

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.8-031.14-02:616.379-008.64-07
DOI:10.23888/PAVLOVJ20164139-151

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

А.Н. Белова, М.Н. Кудыкин, Г.Е. Шейко

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России,
Верхне-Волжская набережная, 18, 603155, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

В статье представлен обзор данных литературы посвященный наиболее распространённому осложнению, ассоциированному с сахарным диабетом (СД) – диабетической периферической нейропатии (ДПН). ДПН является экономическим бременем для любого государства и значительно влияет на качество жизни пациентов. ДПН характеризуется прогрессирующей дегенерацией периферических нервов с развитием болевого синдрома, двигательных нарушений и потери чувствительности. Существует множество теорий развития ДПН, но основным этиологическим фактором является хроническая гипергликемия. В статье обсуждаются механизмы патогенеза развития ДПН. Отмечается отсутствие единой классификации ДПН при высокой вариабельности клинической картины. В статье рассматриваются вопросы диагностики и критериев постановки диагноза. Особое внимание уделяется патогенетическому и симптоматическому лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая периферическая нейропатия, терапия.

**DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY: EPIDEMIOLOGY,
PATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT**

A.N. Belova, M.N. Kudykin, G.E. Sheiko

Volga federal medical research center of Ministry of Health of the Russian Federation,
Verhne-Voljskayanaberejnaya, 18, 603155 N. Novgorod, Russian Federation

The article contains the review of literature data dedicated to the most common complication associated with diabetes mellitus (DM) – the diabetic peripheral neuropathy (DPN). DPN is regarded as economic burden for any state and significantly influences the quality of patient's life. DPN is characterized by progressive degeneration of peripheral nerves that leads to pain syndrome, movement disorders and loss of sensation. There is a set of theories of development of DPN, but the major etiological factor is the chronic hyperglycemia. The article describes pathophysiologic mechanisms of DPN development. It is noted that considering high variability of clinical pattern DPN has no unified classification. The article addresses issues related to diagnostics and criteria of establishing the diagnosis. Special attention of the article is dedicated to pathogenic and expected treatment methods.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, treatment.

Эпидемиология

На данный момент сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную проблему, в связи с огромной распространенностью, высоким риском развития осложнений, ранней инвалидизацией и высоким уровнем смертности [1]. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) представляет собой наиболее распространенное осложнение, связанное с СД, считается, что данная патология касается от 30% до 50% пациентов с СД [2]. ДПН, согласно определению ВОЗ, является патологией, при которой поражаются нервные волокна, с постепенной потерей чувствительности и образованием язв стоп [3, 4]. При этом ДПН развивается у пациентов с СД 1-го и 2-го типа с практически одинаковой частотой [5]. Серьезной клинической проблемой является развитие диабетической нейропатической боли, которую испытывают до 30% больных ДПН [4, 6]. ДПН является причиной развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, что в дальнейшем может привести к ампутации нижней конечности [7]. В результате поражения вегетативной нервной системы у пациентов с ДПН прогноз жизни ухудшается, а смертность возрастает на 25-50% [8].

Этиология и патогенез

Остается много спорных вопросов касательно этиологии ДПН, а патогенез представляет собой сложный многофакторный процесс, требующий дальнейшего изучения [9]. К основным причинам развития ДПН относится гипергликемия, продолжительность СД, гипоинсулинемия, дислипидемия, повышенное артериальное давление, возраст, курение и ожирение [10]. Тем не менее, согласно данным различных контролируемых исследований (DCCT, VACSMD, UKPDS, Рочестерская когорта, Steno-2), важнейшим патогенетическим фактором развития ДПН является гипергликемия. Также определена зависимость длительности СД и выраженности гипергликемии с течением ДПН [11]. ДПН включает целый каскад патогенети-

ческих механизмов с развитием метаболических и сосудистых нарушений.

