

Дифференциальный диагноз полинейропатий при сахарном диабете

В.Н. Храминин, ORCID: 0000-0002-5161-7743, Khramilin_RGMU@mail.ru

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

Резюме

Диабетическая полинейропатия (ДПН) гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения толстых или тонких нервных волокон возможны различные начало, течение и клинические проявления полинейропатии. У пациентов с сахарным диабетом высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. При верификации диагноза ДПН необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний: паранеопластические, метаболические нейропатии, нейропатии при васкулитах, токсические, аутоиммунные, воспалительные и наследственные нейропатии. Сахарный диабет не всегда является единственной причиной развития полинейропатии, до 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при сахарном диабете имеют дополнительные причины. Диагноз ДПН является диагнозом исключения. Развитие полинейропатии у пациентов с длительностью сахарного диабета 1-го типа менее 5 лет, отсутствие нефропатии и/или ретинопатии, асимметрия в симптомах и признаках, преобладание моторной симптоматики, начало с поражения верхних конечностей, быстрая прогрессия симптоматики и неврологического дефицита должны аргументировать врача к дифференциально-диагностическому поиску. Также следует учитывать особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианство, хроническое употребление алкоголя), медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе (прием метформина ≥ 3 лет и ≥ 2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы), семейный анамнез нейропатии. Лечебная тактика должна быть индивидуализирована и учитывать полиэтиологичность полинейропатии. Цель настоящего обзора – обсуждение наиболее частых причин поражения периферической нервной системы при сахарном диабете и особенностей дифференциальной диагностики с диабетической полинейропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, дифференциальный диагноз, периферические нейропатии, токсические полинейропатии, дефицит витаминов группы В

Для цитирования: Храминин В.Н. Дифференциальный диагноз полинейропатий при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2021;(12):256–265. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-256-265>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of polyneuropathies in diabetes mellitus

Vladimir N. Khramilin, ORCID: 0000-0002-5161-7743, Khramilin_RGMU@mail.ru

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

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is heterogeneous in its clinical course and clinical manifestations. Depending on the primary lesion of large or small nerve fibers, different onset, course and clinical manifestations of polyneuropathy are possible. In patients with diabetes, the incidence of associated lesions of the peripheral nervous system is high. When verifying the diagnosis of DPN, it is necessary to carry out a differential diagnosis with a number of diseases: paraneoplastic neuropathies, metabolic neuropathies, neuropathies in vasculitis, toxic neuropathies, autoimmune neuropathies, inflammatory neuropathies and hereditary neuropathies. Diabetes is not the only cause of polyneuropathy. Up to 50% of all cases of polyneuropathies in diabetes have additional causes. Diagnosis of diabetic polyneuropathy - diagnosis of exclusion. The development of polyneuropathy in patients with a duration of type 1 diabetes less than 5 years, the absence of nephropathy and / or retinopathy, asymmetry in symptoms and signs, the predominance of motor symptoms, beginning with upper limb lesions, rapid progression should justify the doctor for differential diagnostic search. You should also take into account the characteristics of the patient (old age, vegetarianism and alcohol use), medical and toxic effects (taking metformin > 3 years and > 2 g / day; cytostatics, chemotherapy, heavy metals), family history of neuropathy. Therapeutic tactics should be individualized and take into account the polyneuropathy polyetiology. The purpose of this review is to discuss the most common reasons peripheral neuropathy in diabetes mellitus. The differential diagnosis of the diabetic polyneuropathy is the focus of this article.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, differential diagnosis of polyneuropathies, peripheral neuropathy, toxic neuropathies, deficiency of vitamins B

For citation: Khramilin V.N. Differential diagnosis of polyneuropathies in diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):256–265. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-256-265>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения диабетической нейропатии начинается с 1864 г., когда ее впервые описал Шарль-Якоб Маршал де Кальви (Charles Jacob Marchal de Calvi) [1]. Полинейропатия – одно из самых частых хронических осложнений сахарного диабета (СД), выявляемое почти у 50% пациентов [2]. Клинические проявления полинейропатии при СД крайне разнообразны и нередко имитируют различные заболевания, в связи с чем часто являются причиной обращения больных не к узкому специалисту, а к врачам других специальностей, что затягивает сроки назначения соответствующего лечения.

