

Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста

М.А. Чердак¹✉, ORCID: 0000-0002-9054-0881, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Э.А. Мхитарян^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2597-981X

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. Леонова 1-я, д. 16

Резюме

Рост распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) принял черты эпидемии. Особенно часто СД встречается у лиц пожилого и старческого возраста, при этом не менее половины случаев СД в данной популяции остаются недиагностированными. СД способствует резкому усугублению качества жизни больных, является причиной формирования зависимости, прогрессирования различных гериатрических синдромов и приводит к повышенной смертности. Пожилой возраст является независимым фактором риска развития диабетической невропатии. Наиболее часто она представлена хронической сенсорной и вегетативной формами, к осложнениям которых относятся нарушение сердечно-сосудистой деятельности, работы желудочно-кишечного тракта и органов мочеполовой сферы, а также хронический невропатический болевой синдром. По мере прогрессирования диабетическая невропатия способствует усугублению нарушений ходьбы и равновесия, повышает риск падений и утраты мобильности, значительно повышает риск неблагоприятных исходов СД. В статье подробно обсуждаются факторы риска, патогенез, дифференциальный диагноз и возможности клинического и неклинического обследования больных с подозрением на диабетическую невропатию. Внимание уделено особенностям оценки болевого синдрома у лиц пожилого возраста со снижением коммуникативных способностей или сопутствующими расстройствами когнитивной сферы. Представлен алгоритм ведения пожилых пациентов с диабетической невропатией, перечислены подходы к оптимизации соотношения риска и выгоды терапии. Обсуждаются возможности этиопатогенетической и симптоматической терапии болевого синдрома, вегетативных нарушений и профилактики поздних осложнений СД с учетом особенностей данной популяции, а также область применения препаратов альфа-липоевой кислоты при ведении пациентов с неврологическими осложнениями СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, пожилые, невропатическая боль, вегетативная невропатия, альфа-липоевая кислота

Для цитирования: Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(11):53–62. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-53-62.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetic neuropathy in the elderly

Maria A. Cherdak¹✉, ORCID: 0000-0002-9054-0881, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Elen A. Mkhitarian^{1,2}, ORCID: 0000-0003-2597-981X

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, Leonova 1 St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

The increase in the diabetes mellitus (DM) prevalence and incidence has taken on the features of the epidemic. Particularly often, DM occurs in the elderly and senile patients, while at least half of the cases of diabetes in this population remain undiagnosed. DM contributes to the deterioration of the quality of life, causes formation of dependence and progression of various geriatric syndromes leading to increased mortality. Elderly age is an independent risk factor for diabetic neuropathy. The main clinical forms of which are represented by chronic sensorimotor and autonomic impairments, complicated by impaired cardiovascular, gastrointestinal and urogenital functions, as well as chronic neuropathic pain syndrome. Progression of diabetic neuropathy aggravates walking and balance disorders, increases the risk of falls and loss of mobility, and significantly increases the risk of adverse diabetes outcomes. The article discusses in detail risk factors, pathogenesis, differential diagnosis and the possibilities of clinical and non-clinical evaluation of patients with suspected diabetic neuropathy. Possibilities for pain assessment in elderly people with communicative disorders or concomitant cognitive impairment are demonstrated. The article presents an algorithm for management of diabetic neuropathy in elderly ones, ways for optimization of risk and benefit balance, as well as the possibility of etiopathogenetic and symptomatic treatment of pain, autonomic disorders and prevention of late complications of diabetes with use of alpha-lipoic acid, taking into account key characteristics of discussed population.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, elderly, neuropathic pain, autonomic neuropathy, lipoic acid

For citation: Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Diabetic neuropathy in the elderly. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):53–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-53-62.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из основных медицинских проблем современности. В последние годы отмечен эпидемический рост его заболеваемости и распространенности. Так, в 2019 г. число больных СД составило 463 млн человек с предполагаемым увеличением данного показателя до 578 млн к 2030 г. [1]. В РФ ежегодный прирост числа больных с СД составляет около 300 000 человек, а доля невыявленного СД 2-го типа доходит до 54% [2, 3]. Вовлечение в структуру заболеваемости лиц все более молодого возраста, комплексное мультиорганное поражение делают СД универсальной проблемой, с которой в рутинной практике сталкиваются врачи многих специальностей. Особое значение данное заболевание приобретает в гериатрической практике. Среди лиц старше 65 лет каждый третий страдает СД (наиболее часто 2-го типа), а 3 из 4 имеют либо СД, либо нарушение толерантности к глюкозе [4]. При этом, по различным оценкам, от 46,5 до 50,1% больных не подозревают о своем заболевании [5]. Развитие СД у лиц старшего возраста способствует повышению смертности, частоты госпитализации и нарушению функционального статуса с формированием зависимости от окружающих [6].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ: ТИПЫ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Поражение нервной системы при СД является многофакторным за счет как непосредственного негативного влияния метаболических нарушений (с развитием дисметаболической энцефалопатии, комы различной этиологии, ятрогенных гипогликемических состояний), так и макро- и микрососудистых осложнений. Среди всех типов поражения нервной системы при СД наиболее частым являются диабетические невропатии [7]. Согласно определению, под диабетической невропатией подразумеваются «клинические признаки нарушения функции периферических нервов у лиц, страдающих сахарным диабетом, при исключении других возможных причин такого поражения» [8]. По мировым данным, распространенность диабетических невропатий, в зависимости от типа СД, возраста и пола, варьирует от 6 до 51% случаев [9]. В РФ в зависимости от региона показатели частоты диабетической невропатии при СД 1-го типа достигают 67,2%, а при СД 2-го типа – 42,4% [10]. В то же время в отдельных исследованиях, учитывавших клинически бессимптомные формы, показатель распространенности достигал до 100% [11]. Условно диабетические невропатии можно разделить на генерализованные симметричные (диабетическая острая сенсорная или хроническая сенсомоторная полиневропатия, а также вегетативная невропатия) и фокальные/мультифокальные (с поражением краниальных нервов, нервов туловища и конечностей с формированием туннельных мононевропатий, в ряде случаев множественных, проксимальной амиотрофии) [12]. Очень часто у одного больного может одновременно наблюдаться сразу несколько типов диабетической