Одним из основных механизмов патогенеза ДПН является активация полиолового пути утилизации глюкозы, вследствие длительной гипергликемии. При этом постепенно накапливаются сорбитол и фруктоза, снижается уровень миоинозитола и уменьшается активность Na⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы, снижается выработка АТФ с дальнейшим развитием «энергетического дефицита». В результате происходит распад белков и образование аммиака, который разрушает нервную ткань. Следующим важнейшим патогенетическим механизмом является блокада гексозаминового пути утилизации глюкозы, сопровождающаяся накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, гликозилированием белков и нарушением функции нервов. Также вследствие длительной гипергликемии образуется повышенное количество конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в базальной мембране сосудов и приводят к нарушению структуры белка в мембранах нервной клетки. Поражение эндотелия сосудов, в результате гликирования, приводит к развитию микроангиопатии. Нарушается функция *vasa nervorum*, что обуславливает развитие гипоксии нервной ткани [9, 11-13]. Стоит отметить, что также увеличение активности протеинкиназы С и блокада обмена жирных кислот приводят к нарушениям микроциркуляции. Не менее важную роль в патогенезе ДПН отводят развитию оксидативного стресса, при котором происходит снижение антиоксидантной защиты, накопление свободных радикалов, а также активация апоптоза [9, 14]. Вышеперечисленные патологические процессы приводят к снижению концентрации оксида азота, что также способствует нарушению микроциркуляции и поражению нервов. В настоящее время большое значение отводится иммунным механизмам в развитии ДПН. Имеются сведения о том, что образующиеся аутоантитела к инсулину перекре-

стно реагируют с фактором роста нервов (ФРН), что приводит к его снижению [12, 13, 15]. Также известно, что при развитии ДПН вырабатывается аутоиммунный иммуноглобулин, который приводит к апоптозу нейронов [16].

Клиническая картина

ДПН приводит к развитию различных синдромов, для которых, к сожалению, нет общепринятой классификации. Наиболее распространена классификация Р.К. Thomas (1997, 2003):

I. Быстро обратимая гипергликемическая нейропатия.

II. Генерализованная симметричная полинейропатия.

- острая сенсорная нейропатия;
- хроническая сенсорно-моторная нейропатия или дистальная симметричная полинейропатия;

- нейропатия тонких волокон;
- нейропатия толстых волокон;

III. Фокальные и мультифокальные нейропатии.

- центральная нейропатия конечностей;
- краниальная нейропатия;
- проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия);
- туловищная радикулонейропатия;
- сосуществующая хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия;

- вегетативная нейропатия [7].

Соответственно классификации Международной группы экспертов по ДПН, выделяют следующие формы:

- хроническая болевая;
- острая болевая;
- безболевая форма;
- стадия поздних осложнений [17].

Также ДПН разделяют на стадии соответственно классификации, предложенной Р.Д. Дуски соавт. (1999, 2003):

- нет объективных данных за ДПН (N0);

- бессимптомная (N1);

- нет симптомов и признаков ДПН, но есть нарушения неврологических тестов

(проводимость по нерву, количественное сенсорное тестирование, тесты автономной нервной системы) (N1a);

- нет симптомов и признаков ДПН, но есть нарушения неврологических тестов и нарушения, выявленные при неврологическом осмотре (N1b);

- симптоматическая нейропатия (N2);

- есть симптомы и признаки ДПН + положительные результаты неврологических тестов (N2a);

- N2a и слабость тыльных сгибателей стопы (N2b);

- тяжелая инвалидизирующая (N3) [18, 19].

Клинические проявления ДПН многообразны и подразделяются на позитивные и негативные. К позитивным симптомам относят нейропатическую боль и дизестезии. Негативные симптомы включают различные нарушения чувствительности, снижение глубоких рефлексов [20]. Стоит указать, что клинические проявления ДПН будут отличаться в зависимости от типа пораженных нервных волокон. Поражение волокон малого диаметра проявляется развитием болевого синдрома, вегетативными нарушениями и снижением болевой и температурной чувствительности [15, 21]. Поражение волокон большого диаметра проявляется минимальной клинической симптоматикой и чаще сопровождается нарушением глубокой чувствительности [10].

Диагностика

При диагностике ДПН оцениваются жалобы пациента, анамнез, чувствительные, двигательные нарушения, вегетативные расстройства. Для подтверждения диагноза ДПН проводят инструментальные исследования, такие как электронейромиография (ЭНМГ), исследование вегетативных кожных симпатических потенциалов [15].

