

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Современные представления о патофизиологии и лечении диабетической полиневропатии

А.Б. Данилов, В.А. Оленич

Адрес для переписки: Андрей Борисович Данилов, andreidanilov@mail.ru

Сахарный диабет – одна из крупнейших проблем здравоохранения XXI в. Заболевание оказывает влияние на разные уровни периферической нервной системы – от корешка спинномозгового нерва до дистального аксона и ассоциируется с развитием различных невропатических осложнений, которые могут протекать как в острой, так и в хронической форме. В данной статье рассмотрена наиболее распространенная дистальная симметричная диабетическая полиневропатия. Особое внимание уделено ее патогенезу и лечению, представления о которых существенно изменились за последнее десятилетие.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная симметричная диабетическая полиневропатия, междисциплинарный подход, патогенетическая терапия, симптоматическое лечение

Введение

Сахарный диабет является одной из крупнейших проблем здравоохранения XXI в. По прогнозам, количество страдающих данным заболеванием с 2000 по 2030 г. удвоится и достигнет пандемического уровня – 366 млн человек [1]. Наиболее частым его осложнением признана диабетическая полиневропатия (ДПН) – отмечается в 50% случаев [2–6]. Встречаются также диабетическая вегетативная невропатия, краниальная невропатия, множественная мононевропатия, невропатия, связанная с терапией сахарного диабета, радикулопатия [7]. Повышенный

риск развития невропатий при сахарном диабете связывают как с плохим контролем уровня глюкозы в крови, так и с быстрым уменьшением гипергликемии.

Диабетическая полиневропатия значительно снижает качество жизни больных и считается одной из ведущих причин инвалидизации, прежде всего вследствие диабетической язвы стопы. У пациентов с невропатией на 15% повышен риск образования язв. Последние в 6–43% случаев становятся причиной ампутации конечности [8].

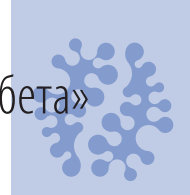
Наличие ДПН существенно увеличивает расходы на лечение

больных сахарным диабетом [9]. Так, в США общие годовые затраты на одного пациента составляют 6632 доллара [10]. В 2012 г. из 245 млрд долларов 27% были израсходованы на терапию ДПН [11, 12].

Торонтская группа ведущих экспертов по ДПН охарактеризовала данное заболевание как «симметричную, зависимую от протяженности поражения сенсомоторную полиневропатию, связанную с метаболическими и микрососудистыми изменениями, которые возникли в результате воздействия хронической гипергликемии и сердечно-сосудистых факторов риска» [4].

Сначала чувствительность нарушается в нижних конечностях, затем – в верхних (по типу «чулки и перчатки»). Для ранних стадий ДПН поражение двигательной порции нерва не характерно.

Пациенты отмечают онемение, покалывание, жжение, болевые ощущения от неболевых раздражителей (аллодиния) или повышенную чувствительность к болевым раздражителям (гипералгезия). При этом выраженность симптомов не связана напрямую со степенью поражения аксонов. Нередко у пациентов с выраженным болевым синдромом при проведении электрофизиологических исследований обнаруживается минимальный



сенсорный дефицит или его отсутствие [4]. Нейропатическая боль отмечается у 20–30% пациентов с ДПН и является одной из основных причин обращения за медицинской помощью [5, 6, 8, 13].

Диабетическую полиневропатию следует отличать от невропатии, обусловленной терапией диабета. Это редко диагностируемая, ятрогенная невропатия тонких волокон, которая определяется как острое начало невропатической боли и/или вегетативной дисфункции в течение восьми недель после значительного улучшения контроля гликемии – снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) более чем на 2% за три месяца [14]. Заболевание было обнаружено вскоре после начала введения инсулина и получило название «инсулиновый неврит» [15]. На протяжении нескольких десятилетий инсулиновый неврит считался редкой причиной острой невропатии. Однако последние данные свидетельствуют о том, что он более распространен и клинически значим. Так, в исследовании С.Н. Gibbons и соавт. установлено, что у 10,9% из 954 пациентов отмечались признаки невропатии, вызванной терапией диабета, при этом риск ее развития был обусловлен уровнем HbA1c [14]. Наиболее часто инсулиновый неврит диагностируется при сахарном диабете 1 типа.

