА, Фадеев ВВ и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. Медицинский совет. 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79
- [Parfenov VA, Golovacheva VA, Fadeev VV, et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2017;(1S):71-9. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79 (In Russ.)].
- 17. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7
- 18. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-33. doi: 10.1007/BF00400603
- 19. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence

- from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):421-30. doi: 10.1055/s-0029-1212132
- 20. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770-6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770
- 21. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
- 22. Строков ИА, Фокина АС, Головачева ВА. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;32(3):40-6. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislo toy.html
- [Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA. Alpha-lipoic acid a proper choice for the treatment of diabetic neuropathy? *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2013;32(3):40-6. Available at: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html (In Russ.)].
- 23. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, 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(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503
- 24. Пимонова ИИ. Применение препарата Тиогамма при заболеваниях периферической нервной системы. Медицинский вестник. 2010;21:526.
- [Pimonova II. The use of the drug Thiogamma in diseases of the peripheral nervous systemy. *Meditsinskiiy vestnik*. 2010;21:526 (In Russ.)].
- 25. Подачина СВ, Мкртумян АМ. Мильгамма композитум препарат выбора в лечении диабетической нейропатии. РМЖ. 2008;28:1887. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Milygamma_kompozitum__preparat_vybora__v_lechenii_diabeticheskoy_neyropatii/
- [Podachina SV, Mkrtumyan AM. Milgamma compositum the drug of choice in the treatment of diabetic neuropathy. *RMZh*. 2008;28:1887. Available at:
- https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Mil ygamma_kompozitum__preparat_vybora__v_lec henii diabeticheskoy neyropatii/(In Russ.)].
- 26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г.№ 1577н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии». Доступно по ссылке: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8364-prikaz-ministerstva-zdravoohra-

neniya-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-1577n-ob-utverzhdenii-standarta-per-vichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-dia-beticheskoy-polineyropatii

[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 28, 2012 No. 1577n «On approval of the standard of primary health care for diabetic polyneuropathy». Available at: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8364-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-1577n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-polinevropatii (In Russ.)].

- 27. Строков ИА, Фокина АС, Строков КИ, Дроконова ОО. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. Медицинский совет. 2014;(5):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 [Strokov IA, Fokina AS, Strokov KI, Drokonova OO. Modern principles for the diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet.* 2014;(5):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2014-5-38-43 [In Russ.)].
- 28. Головачева ВА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией: современные рекомендации по диагностике и лечению, возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;(18):24-9. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-24-29 [Golovacheva VA, Parfyonov VA. Management of patients with diabetic polyneuropathy: current guidelines for diagnosis and treatment, prospects for pharmacotherapy. *Medisinskiy sovet* = *Medical Council.* 2015;(18):24-9. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-24-29 (In Russ.)].
- 29. Ахмеджанова ЛТ, Баринов АН, Солоха ОА и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105

[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):100-5. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-100-105 (In Russ.)].

- 30. Стаховская ЛВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова МВ. Противоопухолевые эффекты сочетанного применения витаминов B_1 , B_6 и B_{12} . Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-101-105 [Stakhovskaya LV, Gromova OA, Torshin IYu, Filimonova MV. Antitumor effects of the combined use of vitamins B_1 , B_6 and B_{12} . Nevrologiya, neuropsychiatry, psychosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-101-105 (In Russ.)].
- 31. Головачева ВА, Головачева АА. Терапия острой неспецифической боли в спине: новые возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 [Golovacheva VA, Golovacheva AA. Therapy for acute nonspecific back pain: new additional opportunities. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):123-8. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-123-128 (In Russ.)].
- 32. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ, Федосеев СР, Мисюряева ЕВ. Неврологические осложнения алкогольной болезни и пути их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):124-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128 [Emelyanova AYu, Zinovyeva OE, Fedoseev SR, Misyuryaeva EV. Neurological complications of alcoholic disease and ways of their correction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):124-8. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-124-128 (In Russ.)].
- 33. Парфенов ВА, Головачева ВА. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. Терапевтический архив. 2019;91(8):155-9.
- doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315 [Parfenov VA, Golovacheva VA. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):155-9.
- doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315 (In Russ.)].
- 34. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3

35. Строков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии. Трудный пациент. 2009;(10):17-22. Доступно по ссылке: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vysokih-doz-vitaminov-gruppy-v-v-nevrologii/viewer [Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Solokha OA. The use of high doses of B vitamins in neurology. *Trudnyy patsiyent*. 2009;(10):17-22. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-

vysokih-doz-vitaminov-gruppy-v-v-

nevrologii/viewer (In Russ.)].

- 36. Верткин АЛ, Городецкий ВВ. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов Мильгамма и Бенфогамма в лечении диабетической полинейропатии. Фарматека 2006;(11):83-9. Доступно по ссылке: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6589 [Vertkin AL, Gorodetskiy VV. What is the advantage of benfotiamine-containing drugs Milgamma and Benfogamma in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Farmateka*. 2006;(11):83-9. Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6589 (In Russ.)].
- 37. Маркина ОА. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2003;(2):6-9. Доступно по ссылке: https://medi.ru/info/11187/ [Markina OA. The importance of the dosage form and route of administration of B vitamins to provide effective treatment for diabetic polyneuropathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2003;(2):6-9. Available at: https://medi.ru/info/11187/ (In Russ.)].
- 38. Мелешкевич ТА, Лучина ЕИ, Лукашова МЕ. Опыт применения препарата Мильгамма в условиях эндокринологического отделения. РМЖ. 2010;14:907. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_p rimeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_e ndokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6MztP0tSo [Meleshkevich TA, Luchina YEI, Lukashova ME. The experience of using the drug Milgamma in the conditions of the endocrinological department. RMZh. 2010;14:907. Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Opyt_primeneniya_preparata_Milygamma_v_usloviyah_endokrinologicheskogo_otdeleniya/#ixzz6M ztP0tSo (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати Received/Reviewed/Accepted 2.06.2020/5.07.2020/10.07.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется ООО «Верваг Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

Головачева В.А. https://orcid.org/0000-0002-2752-4109

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by WÖRWAG Pharma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Строков И.А. http://orcid.org/0000-0001-6950-7166