При оценке неврологического статуса выявляется нарушение болевой, температурной чувствительности в дистальных отделах конечностей (по типу «носков» и «перчаток»). Также выявляется снижение вибрационной чувствительности, нарушение дискриминационного чувства, сниже-

ние сухожильных рефлексов (ахилловых, коленных) [12]. Для оценки выраженности симптомов ДПН используются следующие опросники: общая шкала неврологических симптомов (TSS), шкала неврологических симптомов (NSS), шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS), гамбургский опросник по болевому синдрому (HPAL), Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI) [17]. Выраженность болевого синдрома оценивается с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Оценка тактильной чувствительности может проводиться с помощью ваты, мягкой щетки или моноволокном Семмес-Вайнштейна 1 г и 10 г, болевая чувствительность исследуется колесом Вартенберга и специальной безопасной неврологической иглой. Вибрационная чувствительность оценивается камертоном 128 Гц, температурная чувствительность с помощью холодного и теплого объекта (Tip Therm). Проприоцептивная чувствительность оценивается при пассивном сгибании пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами [22].

Лабораторные исследования в рутинной клинической практике сводятся к определению гликированного гемоглобина и уровня гликемии натощак и после нагрузки. Активно изучается роль определения уровня ФРН в качестве раннего маркера ДПН [23].

Для оценки состояния нервных волокон используются инвазивные методы исследования, такие как биопсия нерва и биопсия кожи. Биопсия нерва применяется при атипичных формах нейропатии для уточнения диагноза. Биопсия кожи является малоинвазивной и широко используемой методикой, помогающая оценить состояние нервных волокон на ранних стадиях СД [24]. Также для выявления ранних признаков ДПН используется неинвазивный метод диагностики – конфокальная микроскопия роговицы [25].

К электрофизиологическим методам диагностики ДПН относится ЭНМГ. При

данном виде обследования выявляются признаки поражения аксона (снижение амплитуды М-ответа), а также признаки демиелинизации (снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменения F-волн). Необходимо отметить, что на уже ранней стадии развития ДПН скорость проведения по моторным и сенсорным нервам может снижаться, но в последующем длительное время остаётся стабильной, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают [15, 24, 26]. При проведении ЭНМГ практически у 100% больных определяются признаки нейропатии, при этом частота нейропатии, определяемой на основании симптомов составляет около 25% [27].

Основными диагностическими критериями ДПН являются наличие СД, продолжительная хроническая гипергликемия, наличие признаков дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии, исключение других причин сенсомоторной полинейропатии, диабетическая ретино- и нефропатия, близкие по тяжести к полинейропатии [8, 26]. Также необходимо отметить, что все пациенты при постановке диагноза СД 2-го типа должны пройти обследование на выявление ДПН. Пациентам с СД 1-го типа необходимо обследоваться спустя 5 лет после постановки диагноза. При этом скрининг ДПН необходимо проводить каждый год с обязательной оценкой чувствительных расстройств и глубоких рефлексов на нижних конечностях [7].

Лечение

Терапия ДПН должна включать воздействие на основные патогенетические механизмы, симптоматическое лечение, а также профилактику прогрессирования осложнений нейропатии [28]. Достижение нормального уровня глюкозы в крови является одним из важнейших аспектов лечения ДПН [29]. Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением сахароснижающих препаратов [20], а также инсулинотерапией в виде длительных подкожных инфузий. Согласно данным исследования DCCT/EDIC у больных

с СД 1-го типа значительно снижается риск развития ДПН при удовлетворительном контроле гликемии. Стоит отметить, что у пациентов с СД 2-го типа согласно исследованиям UKPDS и ADVANCE поддержание нормального уровня гликемии не показало достоверных данных при лечении ДПН [12, 19, 30]. Тем не менее, существуют данные, что на фоне длительного гликемического контроля снижается выраженность клинических проявлений ДПН, в частности, болевого синдрома [15].

В патогенетической терапии распространено применение антиоксидантов, в частности, препарата-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК). Основными эффектами АЛК являются антиоксидантный (связывание свободных радикалов и свободного тканевого железа, увеличение уровня оксида азота), энергетический (влияние на обмен глюкозы и липидов с активацией цикла Кребса), нейротропный (положительное влияние на аксональный транспорт, стимуляция роста аксонов), антигипоксический (усиление эндоневрального кровотока) [15, 19, 31]. Для оценки эффективности и безопасности, выработки оптимального режима дозирования и продолжительности приема АЛК были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (ALADINI, ALADINII, ALADINIII, SYDNEYI, SYDNEYII, NATHANI, NATHANII, ORPIL, DEKAN), в ходе которых были получены положительные результаты [4, 19, 32].