невропатии. Среди всех типов диабетических невропатий самым распространенным является хроническая сенсомоторная полиневропатия, на долю которой приходится до 75% от всех случаев диабетического поражения периферической нервной системы. Клинически она проявляется невропатическим болевым синдромом (чаще жгучего характера, с усилением болей по ночам), сопутствующими парестезиями и гиперестезиями, чувствительными нарушениями различной модальности (вибрационной, температурной, тактильной и/или болевой гипестезией), снижением или выпадением рефлексов. К характерным симптомам можно отнести сухость кожных покровов, снижение или повышение их температуры, образование ороговелости на коже в местах повышенного давления. Однако клинически более важной представляется диабетическая автономная (вегетативная) невропатия. Ее проявления могут включать нарушения со стороны сердца и сосудов, дисфункцию желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. В зависимости от методов оценки, признаки кардиоваскулярной вегетативной невропатии имеются у 1 – 90% пациентов с СД 1-го типа и 20 – 70% лиц с СД 2-го типа (при этом на момент постановки диагноза диабета инструментальные признаки сердечно-сосудистых нарушений, обусловленных вегетативной невропатией, отмечаются у 7% пациентов вне зависимости от типа СД) [13]. Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с вегетативной невропатией, служат ведущими причинами летальных исходов у больных СД (риск смерти при развитии кардиоваскулярных вегетативных нарушений повышается более чем в 5 раз по сравнению с пациентами с СД без поражения вегетативных волокон) [14]. Присоединение вегетативной невропатии увеличивает риск развития диабетической стопы. Известно, что язвы при диабетической стопе и ампутация конечностей представляют собой самую частую причину госпитализации больных с СД (показано, что диабетическая невропатия становится причиной 50–75% нетравматических ампутаций конечностей) [11]. Другие проявления вегетативной невропатии, такие как тошнота и рвота, диарея или запоры, импотенция и нарушение контроля мочеиспускания, также служат дополнительной причиной резкого ухудшения качества жизни пациентов, наряду с хроническим невропатическим болевым синдромом, и не всегда своевременно распознаются врачами. У лиц старшего возраста, страдающих СД, развитие невропатии может оказывать дополнительное негативное влияние на устойчивость при ходьбе, ограничивая мобильность и затрудняя выполнение различных повседневных дел, таким образом, усугубляя выраженность различных гериатрических синдромов и провоцируя развитие синдрома старческой астении.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Наиболее значимыми факторами риска диабетической невропатии являются продолжительность СД и степень контроля гипергликемии, оцениваемая по уровню

гликированного гемоглобина [15]. Было показано, что пожилой возраст сам по себе является независимым фактором риска развития диабетической невропатии независимо от уровня гликированного гемоглобина и продолжительности СД [16]. Другие факторы риска, большая часть из которых являются регулируемы, включают в себя вариабельность уровня глюкозы в крови, артериальную гипертензию, курение, избыточный вес (индекс массы тела более 25 кг/м²), гипертриглицеридемию, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D (< 10 нг/мл), высокий рост и наличие фенотипа главного комплекса гистосовместимости HLA-DR3/4, определяющего повышенную чувствительность к микроангиопатии [7, 17].

В развитии различных форм диабетической невропатии играют роль разные патогенетические механизмы. Так, считается, что для развития острых форм моно- и полиневропатий, а также асимметричных поражений важное значение имеют иммунные факторы и ишемическое повреждение. Патогенез гораздо более распространенных хронических симметричных форм (сенсомоторной и вегетативной полиневропатии) складывается из двух компонентов, включающих собственно дисметаболические и сосудистые нарушения, определяемые прогрессирующей микроангиопатией и микротромбозами. Научные исследования последних лет показали, что, помимо непосредственных патологических изменений со стороны тел и отростков нейронов, патогенез диабетической невропатии во многом зависит от изменения целостности и функционального статуса шванновских и других вспомогательных клеток, не относящихся напрямую к нервной системе. Кроме того, важную роль играют дисфункция эндоплазматического ретикулума, митохондрий и процессы нейродегенерации [18]. Патоморфологические изменения при диабетической невропатии складываются из аксональной дегенерации, истончения миелиновой оболочки с наличием диффузных или ограниченных участков демиелинизации, эндоневральной микроангиопатии с утолщением базальной мембраны капилляров.

Иницирующим фактором метаболических нарушений, приводящих к повреждению нейронов при СД, является гипергликемия, запускающая каскад патологических изменений метаболизма нервных клеток. Известно, что в обычном состоянии метаболические превращения глюкозы в клетке осуществляются при участии фермента гексокиназы, однако в состоянии гипергликемии избыточная часть глюкозы включается в полиоловый путь (опосредованный альдоредуктазой, с трансформацией глюкозы в сорбитол), а также в гексозаминовый путь. Как предполагается, в условиях хронической гипергликемии именно сорбитол в повышенной концентрации играет роль основного повреждающего фактора нейронов, шванновских клеток, эндотелия и нервных окончаний за счет нарушения осмотического гомеостаза, что приводит к внутриклеточному отеку и повреждению клеток [19]. Клинически для воздействия на данный патогенетический механизм было предложено применение препаратов ингибиторов альдозоредуктазы, продемонстрировавших эффективность в лечении диабетической полиневропатии [20].