Невропатия, вызванная терапией диабета, так же как ДПН, зависит от протяженности поражения, однако боль и вегетативные нарушения более выражены и хуже поддаются терапии опиоидными анальгетиками. Патофизиология данного заболевания изучена плохо. Предполагают, что быстрая нормализация уровня глюкозы в крови с помощью инсулина или других сахароснижающих средств приводит к гемодинамическим изменениям (образованию артериовенозных шунтов) и, как следствие, эндоневральной гипоксии тонких волокон [16, 17].

Диагностика

Диагноз ДПН, как правило, ставится на основании клинических данных, учитываются также анамнез и результаты неврологического исследования.

Критерии, позволяющие сделать вывод о развитии заболевания, были сформулированы Торонтской группой ведущих экспертов по ДПН. В частности, указывается на необходимость наличия двух и более из перечисленных признаков:

- ✓ невропатические симптомы;
- ✓ снижение чувствительности по дистальному типу;
- ✓ снижение или отсутствие ахилловых рефлексов.

Подтверждением невропатии служат нарушения проводимости по нервам, выявляемые при проведении нейрофизиологического исследования [18]. В настоящее время целесообразность их использования в рутинной клинической практике ставится под сомнение [19–21]. Однако пациентам с признаками атипичной невропатии (например, острое начало, асимметрия, проксимальное поражение или тяжелое течение) такое обследование необходимо.

На ранних стадиях диабетической невропатии чаще поражаются аксоны малого диаметра, поэтому для подтверждения клинически установленного диагноза может применяться биопсия кожи с оценкой внутриэпидермальной плотности нервных волокон.

Кожу на биопсию также берут при подозрении на невропатию с преимущественным поражением мелких волокон у пациентов с атипичным течением или недостаточным количеством факторов риска.

Неинвазивный метод диагностики невропатии – конфокальная микроскопия роговицы. Этот метод обладает большей чувствительностью, чем нейрофизиологическое исследование или биопсия кожи с оценкой внутриэпидермальной плотности нервных волокон [22].

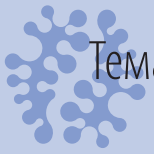
Патогенез диабетической периферической невропатии сложен и обусловлен как метаболическими, так и сосудистыми факторами. Гипергликемия – лишь одно из многих ключевых метаболических нарушений, которые вызывают поражение аксонов и сосудов. Немаловажная роль отводится также окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, активации полиолового пути, накоплению продуктов гликирования и повышению уровня воспалительных маркеров

При подозрении на ДПН следует определить уровень глюкозы в крови или HbA1c. При сахарном диабете значения глюкозы в крови натощак будут превышать 7 ммоль/л (126 мг%), HbA1c – 6,5%, нарушениях толерантности к глюкозе (предиабет) – 5,5 ммоль/л (100 мг%) и 5,7–6,4% соответственно. При нормальном уровне глюкозы в крови рекомендуется проведение глюкозотолерантного теста [23].

У пациентов также обнаруживаются дефицит витамина B₁₂, парапротеинемия [23, 24]. Ятрогенной причиной дефицита витамина B₁₂ может стать кумуляция метформина в организме [25].

Патогенез

Несмотря на различие процессов, лежащих в основе развития сахарного диабета 1 и 2 типов, ранее считалось, что механизм развития ДПН у таких больных един. Сегодня позиция ученых изменилась [8]. Установлено, что невропатии, развившиеся вследствие сахарного диабета 2 типа, влияют на качество жизни 45% пациентов, вслед-



ствии сахарного диабета 1 типа – 54–59% больных [26]. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа лишь в 5–7% случаев снижает риск развития невропатии [27, 28], у больных сахарным диабетом 1 типа – в 60–70% [29, 30]. Несмотря на достижение целевых значений глюкозы в крови, более чем у 40% пациентов развивается невропатия. Поэтому даже те, кто контролирует гликемию (HbA1c менее 5,4%), находятся в группе риска [31]. Эти данные позволили предположить, что повреждение нерва происходит в результате воздействия других факторов. В частности, сахарный диабет 2 типа напрямую связан с ожирением, около 90% его рисков соотносятся с избыточной массой тела [32].