Диабетическая нейропатия проявляется симптомами и/или признаками дисфункции периферической нервной системы у больных СД при исключении всех других возможных причин ее развития [3]. В структуре неврологических осложнений СД диабетическая дистальная полинейропатия занимает первое место, около 70% поражения периферической нервной системы приходится именно на дистальную симметричную полинейропатию [4].

Частота выявления диабетической полинейропатии (ДПН) при СД 2-го типа составляет 10–15% при впервые выявленном СД 2-го типа [5, 6] и 50% при увеличении длительности СД 2-го типа более 10 лет [7, 8]. Распространенность ДПН при СД 1-го типа достигает как минимум 20% при длительности диабета 20 лет и более [9–12].

Диабетическая дистальная полинейропатия представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent polyneuropathy), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска, сопровождающуюся клинической симптоматикой или без таковой, при исключении других этиологических причин [13].

ДПН гетерогенна по клиническому течению и паттерну поражения периферической нервной системы. В зависимости от первичного поражения толстых или тонких нервных волокон возможны различные начало, течение и клинические проявления полинейропатии [13].

Характерной чертой ДПН является симметричное снижение дистальной чувствительности. Степень сенсорных нарушений может колебаться от легких, субклинических (которые диагностируются только по изменениям электрофизиологических тестов) до тяжелых сенсомоторных расстройств, сопровождающихся полной потерей чувствительности и дистальными парезами. На фоне симметричных сенсомоторных расстройств могут выявляться симптомы ДПН, в т. ч. и болевые.

Типичная сенсорно-моторная или преимущественно сенсорная полинейропатия со смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон наиболее типична и составляет более 80% всех вариантов клинического течения ДПН. Достаточно редким вариантом является острая сенсорная диабетическая полинейропатия

с преимущественным поражением тонких нервных волокон. Возможны как минимум два клинических варианта: острая болевая сенсорная полинейропатия тонких нервных волокон (синдром Элленберга, диабетическая нейропатическая кахексия) и острая болевая нейропатия, индуцированная лечением (ятрогенная, инсулиновые невриты). Для последней характерно развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 нед. с момента значимого снижения гликемии [14].

ДПН как в болевой, так и в безболевой форме тесно связана с сопутствующими состояниями, такими как диабетическая нефропатия и ретинопатия, депрессия, расстройства сна и образование язвенных дефектов стоп. Рочестерское исследование (Rochester Diabetic Neuropathy Study) выявило значительную ассоциацию у пациентов с ДПН, ретинопатией и нефропатией. Другие нейропатии с ретинопатией и нефропатией не ассоциированы [15].

У пациентов с СД высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. При верификации диагноза ДПН необходимо проводить дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний: паранеопластические нейропатии (карциномы, миелома, лейкозы, лимфомы), травматические и компрессионные нейропатии, группа воспалительных нейропатий (лепра, саркоидоз, болезнь Лайма, ВИЧ-инфекция), метаболические/эндокринные нейропатии (уремия, пернициозная анемия, гипотиреоз, порфирия), нейропатии при васкулитах, токсические нейропатии (алкогольная, отравления тяжелыми металлами, лекарственные нейропатии), аутоиммунные нейропатии (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), мультифокальная моторная нейропатия, синдром Гийена – Барре), наследственные нейропатии [16].