Другим повреждающим механизмом гипергликемии является повышенное ферментативное и неферментативное гликирование миелина и тубулина, структурных белков нервного волокна, которое еще больше возрастает в присутствии фруктозы. Образование конечных продуктов гликирования оказывает негативное влияние на метаболизм нейрона, аксональный транспорт, проведение нервного импульса и регенерацию шванновских клеток. Кроме того, было показано, что повышенная концентрация конечных продуктов гликирования белков связана с активацией синтеза провоспалительных цитокинов и факторов роста, способствующих развитию нейровоспалительных реакций, а также образованию свободных радикалов [21–23].

Помимо этого, гипергликемия способствует истощению внутриклеточных запасов глутатиона, что может быть основной причиной развития оксидативного стресса с кумуляцией реактивных форм кислорода [24]. Дополнительными факторами оксидативного стресса, опосредующего повреждение нервного волокна, является указанная выше активация альтернативных путей утилизации глюкозы, а также дислипидемия.

Сосудистый фактор диабетической невропатии определяется поражением мелких сосудов с развитием микротромбозов, окклюзии капиллярного русла и дисфункции эндотелия. Это способствует ишемии и дегенерации нервных волокон. Причины эндотелиальной дисфункции во многом аналогичны тем, которые лежат в основе повреждения нервной ткани. Это и метаболическое повреждение эндотелия под воздействием избытков сорбитола и фруктозы, и угнетение антиоксидантной глутатионовой системы, и воспалительные реакции, опосредуемые высвобождением провоспалительных цитокинов в ответ на кумуляцию конечных продуктов гликирования белков [18]. Снижение эндотелиального транспорта и, следовательно, биодоступности биологически активных соединений, включая инсулиноподобные факторы роста, фактор роста эндотелия сосудов, а также молекулы – транспортеры газов крови (например, NO, CO, H₂S), замыкает порочный круг и способствует дальнейшему нарастанию выраженности патологических изменений как сосудов, так и нервной ткани. Помимо повреждения эндотелия, причиной микротромбозов является увеличение прокоагулянтной активности плазмы крови за счет сдвигов в состоянии свертывающей системы под воздействием прямых и косвенных эффектов гипергликемии. Ишемия и гипоксия, развивающиеся вследствие патологии собственных сосудов нервов, способствуют увеличению активности бета-2-протеинкиназы C, что сопровождается нарушением аксонального транспорта и патологическими изменениями цитоскелета, обнаруживаемыми при дистальной аксонопатии [25]. Интересно, что патологические изменения микроциркуляторного русла и нервной ткани часто обнаруживаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе до формирования клинически развернутого сахарного диабета [26, 27]. Клинические и экспериментальные данные позволяют думать о том, что именно микроангиопатия инициирует последующее

повреждение нервного волокна. Например, было показано, что у пациентов без клинически явной невропатии, но с выраженными гистологическими изменениями эндоневральных малых сосудов в последующем развивалась выраженная полиневропатия, в то время как у пациентов без поражения микроциркуляторного аппарата невропатии в последующем отсутствовала [28]. Выраженность микроангиопатических изменений коррелировала со степенью последующей потери нервных волокон, ассоциированной с СД [29], а толщина базальной мембраны малых сосудов эндоневрия коррелировала с уменьшением плотности миелинизированных волокон [30].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ОБСЛЕДОВАНИЕ

Согласно определению, приведенному выше, диабетическая невропатия представляет собой диагноз исключения. Таким образом, прежде чем диагностировать наличие взаимосвязи СД с наблюдаемым поражением периферической нервной системы, требуется исключить другие возможные причины невропатии, например уремию, дефицит витамина В12, токсические (алкогольные и лекарственные), наследственные (в том числе амилоидную), идиопатические воспалительные (хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, мультифокальную моторную невропатию), парапротеинемические (при системных заболеваниях, васкулитах) и паранеопластические полиневропатии, а также поражение периферических нервов, связанное с инфекционными заболеваниями (дифтерией, боррелиозом, сифилисом, ВИЧ и др.). Было показано, что у 10–26% пациентов с невропатическими проявлениями при СД причина невропатии была не связана с основным заболеванием [31, 32].

Диагностика диабетической невропатии включает комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, объем которых определяется конкретной формой поражения периферической нервной системы.

С учетом влияния на качество жизни пациента и риск неблагоприятных исходов, особое значение приобретают определение выраженности невропатического болевого синдрома и сопутствующих вегетативных нарушений. Для полноценной оценки невропатического болевого синдрома в клинической практике хорошо зарекомендовал себя опросник DN4, позволяющий установить взаимосвязь между типичными характеристиками болей и объективными клиническими признаками невропатии [33]. Кроме того, учитывая необходимость отслеживания динамики болевого синдрома при проведении терапии, для определения интенсивности боли целесообразно применять визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). При ведении пациентов пожилого возраста, особенно у лиц, страдающих СД, частым сопутствующим состоянием является энцефалопатия с развитием когнитивных нарушений, что затрудняет интерпретацию жалоб, а также использование стандартных шкал, например ВАШ. Для подобных клинических ситуаций были предложены адаптированные

шкалы и опросники, в частности, основанные на оценке мимической экспрессии боли, вербальные рейтинговые шкалы и т. д. [34]. Недостатком шкал для оценки интенсивности болевого синдрома у пациентов с нарушением коммуникативных способностей (например, при деменции) является то, что они не позволяют оценить невропатический компонент боли. Помимо болевого синдрома, у пациентов старшего возраста целесообразно одновременно оценивать изменение их качества жизни и функционального статуса, что также позволяет косвенно судить об эффективности терапии [35].