Патогенетически обоснованным является назначение витаминов группы В, так как данная группа лекарственных средств участвуют в проведении нервного импульса, аксональном транспорте, межсинаптической передаче, миелинизации нервных волокон и реакциях энергообмена [7, 20, 29].

Свою эффективность и безопасность в исследованиях FREMANTLE и FIELD показал препарат из группы фибратов – фенофибрат. Данный препарат снижает прогрессирование ДПН путем улучшения микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II, по-

вышения синтеза оксида азота [33]. Также в ряде исследований выявлен положительный эффект ипидакрина, Гинкго Билоба, гамма-линоленовой кислоты, ацетил L-карнитина, витамина С, витамина Е, этилметилгидроксипиридина сукцината, триметилгидразиния пропионата (мельдоний) при лечении ДПН [19, 34]. Существуют экспериментальные методы лечения ДПН. К ним относятся применение ингибиторов альдоредуктазы, воздействующих на полиоловый путь метаболизма глюкозы [19, 35]. Также есть указания на попытки лечения человеческим рекомбинантным фактором роста нервов (ФРН) [36]. Изучается применение ганглиозидов и сиалогликолипидов, а также иммунотерапия. В эксперименте показана эффективность агонистов к глюкогаionoподобному белку-1 [24].

При симптоматической терапии ДПН для облегчения боли применяют антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты [37]. Имеются данные, что нестероидные противовоспалительные препараты не рекомендуются для лечения боли при ДПН из-за их неэффективности [38].

Европейская федерация неврологических сообществ и Американская академия неврологии опубликовали рекомендации касательно лечения боли при ДПН. К сожалению, представленные данные противоречивы. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических сообществ, препаратами первой линии для лечения нейропатической боли при болевых невропатиях являются габапентин, дулоксетин, венлафаксин, а также трициклические антидепрессанты. Однако согласно Американской академии неврологии, препаратами первой линии является прегабалин, второй линии – габапентин, вальпроат натрия, amitриптилин, дулоксетин, венлафаксин, капсаицин, морфин и трамадол. Стоит отметить, что Американская академия неврологии не рекомендует использовать для лечения болевой нейропатии клонидин, мексилетин, пентоксифиллин, витамины и АЛК в

связи с отсутствием убедительных доказательств их эффективности [4, 39, 40]. Напротив, в международных руководствах имеются рекомендации по назначению АЛК для лечения нейропатической боли с уровнем доказательности А [8].

Назначение опиатов при нейропатической боли остается дискуссионным вопросом, так как при длительном применении они вызывают формирование лекарственной зависимости. По данным Европейской федерации неврологических обществ применение опиоидных наркотических анальгетиков (оксикодон, трамадол) рекомендовано с уровнем доказательности В, а по данным Американской академии неврологии с уровнем доказательности А [39]. Также для лечения боли при ДПН используются трансдермальные терапевтические формы лидокаина, капсаицина [41, 42]. Изучается эффективность ботулотоксина, агонистов никотиновых рецепторов и дериватов нитратов при боли у пациентов с ДПН [43-45]. Для купирования симптомов раздражения нервных волокон применяют баклофен, хинидин, тизанидин, а также бензодиазепины [15, 19].

Тем не менее, несмотря на большое разнообразие лекарственных средств, ни один из представленных препаратов не может обеспечить выраженного снижения болевого синдрома. Стоит отметить, что мототерапия не уступает по эффективности применению комбинации препаратов [46].

Нефармакологические методы лечения ДПН включают гипербарическую ок-

сигенацию, фото-, магнитотерапию, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляцию паретичных мышц, чрескожную электронейростимуляцию, игло-рефлексотерапию, монохроматическое инфракрасное облучение, а также ЛФК [47, 48]. Несмотря на широкое распространение этих технологий лечения, особенно в нашей стране, качественных клинических испытаний, рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности нефармакологических методов лечения крайне мало.