Болевые синдромы, которые могут имитировать болевую ДПН, включают в себя тарзальный туннельный синдром, остеоартрит, идиопатическую дистальную нейропатию, эритромелалгию (болезнь Митчелла). Наличие в анамнезе травмы, необъяснимой потери массы тела, злоупотребления препаратами, недержание мочи и кала, применение системных ГКС, инфицирование ВИЧ, гипертермии выше 38 °С, наличие злокачественных новообразований являются поводом для консультации других специалистов. Иными поводами для обращения являются диабетические мононейропатии, наличие моторных признаков и асимметрии.

До 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при СД имеют дополнительные причины [15, 17, 18]. В Рочестерском исследовании диабетической нейропатии было показано, что в 10% случаев полинейропатия у пациентов с СД не была связана с основным заболеванием [15]. Наиболее частыми причинами полинейропатий, не связанных с СД, были наследственные и алкогольная полинейропатии. В исследовании P. Lozeron et al. [18], проведенным во Франции и включавшем 100 пациентов с СД и симптомной нейропатией, было показано, что в трети случаев имеются дополнительные причины поражения периферической

нервной системы. Наиболее частыми причинами нейропатий были хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия, алкогольная полинейропатия и васкулит [18].

В американском ретроспективном исследовании у 53% пациентов с СД была выявлена дополнительная причина полинейропатии. Более того, 25% пациентов имели больше чем одну дополнительную причину. Основными этиологическими причинами полинейропатий были нейротоксические лекарства, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина B12 и нарушение функции почек [17].

Таким образом, достаточно часто имеется несколько причин развития разных типов нейропатий при СД. Более того, необходимо принимать во внимание и возможность развития различных подтипов дистальной полинейропатии и острой болевой полинейропатии с преимущественным поражением тонких нервных волокон как вне связи с СД, так и индуцированной лечением.

Крайне важным являются детальный анализ анамнеза, жалоб пациента и полноценное неврологическое обследование [19].

Цель настоящего обзора – обсуждение наиболее частых причин поражения периферической нервной системы при СД, особенностей диагностики и лечения сочетанных полинейропатий и дифференциальной диагностики с диабетической полинейропатией.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Алкоголь

Для алкогольной полинейропатии в отсутствие дефицита тиамина типичны преимущественно сенсорное поражение и медленная прогрессия. В клинической симптоматике преобладают боли, жжение, возможно развитие автономной симптоматики (поражение парасимпатического отдела), что рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [20].

Экспериментальные исследования на животных без дефицита тиамина показали, что этанол или его метаболиты оказывают прямой токсический эффект, вызывая аксональную дегенерацию. Эти данные поддерживаются исследованиями у людей: алкогольная полинейропатия без сопутствующего дефицита тиамина развивается главным образом по сенсорному типу с преимущественным поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон [21, 22].

Употребление алкоголя при СД связано не только с риском развития полинейропатии. Так, разовое употребление более 300 г крепкого алкоголя увеличивает риск острых осложнений (гипогликемию, кетоацидоз, гипертоническую кому), а хроническое употребление ассоциировано с риском гипогликемий, особенно тяжелых, увеличением риска ретинопатии, эректильной дисфункции, риском лекарственных взаимодействий, развитием дислипидемии, повышением АД, увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. Частота полинейропатии среди госпитализирован-

ных больных с впервые выявленным СД 2-го типа, по нашим данным, достигает 43,1%, при этом истинная ДПН диагностируется у 31,2% обследованных, а у 11,9% пациентов полинейропатия носит смешанный характер и связана с хроническим злоупотреблением алкоголем. Употребление алкоголя не влияет на частоту развития полинейропатии в дебюте СД, однако в случае развития определяет ее более тяжелое течение [23]. С учетом высокой частоты развития полинейропатии, носящей смешанный характер, представляется целесообразной комбинированная терапия с применением тиоктовой кислоты и нейротропных витаминов группы В.

Нарушение функции почек (уремия)

Типичным для уремии является развитие дистальной сенсорно-моторной полинейропатии. Тяжесть неврологических нарушений напрямую коррелирует со степенью уремии. Хотя у большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью есть субклиническая полинейропатия, значительный клинический прогресс полинейропатии типичен при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 12 мл/мин/1,73 см² [24, 25].