Для оценки выраженности сопутствующей вегетативной невропатии в клинической практике возможно применение специализированных опросников. Кроме того, широкое распространение в ориентировочной диагностике вегетативных нарушений получили такие клинические тесты, как оценка изменения частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании, тест Вальсальвы, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой [14]. Среди инструментальных методов главную роль играет электрофизиологическое обследование (электронейромиография, количественное сенсорное и вегетативное тестирование), позволяющее подтвердить наличие невропатии и определить степень выраженности изменений.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИЕЙ

Ведение пациентов пожилого и особенно старческого возраста может быть сопряжено с выраженными сложностями. Известно, что для данных пациентов крайне характерна полиморбидность, частота которой достигает более 95% [36]. Среди пациентов в возрасте 85 лет и старше каждый третий имеет четыре или более хронических заболевания, требующих проведения медикаментозной терапии [35]. Кроме того, сам по себе СД зачастую является причиной множества соматических осложнений, что требует использования многочисленных препаратов и способствует формированию полипрагмазии. Полипрагмазия снижает приверженность терапии, кроме того, создает риск развития межлекарственных взаимодействий и недостаточной эффективности терапии. А у лиц с сопутствующими когнитивными расстройствами полипрагмазия может способствовать нарастанию когнитивного дефекта вплоть до развития делирия [37]. Таким образом, при определении потребности пожилого человека в медикаментозном лечении следует исходить из принципов обоснованности и рациональности.

В целом при определении объема терапевтических вмешательств у пациента с диабетической невропатией следует учитывать:

- 1) факторы риска ее развития с оценкой возможности их коррекции,
- 2) стадию диабетической невропатии,
- 3) уровень гликемии,
- 4) сопутствующие заболевания и состояние функции внутренних органов (почек, печени),

- 5) сопутствующую медикаментозную терапию, включая препараты, принимаемые пациентом без назначения врача,
- 6) потребность в симптоматической терапии (использование антианальгетиков, коррекции вегетативных нарушений).

При проведении терапии требуется тщательный контроль возможных побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Оптимальным при ведении пациентов с диабетической невропатией является мультидисциплинарный подход при участии гериатра, эндокринолога, невролога, физиотерапевта, специалиста ЛФК, эрготерапевта, психотерапевта/психиатра, социальных служб и др. [38].

Контроль гликемии является важнейшим условием лечения осложнений СД, включая диабетическую невропатию. У пациентов с СД 1-го типа было показано, что тщательный контроль концентрации глюкозы способствовал снижению частоты возникновения поздних осложнений диабета, в частности диабетической невропатии [30]. Более того, в ходе 8-летнего периода наблюдения было показано, что строгий контроль уровня гликемии в начале терапии способствовал снижению вероятности развития последующей невропатии [39]. У пациентов с СД 2-го типа также интенсивная терапия инсулином в течение 7 лет сопровождалась меньшей выраженностью невропатических симптомов в сравнении с традиционной терапией [40]. В то же время, согласно другим данным, доказать эффект степени контроля гликемии на распространенность диабетической невропатии не удалось [41]. В исследовании ACCORD было показано, что наличие диабетической невропатии на момент включения в исследование коррелировало с риском повышенной смертности при использовании протокола с интенсивным контролем гликемии, что ограничивает применение подобной стратегии [42]. Кроме того, результаты крупных проспективных исследований позволили сделать вывод о существовании «метаболической памяти». Данный феномен заключается в том, что выраженная гипергликемия на ранних стадиях СД приводит к развитию сосудистых и

неврологических осложнений как центральной, так и периферической нервной системы вне зависимости от дальнейшего контроля гликемии [43]. Это подчеркивает необходимость разработки и применения иных методов патогенетической терапии. В то же время стоит учитывать, что для многих препаратов, доступных на рынке лекарственных средств, отсутствуют доказательные данные по их долгосрочному применению, что затрудняет адекватную оценку спектра побочных эффектов; отсутствуют сравнительные исследования различных видов терапии; зачастую наиболее активное внимание исследователей уделяется купированию болевого синдрома и не осуществляется оценка влияния терапии на прогноз и исход заболевания, а также на качество жизни пациентов.

Перспективные терапевтические мишени с учетом концепции этиопатогенеза диабетической невропатии перечислены в *табл.* [44].

Среди всех перечисленных видов патогенетической терапии диабетической невропатии наиболее изученными являются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). В РФ широкое применение в клинической практике получил препарат Берлитион (производитель «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия), при производстве которого строго соблюдаются стандарты надлежащей производственной практики, что гарантирует его качество.

АЛК представляет собой мощный естественный антиоксидант, играющий роль кофермента в цикле трикарбоновых кислот. Способность этого соединения предупреждать или уменьшать выраженность микро- и макрососудистых осложнений СД была продемонстрирована на соответствующих животных моделях [45, 46]. В исследовании пациентов с СД 1-го типа было показано, что применение АЛК способствовало нормализации уровня образования конечных продуктов гликирования и снижению активности гексозаминового пути утилизации глюкозы [47]. Механизм действия АЛК заключается, с одной стороны, в восстановлении энергетического обмена, подавлении глюконеогенеза и кетогенеза, нейтрализации осложнений, связанных с альтернативными путями обмена глюкозы, восстановлением аксонального транс-

● **Таблица.** Этиопатогенетические терапевтические мишени при лечении диабетической невропатии и возможные методы воздействия на них

● **Table.** Etiopathogenetic therapeutic targets and possible methods of exposure in the treatment of diabetic neuropathy

Механизм	Лекарственные препараты	Цель
Хроническая гипергликемия	Фармакотерапия диабета (инсулин и пероральные препараты)	Достижение адекватного контроля уровня глюкозы
Повышение активности полиолового пути	Ингибиторы альдозоредуктазы	Уменьшение токсических эффектов сорбитола
Окислительный стресс	Альфа-липоевая кислота, глутатион	Подавление образования свободных радикалов
Гипоксия нервного волокна	Нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов	Улучшение кровоснабжения нервов
Дегенерация нервов	Фактор роста нервов, аналог адренокортикотропного гормона	Улучшение регенерации нервов
Увеличение продукции конечных продуктов гликирования белков	Аминогуанидин	Снижение накопления конечных продуктов гликирования