Во многих исследованиях доказано, что в патогенез ДПН вовлечены сердечно-сосудистые риски, в том числе ожирение [33], гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и курение [34]. На сегодняшний день известно, что патогенез диабетической периферической невропатии сложен и обусловлен как метаболическими, так и сосудистыми факторами [35]. Гипергликемия – лишь одно из многих ключевых метаболических нарушений, которое вызывает поражение аксонов и сосудов. Немаловажная роль отводится окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, активации полиолового пути, накоплению продуктов гликирования и повышению уровня воспалительных маркеров [2, 34].

Если причина нарушения чувствительности при ДПН установлена – поражение нервных волокон [4], механизм развития нейропатической боли до сих пор неясен. При биопсии *n. suralis* у пациентов с ДПН обнаружены микроваскулярные дефекты, включая утолщение эндоневральной базальной мембраны, пролиферацию и ги-

пертрофию эндотелиальных клеток [36].

Профилактика и лечение

В исследованиях по контролю диабета и его осложнений установлено, что жесткий гликемический контроль снижает риск развития ДПН и частоту ее прогрессирования у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [29]. Поэтому в течение многих лет полагали, что это справедливо и для ДПН, развившейся у больных сахарным диабетом 2 типа. Однако в настоящее время не подтверждено значимого влияния жесткого контроля заболевания по сравнению со стандартным контролем на указанные риски [37].

Изучение связи между метаболическим синдромом и ДПН стало поводом обратить внимание на контроль ожирения, в частности висцерального, дислипидемии и артериальной гипертензии [8].

Некоторые исследователи считают, что изменение образа жизни, включая диету и повышение физической активности, может замедлить прогрессирование невропатии [38]. Доказано, что выполнение физических упражнений в течение года увеличивает внутриэпидермальную плотность нервных волокон у пациентов с диабетом, но без невропатии [38], регулярные тренировки могут предотвратить развитие ДПН [39], физические упражнения усиливают восстановительный процесс в нервах [40]. Общим в этих работах были индивидуальный подход к пациентам и контроль упражнений с четкими целями и фиксацией результатов.

Эффективной профилактикой изъязвлений при ДПН является ношение специализированной обуви, интенсивный уход за кожей стоп и периодический их осмотр.

Следует также уменьшить риск падений как одну из причин травматизации. Пациенты с ДПН падают в два-три раза чаще, чем

больные сахарным диабетом, но без ДПН. Риск падений повышается за три – пять лет до постановки диагноза [8, 41]. Для предупреждения падений необходимо учить пациентов оценивать риск таковых и своевременно назначать физиотерапию [42].

Для лечения невропатии сначала были разработаны препараты, воздействующие на различные метаболические пути: ингибиторы кислородного окисления, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С-бета, а также препараты, влияющие на пути гексозамина, конечные продукты гликирования [2, 43]. Несмотря на хорошие результаты доклинических и ранних клинических исследований, ни один из препаратов не доказал свою эффективность.

Определенные надежды из-за роли окислительного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции и микрососудистых осложнений при диабетической невропатии были связаны с антиоксидантами. Одним из эффективных антиоксидантов, прошедших клинические испытания и одобренных для лечения ДПН в Европе и США, является альфа-липоевая кислота [6, 43, 44]. Альфа-липоевая кислота в дозе 600 мг в день рекомендуется для лечения умеренно болезненных невропатий или в качестве вспомогательного средства при более тяжелых случаях [45, 46]. На наш взгляд, курсовой прием (по два-три месяца) препарата может быть назначен при любой форме ДПН. Как эффективное средство лечения первоначально оценивалась альдозоредуктаза. Однако в Кохрановском обзоре 32 рандомизированных контролируемых исследований отмечены статистически незначимые различия между действием альдозоредуктазы и плацебо [47].

Были изучены и другие препараты, потенциально влияющие на заболевание, однако подавляющее большинство из них оказались неэффективными [48].