Характерно развитие парестезий, гипералгезии, судорог, зуда и дистального снижения чувствительности, при прогрессии процесса возможно присоединение мышечной слабости и атрофии мышц конечностей. В основе развития полинейропатии лежит аксональное поражение тонких и толстых нервных волокон с последующим развитием вторичной демиелинизации. Типичны сопутствующие автономные нарушения: нестабильность АД, ортостатическая гипотензия, гипогидроз, желудочно-кишечная гипокинезия и эректильная дисфункция.

Количественное сенсорное тестирование выявляет нарушение вибрационной и тепловой температурной чувствительности. Парадоксально, но у части пациентов восприятие холодных стимулов может быть сохранено (до 42% пациентов) [26].

Точный этиопатогенез полинейропатии до конца не изучен. Предполагается участие целого ряда токсичных и метаболических факторов, таких как накопление средних молекул (500–2 000 D), не удаляющихся диализом, нарушения минерального обмена (кальций), паратгормон, миоинозитол, метилгуанидин, β_2 -микроглобулин и гиперкалиемия [25, 27].

Лечение полинейропатии у пациентов с нарушенной функцией почек – сложная задача, требующая оценки безопасности применения лекарственных препаратов и риска межлекарственных взаимодействий, выбор оптимальной дозы и кратности назначения.

В качестве препарата выбора для лечения болевой ДПН у пациентов с нарушенной функцией почек может использоваться тиоктовая кислота, характеризующаяся высокой безопасностью у коморбидных пациентов, при этом не требующая коррекции доз. Антидепрессанты применяются крайне ограниченно из-за риска нежелательных явлений и потенциальных лекарственных взаи-

модействий. Габапентин и прегабалин практически не метаболизируются, и большая часть выводится почками в неизмененном виде. Риск падений, переломов и когнитивных нарушений на габапентиноидах имеет дозозависимый характер [28]. Не рекомендовано превышать разовые дозы 300 мг для габапентина и 100 мг для прегабалина. Габапентин назначается в дозе 100–300 мг 3 р/нед после диализа, прегабалин 25–75 мг/сут или 75 мг 3 р/нед после диализа. В реальной практике дозы значительно выше, и это неприемлемо [28, 29].

Лекарственные нейропатии

Полинейропатия является достаточно частым осложнением применения потенциально нейротоксичных лекарственных препаратов, в первую очередь химиотерапевтических средств: винкристина, препаратов платины, таксанов, бортезомиба и др. [30, 31].

Риск развития полинейропатии определяется не только степенью нейротоксичности препарата, его дозой, временем экспозиции, но и сочетанной патологией. Риск реализации нейротоксичности и развития нейропатии, а также ее тяжесть, существенно выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями периферической нервной системы, с СД, злоупотребляющих алкоголем, с наследственными нейропатиями [30, 31]. Такие препараты как амиодарон, метронидазол, дапсон, изониазид, этамбутол, фенитоин, нитрофураны, антиретровирусные препараты также способны вызывать развитие полинейропатии [30, 31].

В ряде исследований доказана нейротоксичность фторхинолонов [32]. В частности, в крупном популяционном исследовании D. Morales et al. установлено повышение риска развития полинейропатии после приема фторхинолонов у пациентов без СД, риск ассоциирован с длительностью терапии и кумулятивной дозой антибиотиков [33].

СД следует рассматривать как дополнительный фактор риска реализации лекарственной токсичности [34].

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

До 10% периферических нейропатий, классифицируемых как идиопатические, могут быть ассоциированы с патологическими иммуноглобулинами и развиваться за счет как антител-зависимого поражения миелиновой оболочки, так и отложения амилоида [35–37].