порта, а, с другой стороны, в подавлении оксидативного стресса за счет инактивации свободных радикалов, подавления их выработки в реакциях гликирования, стабилизации клеточных мембран, повышении запасов внутриклеточного глутатиона [48]. Устранение повреждения, инициируемого гипергликемией, позволяет сохранить не только функцию периферических нервов, но и, как показывают исследования, снизить выраженность болевого синдрома, ассоциированного с диабетической невропатией [38, 49]. Так, анальгетические эффекты АЛК подтверждаются данными исследования, в котором было продемонстрировано селективное ингибирование нейрональных кальциевых каналов Т-типа под действием АЛК [50]. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что клинически значимые влияния АЛК на выраженность невропатического болевого синдрома развиваются уже через 3–5 нед. терапии (уровень доказательности А) [49]. Кроме того, клинически было доказано позитивное влияние АЛК на проявления диабетической вегетативной невропатии, которое проявлялось через 8–16 нед. терапии, а также на выраженность эндотелиальной дисфункции [51, 52]. Терапия АЛК в целом отличается хорошей переносимостью и безопасностью, что подтверждается результатами долгосрочного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с проведением пероральной терапии АЛК в течение 4 лет, в котором частота выбывания из исследования по причине развития нежелательных эффектов или неэффективности в группах плацебо и активной терапии статически не различались, даже несмотря на несколько более высокую частоту серьезных побочных эффектов в группе активной терапии [53]. В целом было показано, что предикторами недостаточного ответа на терапию АЛК являются неадекватный контроль гликемии (уровень гликированного гемоглобина более 8,0%) и значительная выраженность чувствительных нарушений [48].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Несмотря на то что при парентеральном введении АЛК позволяет купировать невропатические боли интенсивностью до 3 баллов по ВАШ [32], при большей тяжести болевого синдрома неизбежно возникает необходимость в применении симптоматических препаратов. В соответствии с американскими и европейскими клиническими рекомендациями, к первой линии терапии болевого синдрома у пациентов с болевой диабетической невропатией относятся трициклические антидепрессанты (наиболее изученным из которых является amitриптилин), противосудорожные препараты (прегабалин и габапентин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин). Трамадол (в сочетании с парацетамолом) и другие опиоиды рекомендуются в качестве второй или третьей линии терапии [54, 55]. В то же время стоит учитывать, что большинство симптоматических средств, использующихся с целью

подавления невропатического болевого синдрома, имеют выраженные побочные эффекты, имеющие особое значение при лечении лиц старшего возраста. Так, трициклические антидепрессанты могут оказывать существенное негативное влияние на когнитивный статус, вплоть до развития острых состояний спутанности сознания, сердечную деятельность и тазовые функции. По возможности целесообразно включать в схему терапии местные препараты, применение которых в меньшей степени сопряжено с развитием системных побочных эффектов. К местным средствам лечения невропатической боли относятся топические анестетики (например, трансдермальная система на основе лидокаина) и препараты капсаицина (последний считается эффективным только при наличии субъективного ощущения «жжения») [38]. Кроме того, ограниченные данные указывают на относительную эффективность и безопасность применения немедикаментозных методов лечения боли у пациентов с диабетической невропатией, таких как чрескожная электронейростимуляция, рефлексотерапия, массаж, психотерапия, методы биологической обратной связи [56, 57].

Вегетативные нарушения при диабетической невропатии на начальных этапах могут не иметь выраженной клинической манифестации и часто определяют неблагоприятный исход СД. Их коррекция основывается на должной клинической и инструментальной оценке и обязательно требует динамического контроля за эффективностью и переносимостью применяемых средств. У пожилых зачастую наиболее сложной задачей терапии вегетативной невропатии является симптоматическое лечение ортостатической гипотензии, встречающейся у 1,0–3,4% больных СД, и в целом характерной для популяции гериатрических пациентов [14]. Лечение ортостатической гипотензии целесообразно начинать с нефармакологических методов, включая медленный переход в вертикальное положение, избегание напряжения, натуживания и изометрических упражнений, сон на кровати с приподнятым головным концом, увеличение потребления поваренной соли. Учитывая то, что ортостатическая гипотензия является побочным эффектом гипотензивных препаратов, может потребоваться коррекция проводимой антигипертензивной терапии. Для симптоматической терапии ортостатической гипотензии используют минералокортикоиды (флудрокортизон). При неэффективности или невозможности применения флудрокортизона возможно назначение симпатомиметиков (мидодрин, клонидин и др.). В качестве дополнительных препаратов, не используемых в виде монотерапии, применяют синтетические аналоги вазопрессина (десмопрессин, лизин-вазопрессин), эритропоэтин, кофеин и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен) [14]. При ведении пациентов с диабетической невропатией важно соблюдать оптимальное соотношение риска и пользы терапии. Кроме того, требуется регулярный мониторинг приверженности больных к лечению, особенно с учетом того, что некоторым препаратам требуется время для развития клинического эффекта. Показано, что неправильные представления или завышенные ожидания

пациента, связанные с эффектом препаратов, стоимостью лечения или возможными побочными эффектами (страх возникновения побочных эффектов) приводят к отсутствию должного комплаенса у 40–75% лиц старшего возраста с невропатическим болевым синдромом [35].