10 ЛЕТ
ЛИРИКА
 ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕГАБАЛИН
 КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ



Препарат **1** ой линии терапии

- Нейропатической боли¹
- Генерализованного тревожного расстройства²

ЛИРИКА® 6
 капсулы **25 мг** упаковка по 14 капсул;
 капсулы **75, 150 и 300 мг** упаковка по 14 и 56 капсул

Рецепт^{4,5}
 формы
148-1/
у-88

Оригинальные антиконвульсанты **Pfizer**



НЕЙРОНТИН®
 таблетки **600 мг**
 упаковка по 50
 и 100 таблеток

Рецепт^{4,5}
 формы
107-1/у

НЕЙРОНТИН
 ОРИГИНАЛЬНЫЙ ГАБАПЕНТИН
 ГАБАПЕНТИН СТАЛ УДОБНЕЕ



600
МГ

В ОДНОЙ
 ТАБЛЕТКЕ
 С РИСКОЙ

Адекватный курс — 2 месяца и более³

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Лирика® (прегабалин)

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX16. Лирика® (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α-2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12 000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. **Другие частые явления включали:** повышение аппетита, зйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость, периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в том числе непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенбарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Препарат Лирика может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® № 001752 – 131216.**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нейронтин® (габапентин)

Международное непатентованное название: габапентин. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX12. **Показания к применению:** Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены. Эпилепсия. Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии у детей в возрасте до 12 лет не установлены. Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее 3 лет не установлены. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к габапентину или вспомогательным компонентам препарата. Применение в качестве монотерапии парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 12 лет. Применение в качестве дополнительного средства при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 3 лет. Для лечения нейропатической боли у детей и подростков в возрасте до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Нейропатическая боль. Альтернативный способ дозирования - начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами. В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут. У некоторых пациентов может быть целесообразным более медленное повышение дозы. Эпилепсия. При эпилепсии обычно требуется длительное лечение. Доза препарата при этом определяется лечащим врачом в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности препарата. Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день. В последующем в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата доза может быть повышена на 300 мг/сут каждые 2-3 дня, максимально до 3600 мг/сут. Общая суточная доза должна быть разделена на три приема. Максимальный интервал между дозами при трехкратном приеме препарата не должен превышать 12 ч во избежание возобновления судорог. Нет необходимости контролировать концентрацию габапентина в плазме крови. Он может применяться в комбинации с другими противосудорожными препаратами без учета изменения его концентрации в плазме крови или концентрации других противосудорожных препаратов в сыворотке. **Побочное действие:** очень часто и часто - вирусные инфекции; лейкопения; аллергические реакции, включая крапивницу; повышение аппетита; беспокойство, нервозность, эмоциональная лабильность; сонливость, головокружение; одышка; запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия; утомляемость; периферические отеки. **Форма выпуска:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 600 мг и 800 мг. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейронтин® № 013567/02 – 121016.**

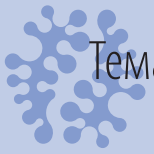
1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство ПАМН, 2008. С. 15–19.
 2. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.
 3. Dworkin R.H., et al. Recommendations for the Pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update // Mayo Clin Proc. 2010. V. 85. Suppl.
 4. Приказ МЗ РФ №183н от 22.04.2014 в ред. 10.09.2015 «Об утверждении перечня лекарственных средств медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
 5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» в ред. 21 апреля 2016 г.
 6. www.grfs.rosminzdrav.ru



ООО «Пфайзер» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
 Тел.: +7 495 287 50 00; Факс: +7 495 287 53 00 www.pfizerprofi.ru

RP-LYR-RUS-0068 10.04.2017

Реклама



Боль – наиболее распространенный симптом при ДПН, значительно снижающий качество жизни пациентов. Для ее купирования используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин и нортриптилин), антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин). Чтобы выбрать наиболее оптимальный препарат, необходимо установить не только интенсивность болевого синдрома, качественные характеристики боли, но и наличие сопутствующих патологий

Купирование боли

Боль – наиболее распространенный симптом при ДПН, значительно снижающий качество жизни пациентов.