Периферические нейропатии наиболее часто связаны с первичным амилоидозом, миеломной болезнью, криоглобулинемией, макроглобулинемией Вальденстрема, неходжкинской лимфомой, хроническими лейкозами, болезнью Каслмана. В большинстве случаев развивается генерализованная дистальная полинейропатия с преимущественным поражением толстых нервных волокон и нарушением соответствующих типов периферической чувствительности, парестезиями, болезненными симптомами, развиваются шаткость, неустойчивость, мышечная слабость, атаксия. В ряде случаев возможно появление автономных нарушений [19].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ

Наиболее частыми причинами витамин-дефицитных нейропатий являются дефицит витамина В12 (цианокобаламина), В1 (тиамина) и В6 (пиридоксина) [38].

Дефицит В12

Витамин В12 не синтезируется в организме человека и на 100% поступает с пищей. Генерализованная дистальная полинейропатия – наиболее типичное проявление дефицита В12. Нередко причиной его дефицита является пернициозная анемия. Стоит помнить, что это аутоиммунное заболевание, и оно нередко сочетается с другой аутоиммунной патологией (болезнью Грейвса, витилиго, гипопаратиреозом, гипотиреозом, СД 1-го типа, первичной недостаточностью надпочечников, ревматоидным артритом, болезнью Крона). Дефицит В12 может развиваться как следствие гастрэктомии, бариатрических операций, при воспалительных заболеваниях кишечника, дивертикулите и резекции подвздошной кишки. Достаточно частой причиной дефицита является длительная терапия метформином: выявляется у 31% пациентов при лечении данным препаратом (контроль 3%), при этом степень дефицита В12 коррелирует с суточной дозой и длительностью терапии. Дефицит В12 на фоне приема метформином ассоциирован с более тяжелым течением ДПН (медиа-на ТССС: 10 vs 5) [39].

В случае развития полинейропатии у пациента с СД, принимающего метформин, необходимо исключить в качестве причины ее развития дефицит В12. Клиническое ухудшение течения ДПН, пожилой возраст, длительность терапии метформином более 3 лет в дозе ≥ 2 г в сутки, вегетарианство, алкоголизм, длительный прием антагонистов гистаминовых H2-рецепторов, ингибиторов протонной помпы, антацидов, бариатрическая хирургия в анамнезе, заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, хронический гастрит, глистная инвазия, болезнь Крона) – вот неполный перечень клинических ситуаций, требующих исключения дефицита В12 [40]. В исследовании J. Kim et al. суточная доза метформина ≥ 1 500 мг определена как фактор риска развития дефицита В12 [41].

Типичны сенсорные нарушения, развитие парестезий, онемения в нижних конечностях, реже в процесс вовлекаются руки. Поражение носит генерализованный характер, однако в большей степени затрагиваются толстые нервные волокна. Возможно присоединение когнитивных, поведенческих нарушений, гиперрефлексии [42].

Неврологические нарушения обычно развиваются при уровне В12 ниже 200 пг/мл (148 пмоль/л) и наиболее развернуты при уровне ниже 100 пг/мл. При наличии нескольких факторов риска развития дефицита В12 и полинейропатии у больного СД 2-го типа на метформине уровень В12 в 200–300 пг/мл (148–221 пмоль/л) уже стоит рассматривать как подозрительный и вероятный фактор поражения периферической нервной системы [19, 40].

Типичным для дефицита В12 является повышение плазменных уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Гематологические симптомы дефицита В12 (макроцитоз, анемия) не являются обязательными и могут отсутствовать у пациентов с неврологическими проявлениями [38].

При наличии факторов риска дефицита В12 необходим мониторинг уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов 1 раз в год. Для пациентов высокого риска возможно определение уровня В12 раз в 2–3 года. Рекомендованная Institute of Medicine (IOM) дневная доза В12 – 2,4 мкг/сут, и доза В12 в большинстве мульти-витаминов (6 мкг) может оказаться недостаточной для коррекции его дефицита у больных СД: наиболее целесообразно и экономически выгодно разовое введение 1 000 мкг/сут внутримышечно 1 раз в год всем больным с СД, получающим метформин [40, 43, 44].