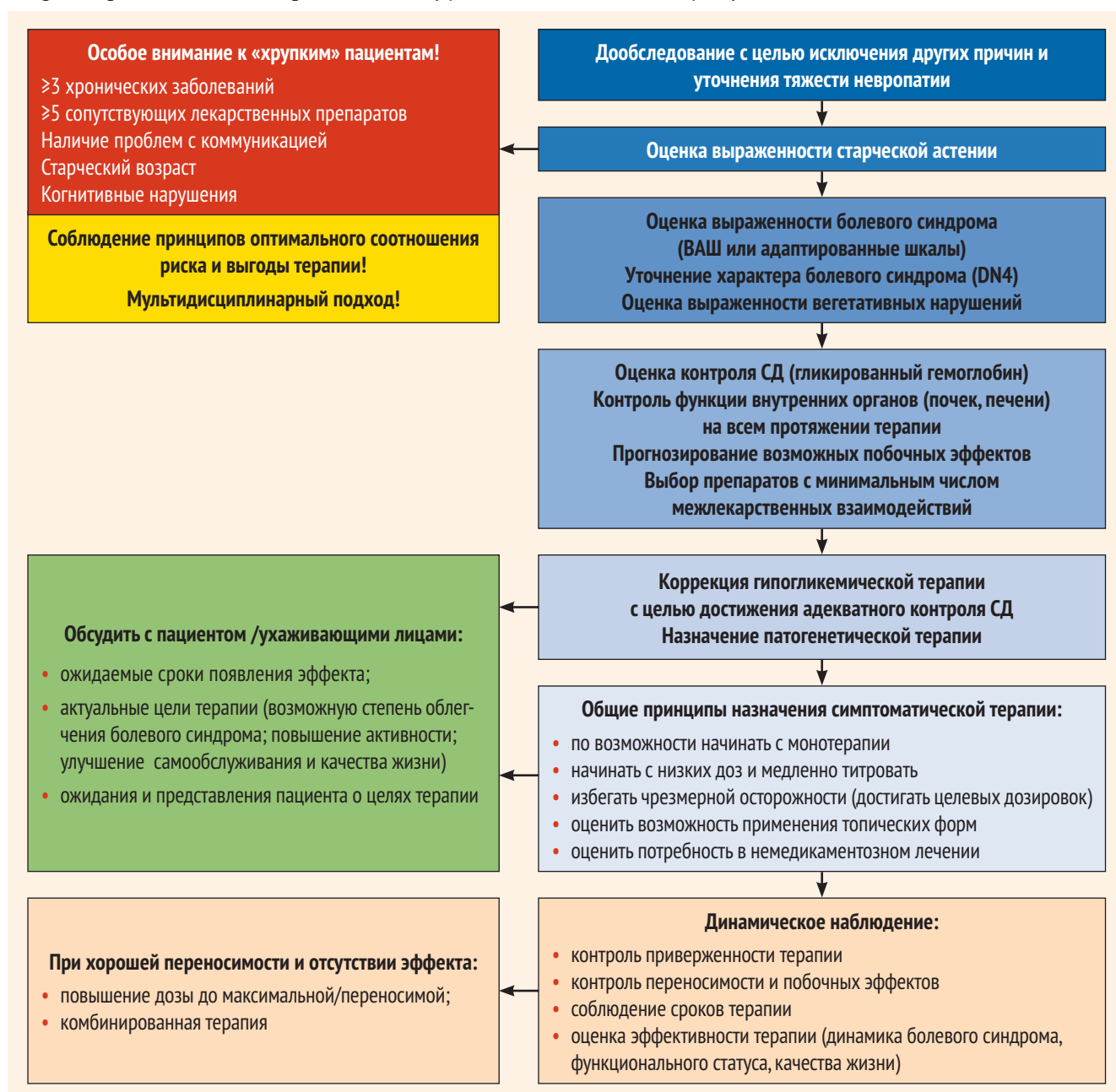
Общий алгоритм ведения пациентов пожилого и старческого возраста с диабетической невропатией представлен на рис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях эпидемии СД его неврологические осложнения встречаются очень часто и приоб-

ретают особое значение в популяции пациентов старшего возраста, дополнительно усугубляя имеющиеся проблемы, ассоциированные со старением. Проявления диабетической невропатии могут быть первыми признаками СД, поскольку зачастую повреждение микроциркуляторного русла и нервного волокна начинается уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Клинические проявления диабетической невропатии включают в себя сочетание сенсорных, моторных и вегетативных симптомов и на поздних стадиях определяются комбинированным поражением периферической и центральной нервной системы. Смертность больных СД во многом зависит от развития сосудистых осложнений со стороны сердца и

- **Рисунок.** Алгоритм ведения пожилых пациентов с диабетической невропатией
- **Figure.** Algorithm for the management of elderly patients with diabetic neuropathy



головного мозга, вегетативной диабетической невропатии и диабетической стопы. Это подчеркивает необходимость применения препаратов, способных оказывать патогенетические эффекты, таких как альфа-липоевая кислота (Берлитион), что особенно важно, поскольку все больше данных указывает на то, что контроль гликемии не гарантирует предотвращения последующего развития диабетической невропатии, особенно с учетом тенденции к несвоевременной диагностике СД. При ведении

пациентов старшего возраста важно уделять внимание должной оценке болевого синдрома и его влиянию на качество жизни и функциональный статус. Схема терапии должна быть оптимизирована так, чтобы минимизировать выраженность полипрагмазии с акцентом на местные и немедикаментозные виды терапии.



Поступила / Received 10.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2020