В целях обезболевания используются трициклические антидепрессанты (амитриптилин и нортриптилин), антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин) [2].

Рекомендации по лечению боли при ДПН разработаны Европейской федерацией неврологического общества (European Federation of Neurological Societies – EFNS) и Американской академией неврологии (American Academy of Neurology – AAN).

Тем не менее, учитывая незначительное количество сравнительных исследований эффективности препаратов и кратковременность больших клинических испытаний, врачи в большей степени полагаются на опыт лечения пациентов с соответствующими заболеваниями, частоту возникновения побочных эффектов, взаимодействие препаратов друг с другом и их стоимость [49, 50].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration –

FDA) для лечения нейропатической боли при диабете одобрило только дулоксетин и прегабалин [5, 50].

EFNS и AAN предоставили доказательства эффективности актуальных препаратов и указали, что в клинической практике они редко применяются в виде монотерапии. Использование комбинации оксикодона или трамадола с Ацетаминофеном контролируемого высвобождения имеет уровень доказательности А (EFNS) и В (AAN).

Проведенный опрос показал, что боль при ДПН в 27% случаев купируется антиконвульсантами, в 18% – ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и в 43% случаев – опиоидами [51].

Для лечения боли при ДПН врачи нередко назначают нестероидные противовоспалительные препараты. Следует напомнить, что при нейропатической боли они неэффективны и не рекомендуются.

В развитии нейропатической боли важная роль отводится центральной сенситизации. При изменении синаптической активности в центральной нервной системе наблюдаются аллодиния и вторичная гипералгезия. В этом случае для уменьшения интенсивности бо-

левого синдрома показан прегабалин.

При назначении лечения следует также учитывать наличие коморбидности. Так, при сочетании боли и депрессии терапию следует начинать с антидепрессантов. Если боль сочетается с инсомнией и тревогой, предпочтительнее начать лечение прегабалином или габапентином.

Таким образом, для правильного подбора препарата необходимо установить не только интенсивность болевого синдрома, качественные характеристики боли, но и наличие сопутствующих патологий.

Вывод

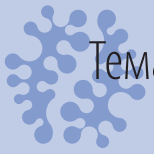
Диабетическая полиневропатия – самое распространенное осложнение сахарного диабета. За последнее десятилетие изменилось понимание ее патофизиологии, определены факторы риска развития и выработаны подходы к лечению и профилактике. Так, жесткий контроль гликемии является эффективной стратегией для предупреждения осложнений сахарного диабета 1 типа, но не оказывает значимого влияния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При сахарном диабете 2 типа основными факторами риска развития невропатий считаются метаболические и воспалительные эффекты ожирения. У таких пациентов положительное влияние оказывают снижение массы тела и регулярная физическая активность.

Внедрение программ, направленных на модифицируемые факторы риска развития ДПН, потребует значительных изменений в области просвещения населения и организации здравоохранения. Речь прежде всего идет об объединении усилий терапевтов, эндокринологов, неврологов для достижения лучших результатов в терапии этой сложной группы пациентов. 🌐