При выявлении дефицита В12 обычно назначают следующую схему лечения В12: 100 мкг (1 мг)/сут внутримышечно – 1 нед., далее 1 мг/нед – 4 нед.

Дефицит тиамина (В1)

Причинами развития дефицита В1 являются нервная анорексия, строгая диета, повторяющаяся рвота, мальабсорбция, бариатрические операции [45]. Важной причиной дефицита тиамина является хронический алкоголизм, в результате которого снижается поступление тиамина с пищей и нарушается гастроинтестинальный транспорт. Дефицит тиамина приводит к нарушению синтеза АТФ и накоплению лактата. Неврологическими осложнениями дефицита тиамина являются бери-бери, синдром Корсакова, энцефалопатия Вернике. Сухая форма бери-бери характеризуется развитием дистальной аксональной сенсорной полинейропатии, проявляющейся жжением, парестезиями в области стоп, гипорефлексией, судорогами и другими болевыми симптомами. Возможны нарушения со стороны автономной нервной системы. Влажная форма бери-бери характеризуется развитием сердечной недостаточности и периферической полинейропатии. Для диагностики исследуют активность эритроцитарной транскламиназы, так как уровень тиамина плазмы не отражает тканевые концентрации тиамина. С целью коррекции дефицита назначают 100 мг тиамина внутривенно на 1 нед. с дальнейшей пероральной поддержкой [22, 38].

Дефицит пиридоксина (В6)

Периферическая полинейропатия как результат дефицита пиридоксина обычно является следствием приема ряда лекарственных препаратов (изониазид, пеницилламин, гидралазин). Самостоятельное развитие дефицита В6 с поражением периферической нервной системы крайне маловероятно [46].

Более значимым клиническим воздействием на периферическую нервную систему обладает избыток В6. Поступление токсичных доз пиридоксина может привести к развитию выраженной сенсорной полинейропатии и/или ганглиопатии с нарушением тактильной чувстви-

тельности, сенсорной атаксии и арефлексии [47]. Развитие пиридоксин-индуцированной полинейропатии возможно при приеме более 200 мг/сут длительностью более 4 мес. [48].

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

По мнению ряда исследователей, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции [49, 50]. Однако количество эпидемиологических исследований в этом направлении мало, их данные противоречивы, что не позволяет однозначно утверждать о подобном факте [51].

Типичным является сочетание сенсорных нарушений с моторной симптоматикой, нередко проявление мышечной слабости доминирует в клинической картине, что крайне нехарактерно для диабетической полинейропатии. Также возможна прогрессия симптоматики в среднем за 8 нед. и более. Заболевание развивается во взрослом возрасте, средний возраст дебюта – 48 лет, несколько чаще у мужчин и, как правило, отсутствуют указания на перенесенную ранее инфекцию [52–54].

Диагноз ХВДП основывается на результатах клинического, нейрофизиологического исследований и анализе цереброспинальной жидкости. Характерна проксимальная и дистальная мышечная слабость в сочетании с сенсорными нарушениями. Возможно наличие парестезий, однако выраженная болевая симптоматика, как правило, отсутствует. Нередко выявляется диспропорция в выраженной мышечной слабости при незначительной визуальной атрофии мышц. Толстые нервные волокна поражаются в большей степени (нарушаются проприоцепция, вибрационная чувствительность), чем тонкие нервные волокна (нарушение температурной и болевой чувствительности). Рефлексы нарушены или отсутствуют. Менее чем в 10% случаев возможно преобладание сенсорной симптоматики. Вовлечение краниальных нервов, бульбарный синдром, нарушение функции дыхательных мышц являются редкостью [52, 53].