В заключение необходимо отметить, что поражение нервной системы является одной из ведущих причин снижения качества и продолжительности жизни больных сахарным диабетом. При этом только комплексный подход к лечению данной патологии может способствовать уменьшению выраженности патологических проявлений со стороны центральной и периферической нервной системы и снижению риска инвалидизации [49].

Несмотря на то, что на данный момент подробно изучены патогенетические механизмы развития диабетической периферической нейропатии, так и не разработан единый алгоритм ведения пациентов с данной патологией. Остаются спорными вопросы классификации, методики обследования и тактики лечения пациентов с диабетической периферической нейропатией, что продолжает оставаться предметом многочисленных исследований и профессиональной дискуссии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, №1S. С. 1-171. doi: 10.14341/DB20151S1-112.
2. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol Res.* 2014. Vol. 80, P. 21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
3. Яхно Н.Н., ред. Боль: руководство для врачей и студентов. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
4. Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy // F1000 Res. 2016. (F1000 Faculty Rev): 738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1. eCollection 2016. Available at:

- <http://f1000research.com/articles/5-738/v1>. (Accessed 01 August 2016).
5. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. М: МИА, 2009. 488 с.
 6. Tavakoli M., Malik R.A. Management of painful diabetic neuropathy // *Expert Opin Pharmacother*. 2008. Vol. 9, №17. P. 2969-2978. doi: 10.1517/14656560802498149.
 7. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28, №4. P. 956-962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
 8. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, №10. P. 2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
 9. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets // *Nature Reviews Neurology*. 2011. Vol. 7, №10. P. 573-583. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137.
 10. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects // *Diabetes Metab Res Rev*. 2008. Vol. 24, №1. P. 52-57. doi: 10.1002/dmrr.817.
 11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54, №6. P. 1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
 12. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия // *Consilium Medicum*. 2014. №4. С. 12-19.
 13. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. №4. С. 4-13.
 14. Liang M., Wang J., Xie C., Yang Y., Tian J.W., Xue Y.M. et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria // *J. Diabetes*. 2014. Vol. 6, №5. P. 417-426. doi: 10.1111/1753-0407.12134.
 15. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2011. 498 с.
 16. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M., Atkinson M.A., Maclaren N.K., Tobin A.J. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-independent diabetes mellitus // *J. Clin Invest*. 1992. Vol. 89, №1. P. 283-292. doi:10.1172/JCI115573.
 17. Boulton A.J., Gries F.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme, 2002. P. 378-385.
 18. Dyck P.J., Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D., eds. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme, 2003. P. 170-175.
 19. Нестерова М.В., Галкин В.В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013. Vol. 5, № 2. P. 97-105. doi:10.14412/2074-2711-2013-2422.
 20. Бирюкова Е.В., Ягубова Т.Р. Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии // *Consilium Medicum*. 2015. Vol. 17, №4. P. 68-72.
 21. Tran C., Philippe J., Ochsner F., Kuntzer T., Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy // *Swiss Med Wkly*. 2015. №145. P.w14131. doi:10.4414/smw.2015.14131. Available at: <http://www.smw.ch/content/smw-2015-14131> (Accessed 23 June 2016).