Принята в печать / Accepted 28.06.2020

Список литературы

- Saeedi P, Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
- Corriere M., Rooparinesingh N., Kalyani R.R. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):805–813. doi: 10.1007/s11892-013-0425-5.
- Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., Eberhardt M.S., Byrd-Holt D.D., Li C. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U. S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2):287–294. doi: 10.2337/dc08-1296.
- Brown A.F., Mangione C.M., Saliba D., Sarkisian C.A. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(Suppl Guidelines):S265–S280. doi: 10.1046/j.1532-5415.51.5s.1.x.
- Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016;5:F1000FacultyRev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1.
- Verrotti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:205. doi: 10.3389/fendo.2014.00205.
- Hicks C.W., Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
- Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):407–v. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.011.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P. 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):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
- Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17–39. doi: 10.4239/wjdv5.i1.17.
- Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(2):25–33. doi: 10.14412/2074-2711-2011-143.
- Sabanayagam C., Liew G., Tai E.S., Shankar A., Lim S.C. Subramaniam T. et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia.* 2009;52(7):1279–1289. doi: 10.1007/s00125-009-1360-5.
- Popescu S., Timar B., Baderca F., Simu M., Diaconu L., Velea I., Timar R. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients. *Clin Interv Aging.* 2016;11:313–318. doi: 10.2147/CI.A.S97295.
- Qu G.B., Wang L.L., Tang X., Wu W., Sun Y.-H. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:25–31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.
- Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020;127:589–624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7.
- Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.-J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
- Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
- Lappas M., Permezel M., Rice G.E. Advanced glycation endproducts mediate pro-inflammatory actions in human gestational tissues via nuclear factor-kappa B and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *J Endocrinol.* 2007;193(2):269–277. doi: 10.1677/JOE-06-0081.
- Bachawal P., Gundu C., Yerra V.G., Kalvala A.K., Areti A., Kumar A. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy. *Biofactors.* 2018;44(2):109–122. doi: 10.1002/biof.1397.
- Tóbon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-κB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neural Disord Drug Targets.* 2014;13(9):1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831.
- Oates P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:325–392. doi: 10.1016/s0074-7742(02)50082-9.
- Singleton J.R., Smith A.G., Russell J.W., Feldman E.L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2003;52(12):2867–2873. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2867.
- Boulton A.J., Malik R.A. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care.* 2010;33(1):207–209. doi: 10.2337/dc09-1728.
- Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):376–383. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3.
- Thrainsdottir S., Malik R.A., Dahlin L.B., Wiksell P., Eriksson K.F., Rosén I. et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes.* 2003;52(10):2615–2622. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2615.
- Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia.* 2005;48(3):578–585. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5.
- Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
- Lozeron P., Nahum L., Lacroix C., Ropert A., Guglielmi J.-M., Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol.* 2002;249(5):569–575. doi: 10.1007/s004150200066.
- Строков И.А., Фокина А.С., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. Модернизация представлений о диабетической полиневропатии в период 2010–2018 гг. *Трудный пациент.* 2018;12(16):16–20. doi: 10.24411/2074-1995-2018-10038.
- Spallone V., Morganti R., D'Amato C., Greco C., Cacciotti L., Marfia G.A. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.
- Achterberg W.P., Pieper M.J., van Dalen-Kok A.H., de Waal M.W., Husebo B.S., Lautenbacher S. et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1471–1482. doi: 10.2147/CI.A.S36739.
- Pickering G., Marcoux M., Chapiro S., David L., Rat P., Michel M. et al. An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People. *Drugs Aging.* 2016;33(8):575–583. doi: 10.1007/s40266-016-0389-7.
- Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e0102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
- Hein C., Forgues A., Piau A., Sommet A., Vellas B., Nourhashemi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):850.e11-850.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.012.
- Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep.* 2015;15(6):609. doi: 10.1007/s11892-015-0609-2.
- Martin C.L., Albers J., Herman W.H., Cleary P., Waberski B., Greene D.A. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care.* 2006;29(2):340–344. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1549.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascu-

- lar complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103–117. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.
41. Azad N, Emanuele N.V., Abiraira C., Henderson W.G., Colwell J., Levin S.R. et al. The effects of intensive glycaemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications.* 1999;13(5–6):307–313. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00062-8.
 42. Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G., Kendall D.M., Pop-Busui R., Cohen R.M. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33(4):721–727. doi: 10.2337/dc09-1471.
 43. Chaturvedi N. Metabolic memory in the autonomic neuropathy of diabetes: implications for pathogenesis and patient care. *Circulation.* 2009;119(22):2865–2867. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.867036.
 44. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956–962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
 45. Lin J., Bierhaus A., Bugert P., Dietrich N., Feng Y., vom Hagen F. et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2006;49(5):1089–1096. doi: 10.1007/s00125-006-0174-y.
 46. Yi X., Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes.* 2006;55(8):2238–2244. doi: 10.2337/db06-0251.
 47. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(10):1930–1932. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2.
 48. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатьева О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет.* 2010;(2):28–32. doi: 10.14341/2072-0351-5670.
 49. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J.G. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
 50. Lee W.Y., Orestes P., Latham J., Naik A.K., Nelson M.T., Vitko I. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J Neurosci.* 2009;29(30):9500–9509. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009.
 51. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.
 52. Serhiyenko V., Serhiyenko L., Serhiyenko A. Alpha-lipoic acid and diabetic cardiac autonomic neuropathy. *MOJ Public Health.* 2019;8(1):8–10. Available at: <https://medcraveonline.com/MOJPH/MOJPH-08-00276.pdf>.
 53. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J.M., Vinik A.I., Freeman R. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054–2060. doi: 10.2337/dc11-0503.
 54. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
 55. Bril V., England J.D., Franklin G.M., Backonja M., Cohen J.A., Del Toro D.R. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy—report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve.* 2011;43(6):910–917. doi: 10.1002/mus.22092.
 56. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2016;33(11):1466–1476. doi: 10.1111/dme.13083.
 57. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011976. doi: 10.1002/14651858.CD011976.pub2.