Литература

1. Hossain P., Kavar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 3. P. 213–215.
2. Singh R., Kishore L., Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 80. P. 21–35.
3. Boulton A.J. Management of diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Diabetes.* 2005. Vol. 23. № 1. P. 9–15.
4. Tesfaye S., Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. Suppl. 1. P. 8–14.
5. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 629–638.
6. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
7. Tracy J.A., Dyck P.J. The spectrum of diabetic neuropathies // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2008. Vol. 19. № 1. P. 1–26.
8. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
9. Argoff C.E., Cole B.E., Fishbain D.A., Irving G.A. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 4. Suppl. P. S3–11.
10. Sadosky A., Mardekian J., Parsons B. et al. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2015. Vol. 29. № 2. P. 212–217.
11. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. 1033–1046.
12. Gordoys A., Scuffham P., Shearer A. et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 1790–1795.
13. Quattrini C., Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003. Vol. 19. Suppl. 1. P. S2–8.
14. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 534–541.
15. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // *Diabetes.* 1974. Vol. 23. № 5. P. 418–423.
16. Tran C., Philippe J., Ochsner F. et al. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy // *Swiss Med. Wkly.* 2015. Vol. 145. ID w14131.
17. Tesfaye S., Malik R., Harris N. et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) // *Diabetologia.* 1996. Vol. 39. № 3. P. 329–335.
18. Bril V., Tomioka S., Buchanan R.A. et al. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26. № 3. P. 240–246.
19. Rosenberg N.R., Portegies P., de Visser M. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. Vol. 71. № 2. P. 205–209.
20. Dyck P.J., Overland C.J., Low P.A. et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial // *Muscle Nerve.* 2010. Vol. 42. № 2. P. 157–164.
21. Smith A.G., Singleton J.R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 9. P. 1021–1025.
22. Shtein R.M., Callaghan B.C. Corneal confocal microscopy as a measure of diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 1. P. 25–26.
23. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology.* 2009. Vol. 72. № 2. P. 185–192.
24. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *PM R.* 2009. Vol. 1. № 1. P. 14–22.
25. Beulens J.W., Hart H.E., Kuijs R. et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52. № 1. P. 47–53.
26. Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 143–159.
27. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.
28. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9739. P. 419–430.
29. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
30. Linn T., Ortac K., Laube H. et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly



- diagnosed patients // *Metabolism*. 1996. Vol. 45. № 12. P. 1508–1513.
31. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. № 11. P. 1377–1184.
 32. Callaghan B.C. The impact of the metabolic syndrome on neuropathy // grantome.com/grant/NIH/K23-NS079417-02.
 33. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 4. P. 341–350.
 34. Callaghan B., Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities // *Ann. Neurol.* 2013. Vol. 74. № 3. P. 397–403.
 35. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A. et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44. № 11. P. 1973–1988.
 36. Malik R.A., Tesfaye S., Thompson S.D. et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 1993. Vol. 36. № 5. P. 454–459.
 37. Callaghan B.C., Hur J., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: one disease or two? // *Curr. Opin. Neurol.* 2012. Vol. 25. № 5. P. 536–541.
 38. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1294–1299.
 39. Balducci S., Iacobellis G., Parisi L. et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications*. 2006. Vol. 20. № 4. P. 216–223.
 40. 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.
 41. Callaghan B., Kerber K., Langa K.M. et al. Longitudinal patient-oriented outcomes in neuropathy: Importance of early detection and falls // *Neurology*. 2015. Vol. 85. № 1. P. 71–79.
 42. Stevens J.A., Phelan E.A. Development of STEADI: a fall prevention resource for health care providers // *Health Promot. Pract.* 2013. Vol. 14. № 5. P. 706–714.
 43. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. 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. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
 44. Oyenihni A.B., Ayeleso A.O., Mukwevho E. et al. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy // *Biomed Res. Int.* 2015. Vol. 2015. ID 515042.
 45. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R. et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 7. P. 1538–1544.
 46. Bril V., Buchanan R.A. Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 1. P. 68–72.
 47. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. CD004572.
 48. Fraser D.A., Diep L.M., Hovden I.A. et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 5. P. 1095–1097.
 49. Griebeler M.L., Morey-Vargas O.L., Brito J.P. 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.
 50. 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.
 51. Iyer S., Tanenberg R.J. Pharmacologic management of diabetic peripheral neuropathic pain // *Expert Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. № 13. P. 1765–1775.

Current Concept of Pathophysiology and the Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.B. Danilov, V.A. Olenich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Andrey Borisovich Danilov, andreidanilov@mail.ru

Diabetes mellitus is one of the biggest health challenges of the XXI century. The disease has an impact on different levels of the peripheral nervous system from nerve root of the spinal nerve to the distal axon and is associated with the development of various neurological complications that can occur both in acute and chronic form. This article describes the most common form of diabetic distal symmetric polyneuropathy. Special attention is paid to its pathogenesis and treatment, undergone significant change over the last decade.

Key words: *diabetes mellitus, distal symmetrical diabetic polyneuropathy, interdisciplinary approach, pathogenetic therapy, symptomatic treatment*