22. Naanpaa M.L., Backonja M.M., Bennett M.I., Bouhassira D., Cruccu G., Hansson T. et al. Assessment of neuropathic pain in primary care // *Am J Med.* 2009. Vol. 122, №10. P. S13-S21. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.006.
23. Политова Е.А., Логачев М.Ф., Заванденко Н.Н. Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы) // *Детская больница.* 2012. Т. 49, №3. С. 54-59.
24. Ахмеджанова Л. Т. По материалам XXII международной конференции по диабетической полиневропатии «нейродиаб» (27-30 сентября 2012 г., Дрезден, Германия) // *Неврологический журнал.* 2012. Т. 17, №24. С. 48-51. doi:10.18821/1560-9545-2012-17-5-48-51.
25. Shtein R.M., Callaghan B.C. Corneal confocal microscopy as a measure of diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2013. Vol. 62, №1. P. 25-26. doi:10.2337/db12-1114.
26. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Diabetic polyneuropathy.* 2-nd ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999. P. 255-278.
27. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman N.A., Hokanson J.L., Low P.A., O'Brien P.C. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects // *Neurology.* 1995. Vol. 45, №6. P. 1115-1121. doi: 10.1212/wnl.45.6.1115.
28. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44, №11. P. 1973-1988. doi: 10.1007/s001250100001.
29. Kibirige D., Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? // *J Diabetes MetabDisord.* 2013. Vol. 12, №1. P. 17. doi:10.1186/2251-6581-12-17. Available at: <http://www.jdmdonline.com/content/12/1/17>. (Accessed 23 June 2016).
30. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P. A. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33, №5. P. 1090-1096. doi:10.2337/dc09-1941.
31. Oyenih A.B., Ayeleso A.O., Mukwevho E., Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy // *Biomed Res Int.* 2015. № 2015. P. 15. doi:10.1155/2015/515042. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042>. (Accessed 23 June 2016).
32. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29, №11. P. 2365-2370. doi:10.2337/dc06-1216.
33. Rajamani K., Colman P.G., Li L.P., Best J.D., Voysey M., D'Emden M.C. et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 373, №96770. P. 1780-1788. doi:10.1016/S0140-6736(09)60698-X.
34. Yoshikawa T. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications // *Antioxidants Redox Signaling.* 1999. Vol. 1, №4. P. 469-480. doi: 10.1089/ars.1999.1.4-469.
35. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy // *Cochrane Database. Syst Rev.* 2007. №4. CD004572. doi: 10.1002/14651858.cd004572.pub2. Available at: http://www.cochrane.org/CD004572/NEUROMUSC_aldose-reductase-inhibitors-for-the-treatment-of-diabetic-polyneuropathy. (Accessed 17 August 2016).
36. Apfel S.C., Schwartz S., Adornato B.T., Freeman R., Biton V., Rendell M. et al. Efficacy and safety of recombinant hu-

- man nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2000. Vol. 284, №17. P. 2215-2221. doi:10.1001/jama.284.17.2215.
37. Hao C.Z., Wu F., Lu L., Wang J., Guo Y., Liu A.J. et al. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy: an updated meta-analysis of 10 high-quality randomized controlled studies // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, №10. P.e76113. doi:10.1371/journal.pone.0076113. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076113>. (Accessed 17 August 2016).
38. Vinik A.I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy // *Am J Med*. 1999. Vol. 107, №2. P. 17-26. doi:10.1016/s0002-9343(99)00009-1.
39. Callaghan B.C., Feldman E.L. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161, №9. P. 674-675. doi:10.7326/M14-2157.
40. Griebeler M.L., Morey-Vargas O.L., Brito J.P., Tsapas A., Wang Z., Carranza Leon B.G. et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2014. Vol. 161, №9. P. 639-649. doi:10.7326/M14-0511.
41. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S., Pennella-Vaughan J., Lodewick P.A., Dworkin R.H. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy // *Arch Neurol*. 2004. Vol. 61, №6. P. 914-918. doi: 10.1001/archneur.61.6.914.
42. Biesbroeck R., Bril V., Hollander P., Kabadi U., Schwartz S., Singh S.P. et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy // *Adv Ther*. 1995. Vol. 12, №2. P. 111-120.
43. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M., Tseng I.J., Chang H.H., Hu C.J. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial // *Neurology*. 2009. Vol. 72, №17. P. 1473-1478. doi:10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf.
44. Agrawal R.P., Choudhary R., Sharma P., Sharma S., Beniwal R., Kaswan K. et al. Glyceryltrinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study // *Diabet Res Clin Pract*. 2007. Vol. 77, №2. P. 161-167. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.003.
45. Rowbotham M.C., Rachel Duan W., Thomas J., Nothaft W., Backonja M.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain // *Pain*. 2009. Vol. 146, № 3. P. 245-252. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.013.
46. Magrinelli F., Zanette G., Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment // *Rev Pract Neurol*. 2013. Vol. 13, № 5. P. 292-307. doi: 10.1136/practneurol-2013-000536.
47. Powell M.W., Carnegie D.H., Burke T.J. Reversal of diabetic peripheral neuropathy with phototherapy (MIRE) decreases falls and the fear of falling and improves activities of daily living in seniors // *Age Ageing*. 2006. Vol. 35, №1. P. 11-16. doi: 10.1093/ageing/afi215.
48. Singleton J.R., Marcus R.L., Jackson J.E. et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy // *Ann Clin Transl Neurol*. 2014. Vol. 1, №10. P. 844-849. doi: 10.1002/acn3.125.
49. Маркин С.П. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. Т. 112, №5. С. 77-80.