References

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2004116-17.
4. Corriere M., Rooparinesingh N., Kalyani R.R. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):805–813. doi: 10.1007/s11892-013-0425-5.
5. Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., Eberhardt M.S., Byrd-Holt D.D., Li C. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U. S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2):287–294. doi: 10.2337/dc08-1296.
6. Brown A.F., Mangione C.M., Saliba D., Sarkisian C.A. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(Suppl Guidelines):S265–S280. doi: 10.1046/j.1532-5415.51.5s.1.x.
7. Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016;5:F1000FacultyRev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1.
8. Verrotti A., Prezioso G., Scattoni R., Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:205. doi: 10.3389/fendo.2014.00205.
9. Hicks C.W., Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Sakharnyy Diabet = Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):13–41. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8664.
11. Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):407–v. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.011.
12. 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 [published correction appears in *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2725]. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
13. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17–39. doi: 10.4239/wjdv.5.1.17.
14. Barinov A.N., Novosadova M.V. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Neurologiya, neyropsikhatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(2):25–33. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-143.
15. Sabanayagam C., Liew G., Tai E.S., Shankar A., Lim S.C., Subramaniam T. et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia.* 2009;52(7):1279–1289. doi: 10.1007/s00125-009-1360-5.
16. Popescu S., Timar B., Baderca F., Simu M., Diaconu L., Velea I., Timar R. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients. *Clin Interv Aging.* 2016;11:313–318. doi: 10.2147/CI.A.S97295.
17. Qu G.B., Wang L.L., Tang X., Wu W., Sun Y.-H. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:25–31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.
18. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020;127:589–624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7.
19. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., Arezzo J.C., Biessels G.-J., Bril V. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226.
20. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
21. Lappas M., Permezel M., Rice G.E. Advanced glycation endproducts mediate pro-inflammatory actions in human gestational tissues via nuclear factor-kappa B and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *J Endocrinol.* 2007;193(2):269–277. doi: 10.1677/JOE-06-0081.
22. Bachawal P., Gundu C., Yerra V.G., Kalvala A.K., Areti A., Kumar A. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy. *Biofactors.* 2018;44(2):109–122. doi: 10.1002/biof.1397.
23. Tóbon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-kB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neural Disord Drug Targets.* 2014;13(9):1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831.
24. Oates P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:325–392. doi: 10.1016/s0074-7742(02)50082-9.
25. Singleton J.R., Smith A.G., Russell J.W., Feldman E.L. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2003;52(12):2867–2873. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2867.
26. Boulton A.J., Malik R.A. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care.* 2010;33(1):207–209. doi: 10.2337/dc09-1728.
27. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):376–383. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3.

28. Thrainsdottir S., Malik R.A., Dahlin L.B., Wiksell P., Eriksson K.F., Rosén I. et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes*. 2003;52(10):2615–2622. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2615.
29. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(3):578–585. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5.
30. Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig*. 2011;2(1):18–32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x.
31. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C., Ropert A., Guglielmi J.-M., Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002;249(5):569–575. doi: 10.1007/s004150200066.
32. Strokov I.A., Fokina A.S., Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N. Modernization of Diabetic Polyneuropathy Understanding during 2010–2018. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2018;12(16):16–20. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2018-10038.
33. Spallone V., Morganti R., D'Amato C., Greco C., Cacciotti L., Marfia G.A. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x.
34. Achterberg W.P., Pieper M.J., van Dalen-Kok A.H., de Waal M.W., Husebo B.S., Lautenbacher S. et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1471–1482. doi: 10.2147/CI.A.S36739.
35. Pickering G., Marcoux M., Chapiro S., David L., Rat P., Michel M. et al. An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People. *Drugs Aging*. 2016;33(8):575–583. doi: 10.1007/s40266-016-0389-7.
36. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.
37. Hein C., Forgues A., Piau A., Sommet A., Vellas B., Nourhashemi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):850.e11–850.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.012.
38. Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15(6):609. doi: 10.1007/s11892-015-0609-2.
39. Martin C.L., Albers J., Herman W.H., Cleary P., Waberski B., Greene D.A. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29(2):340–344. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dco05-1549.
40. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103–117. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.
41. Azad N., Emanuele N.V., Abairra C., Henderson W.G., Colwell J., Levin S.R. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications*. 1999;13(5–6):307–313. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00062-8.
42. Calles-Escandón J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G., Kendall D.M., Pop-Busui R., Cohen R.M. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(4):721–727. doi: 10.2337/dc09-1471.
43. Chaturvedi N. Metabolic memory in the autonomic neuropathy of diabetes: implications for pathogenesis and patient care. *Circulation*. 2009;119(22):2865–2867. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.867036.
44. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956–962. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
45. Lin J., Bierhaus A., Bugert P., Dietrich N., Feng Y., vom Hagen F. et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(5):1089–1096. doi: 10.1007/s00125-006-0174-y.
46. Yi X., Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006;55(8):2238–2244. doi: 10.2337/db06-0251.
47. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha-lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(10):1930–1932. doi: 10.1007/s00125-008-1100-2.
48. Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Ignatova O.Yu. Evaluation of effectiveness of different modes of per os therapy of painful diabetic peripheral polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2010;13(2):28–32. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-5670.
49. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J.G. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
50. Lee W.Y., Orestes P., Latham J., Naik A.K., Nelson M.T., Vitko I. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J Neurosci*. 2009;29(30):9500–9509. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009.
51. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care*. 1997;20(3):369–373. doi: 10.2337/diacare.20.3.369.
52. Serhiyenko V., Serhiyenko L., Serhiyenko A. Alpha-lipoic acid and diabetic cardiac autonomic neuropathy. *MOJ Public Health*. 2019;8(1):8–10. Available at: <https://medcraveonline.com/MOJPH/MOJPH-08-00276.pdf>.
53. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J.M., Vinik A.I., Freeman R. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054–2060. doi: 10.2337/dc11-0503.
54. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113–e88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
55. Bril V., England J.D., Franklin G.M., Backonja M., Cohen J.A., Del Toro D.R. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy—report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve*. 2011;43(6):910–917. doi: 10.1002/mus.22092.
56. Çakıcı N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016;33(11):1466–1476. doi: 10.1111/dme.13083.
57. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD011976. doi: 10.1002/14651858.CD011976.pub2.

Информация об авторе:

Чердак Мария Алексеевна, к.м.н., ассистент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Мхитарян Элен Араиковна, к.м.н., доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. Леонова 1-я, д.16

Information about the author:

Maria A. Cherdak, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Aging Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Elen A. Mkhitarian, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Aging Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Economically Autonomous Structural Subdivision “Russian Gerontological Research and Clinical Centre” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, Leonova 1 St., Moscow, 129226, Russia