ХВДП следует подозревать во всех случаях прогрессирующей симметричной или асимметричной полирадикулонейропатии, характеризующейся рецидивирующим или прогрессирующим течением на протяжении более 2 мес., у больных с полинейропатией, слабостью в проксимальных группах мышц, нарушением вибрационного и мышечно-суставного чувства, отсутствием сухожильных рефлексов без выраженных парезов [54, 55].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙРОПАТИИ

Наследственные нейропатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Клиническая классификация наследственных нейропатий предполагает подразделение их на три основные группы: наследственные моторно-сенсорные нейропатии, наследственные мотор-

ные нейропатии и наследственные сенсорные и сенсорные и автономные нейропатии. В соответствии с электро-нейромиографическими и гистопатологическими критериями выделяют два основных типа наследственных нейропатий: демиелинизирующий и аксональный. Демиелинизирующие поражения встречаются значительно чаще аксональных. Преимущественно аксональный тип поражения характерен для наследственной сенсорной и автономной нейропатии (НСАН) (описано 5 типов) [56].

Наследственная сенсорная и автономная нейропатия (НСАН) 1-го типа наиболее схожа с ДПН и требует проведения дифференциального диагноза [19]. НСАН 1-го типа наследуется по аутосомно-доминантному типу. Типична манифестация на втором десятилетии жизни. К проявлениям НСАН 1-го типа относятся расстройство чувствительности в дистальных отделах конечностей, преимущественно температурной и болевой чувствительности при относительно редком нарушении тактильной чувствительности и проприоцепции, интенсивные, жгучие боли в ногах, ангиодроз, трофические язвы стоп и голеней, акральные поражения пальцев, стрессовые переломы, повышенный риск развития остеомиелита [19].

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Паранеопластические нейропатии достаточно редки и представляют собой нейроиммуннологическое осложнение онкопроцесса. Они имеют подострое начало, характеризуются прогрессирующим течением и наиболее часто развиваются при мелкоклеточной карциноме легких, раке яичников, раке молочной железы, лимфомах и тимоме. Поражение носит смешанный характер, в процесс вовлекаются и тонкие, и толстые нервные волокна, возможно развитие автономных нарушений [19].

ГИПОТИРЕОЗ

Распространенность гипотиреоза в популяции достаточно высока и увеличивается с возрастом. СД ассоциирован со значительным повышением риска развития гипотиреоза [57].

Неврологические проявления гипотиреоза многообразны: миопатия, туннельные нейропатии, дистальная полинейропатия, сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, повышение риска развития депрессий. Наиболее часто развиваются туннельные нейропатии и полинейропатия. Важным моментом в лечении пациентов является достижение и поддержание эутиреоза, на фоне чего возможно исчезновение клинической и неврологической симптоматики [58].

Также следует отметить возможность развития полинейропатий на фоне различных хронических инфекций, например ВИЧ. В данном случае полинейропатия может быть ассоциирована не только с инфекцией, но и являться результатом применения лекарственных препаратов. Также отмечено, что СД повышает риск развития полинейропатии у данной категории пациентов [59].

Васкулиты и заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит, реде склеродермия) могут приводить к развитию сенсорно-моторной полинейропатии и/или мультифокальным формам поражения, возможно развитие автономных нарушений [19]. Другими редкими причинами поражения периферической нервной системы могут быть синдром Шегрена, саркоидоз, целиакия [19].

Таким образом, СД – не всегда единственная причина развития полинейропатии, ДПН является диагнозом исключения. Любой случай нетипичного течения полинейропатии должен сопровождаться дифференциально-диагностическим поиском [60, 61]:

- длительность СД 1-го типа менее 5 лет;
- выраженная полинейропатия без нефропатии и/или ретинопатии;
- асимметрия в симптомах и признаках;
- преобладание моторной симптоматики;
- начало с поражения верхних конечностей;
- быстрая прогрессия симптоматики и неврологического дефицита;
- особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианство и т. п.) и наличие заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы;
- хроническое употребление алкоголя;
- медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе (прием метформина ≥ 3 лет и ≥ 2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы и др.);
- семейный анамнез нейропатии;
- наличие других неврологических синдромов вне рамок ДПН.