References

1. Dedov II, Shwstakova MV. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nyh saharnym diabetom [Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients]. *Saranyi di-*

- abet [*Diabetes mellitus*]. 2015; 18(1S): 1-171. (in Russian). doi: 10.14341/DB20151S1-112.
2. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res.* 2014; 80: 21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005.
 3. Yakhno NN, ed. *Bol'. Rukovodstvo dlya vrachei i studentov [Pain. Guidelines for doctors and students]*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 304 p. (in Russian)
 4. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000 Res.* 2016. (F1000 Faculty Rev): 738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1. eCollection 2016. Available at: <http://f1000research.com/articles/5-738/v1>. (Accessed 01 August 2016).
 5. Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG, *Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlya vrachei [Neurological disorders in endocrine diseases. Guidelines for doctors]*. Moscow: MIA; 2009. 488 p. (in Russian).
 6. Tavakoli M, Malik RA. Management of painful diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(17): 2969-2978. doi: 10.1517/14656560802498149.
 7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28(4): 956-962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
 8. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33(10): 2285-2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
 9. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology.* 2011; 7(10): 573-583. doi: 10.1038/nrneurol.2011.137.
 10. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(1): 52-57. doi: 10.1002/dmrr.817.
 11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(6): 1615-1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
 12. Gur'eva IV, Levin OS. Diabeticheskaja polinejropatija [Diabetic polyneuropathy]. *Consilium Medicum [Consilium-Medicum]*. 2014; 4: 12-19. (in Russian)
 13. Stokov IA, Stokov KI, Albekova ZhS. Vzgljad nevrologa i jendokrinologa na voprosy lechenija diabeticheskoy polinevropatii. Jeffektivnaja farmakoterapija [View of the neurologist and endocrinologist on questions of treatment of a diabetic polyneuropathy. Effective pharmacotherapy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2011; 4: 4-13. (in Russian)
 14. Liang M, Wang J, Xie C, Yang Y, Tian JW, Xue Y et al. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria. *J. Diabetes.* 2014; 6(5): 417-426. doi: 10.1111/1753-0407.12134.
 15. Levin OS. *Polinevropatii [Polyneuropathies]*. Moscow: MIA; 2011. 498 p. (in Russian)
 16. Kaufman DL, Erlander MG, ClareSalzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulindependent diabetes mellitus. *J. Clin Investiga.* 1992; 89(1): 283-292. doi: 10.1172/JCI115573.
 17. Boulton AJ, Gries FA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2002. p. 378-385.
 18. Dyck PJ, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D., eds. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook*

- of *Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 170-175.
19. Nesterova MV, Galkin VV. Patogeneza, klassifikacija, klinika i lečenje diabetičeskoj polinejropatiji [Pathogenesis, classification, clinic and treatment of diabetic polyneuropathy]. *Nevrologija, nejrropsihiatrija, psihosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatic medicine]*. 2013; 5(2): 97-105. (in Russian) doi:10.14412/2074-2711-2013-2422.
 20. Biryukova EV, Yagubova TR. Primene-nie vitaminov gruppy B v kompleksnom lečenii diabetičeskoj nejropatiji [B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy]. *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*. 2015; 17(4): 68-72. (in Russian)
 21. Tran C, Philippe J, Ochsner F, Kuntzer T, Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy. *Swiss Med Wkly*. 2015; 145: w14131. doi: 10.4414/smw.2015.14131. Available at: <http://www.smw.ch/content/smw-2015-14131/> (Accessed 23 June 2016).
 22. Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson T et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med*. 2009; 122(10): S13-S21. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.006.
 23. Politova EA, Logachev MF, Zavadenko NN. Diabetičeskaja periferičeskaja polinejropatija (obzor literatury) [Diabetic peripheral polyneuropathy (literature review)]. *Detskaja bol'nitsa [Children's hospital]*. 2012; 49(3): 54-59. (in Russian).
 24. Akhmedzhanova LT. Po materialam XXII mezhdunarodnoj konferencii po diabetičeskoj polinevropatii «nejro-diab» (27-30 sentjabrja 2012 g., Drezden, Germanija) [The materials of the 22nd International meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group "Neuro-diab" (27-30 th September 2012, Dresden, Germany)]. *Nevrologičeskii žurnal [Neurological Journal]*. 2012; 17(24): 48-51. (in Russian). doi: 10.18821/1560-9545-2012-17-5-48-51.
 25. Shtein RM, Callaghan BC. Corneal confocal microscopy as a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2013; 62(1): 25-26. doi: 10.2337/db12-1114.
 26. Dyck PJ, Dyck PJB. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK., eds. *Diabetic polyneuropathy*. 2-nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999. p. 255-278.
 27. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995; 45(6): 1115-1121. doi: 10.1212/wnl.45.6.1115.
 28. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44(11): 1973-1988. doi: 10.1007/s001250100001.
 29. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12(1): 17. doi: 10.1186/2251-6581-12-17. Available at: <http://www.jdmdonline.com/content/12/1/17>. (Accessed 23 June 2016).
 30. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary P A et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010; 33(5): 1090-1096. doi: 10.2337/dc09-1941.
 31. Oyenihni AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 15. doi: 10.1155/2015/515042. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042>. (Accessed 23 June 2016).

32. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2006; 29(11): 2365-2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
33. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(96770): 1780-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60698-X.
34. Yoshikawa T. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications. *Antioxidants Redox Signaling*. 1999; 1(4): 469-480. doi: 10.1089/ars.1999.1.4-469.
35. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database*. Syst Rev. 2007; 4. CD004572. doi: 10.1002/14651858.cd004572.pub2. Available at: http://www.cochrane.org/CD004572/NEUROMUSC_aldose-reductase-inhibitors-for-the-treatment-of-diabetic-polyneuropathy. (Accessed 17 August 2016).
36. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284(17): 2215-2221. doi: 10.1001/jama.284.17.2215.
37. Hao CZ, Wu F, Lu L, Wang J, Guo Y, Liu AJ et al. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy: an updated meta-analysis of 10 high-quality randomized controlled studies. *PLoS ONE*. 2013; 8(10): e76113. doi: 10.1371/journal.pone.0076113. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076113>. (Accessed 17 August 2016).
38. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med*. 1999; 107(2): 17-26. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00009-1.
39. Callaghan BC, Feldman EL. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9): 674-675. doi: 10.7326/M14-2157.
40. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 161(9): 639-649. doi: 10.7326/M14-0511.
41. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2004; 61(6): 914-918. doi: 10.1001/archneur.61.6.914.
42. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Khabadi U, Schwartz S, Singh SP et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther*. 1995; 12(2): 111-120.
43. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2009; 72(17): 1473-1478. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf.
44. Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, Sharma S, Beniwal R, Kaswan K et al. Glyceryltrinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabet Res Clin Pract*. 2007; 77(2): 161-167. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.003.
45. Rowbotham MC, Rachel Duan W, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain.

- Pain*. 2009; 146(3): 245-252. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.013.
46. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Rev Pract Neurol*. 2013; 13(5): 292-307. doi: 10.1136/practneurol-2013-000536.
47. Powell MW, Carnegie DH, Burke TJ. Reversal of diabetic peripheral neuropathy with phototherapy (MIRE) decreases falls and the fear of falling and improves activities of daily living in seniors. *Age Ageing*. 2006; 35(1): 11-16. doi: 10.1093/ageing/afi215.
48. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1(10): 844-849. doi: 10.1002/acn3.125.
49. Markin SP. Porazhenija nervnoj sistemy u pacientov s saharным diabetom [Disorders of nervous system at patients with diabetes mellitus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2012; 112(5): 77-80. (in Russian)

Белова А.Н. – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по неврологии Министерства здравоохранения РФ по Нижегородской области, заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Кудыкин М.Н. – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, флебологии, сосудистой хирургии и интервенционной радиологии ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г. Нижний Новгород.
E-mail: mady5@yandex.ru

Шейко Г.Е. – врач-невролог, младший научный сотрудник консультативно-реабилитационного отделения «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, г. Нижний Новгород.