Лечебная тактика должна быть индивидуализирована и учитывать полиэтиологичность полинейропатии. В большинстве случаев, помимо этиотропной терапии, назначаются метаболические препараты, в частности тиоктовая кислота, которая рассматривается как важный компонент лечения диабетической, алкогольной полинейропатий и целого ряда других заболеваний периферической нервной системы. Тиоктовая кислота может рассматриваться как универсальный компонент комбинированной терапии метаболических и токсических полинейропатий. Наличие выраженной нейропатической боли подразумевает назначение антиноцицептивной терапии (габапентин, прегабалин, дулоксетин, амитриптилин) в соответствии с действующими рекомендациями [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования подтверждают, что до 50% пациентов с ДПН могут иметь как минимум одну дополнительную причину развития полинейропатии, а часть пациентов – более одной. Диагноз ДПН является диагнозом исключения. Любой случай нетипичного течения полинейропатии должен сопровождаться дифференциально-диагностическим поиском.



Поступила / Received 17.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

- Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic Neuropathy. *Med Clin North Am.* 1998;82(4):909–929. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70029-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70029-8).
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
- Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508–514. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199806\)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L).
- Melton L.J., Dyck P.J. Clinical Features of the Diabetic Neuropathies: Epidemiology. In: Dyck P.J., Thomas P.K., Asbury A.K., Winegrad A.I., Porte DJ (eds). *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. pp. 27–35.
- Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A Multicentre Study of the Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150–154. <https://doi.org/10.1007/BF00400697>.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–853. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07019-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07019-6/fulltext).
- Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>.
- Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., Albert S., Althouse A.D., Escobedo J. et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3208–3215. <https://doi.org/10.2337/dc13-0012>.
- Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K., Bass E.B., Manjoo Q. et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
- Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Its Relation to Glycaemic Control and Potential Risk Factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
- Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1090–1096. <https://doi.org/10.2337/dc10-1941>.
- Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31–38. <https://doi.org/10.2337/dc13-2114>.
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes: An Acute, Iatrogenic Complication of Diabetes. *Brain.* 2015;138(Pt 1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The Prevalence by Staged Severity of Various Types of Diabetic Neuropathy, Retinopathy, and Nephropathy in a Population-Based Cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
- Huizinga M.M., Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. *Clin Diabetes.* 2007;25(1):6–15. <https://doi.org/10.2337/diaclin.25.1.6>.
- Gorson K.C., Ropper A.H. Additional Causes for Distal Sensory Polyneuropathy in Diabetic Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(3):354–358. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075119>.
- Lozeron P., Nahum L., Lacroix C., Robert 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. <https://doi.org/10.1007/s004150200066>.
- Freeman R. Not All Neuropathy in Diabetes is of Diabetic Etiology: Differential Diagnosis of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2009;9(6):423–431. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0069-7>.
- Johnson R.H., Robinson B.J. Mortality in Alcoholics with Autonomic Neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(4):476–480. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.4.476>.
- Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful Alcoholic Polyneuropathy with Predominant Small-Fiber Loss and Normal Thiamine Status. *Neurology.* 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
- Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic Neuropathy is Clinicopathologically Distinct from Thiamine-Deficiency Neuropathy. *Ann Neurol.* 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
- Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю., Зеновко М.Е. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. *Врач.* 2009;5(5):40–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12415689>.
- Bolton C.F., McKeown M.J., Chen R., Toth B., Remtulla H. Subacute Uremic and Diabetic Polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1997;20(1):59–64. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199701\)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g).
- Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic Neuropathy: Clinical Features and New Pathophysiological Insights. *Muscle Nerve.* 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
- Susser E., Sprecher E., Yarnitsky D. Paradoxical Heat Sensation in Healthy Subjects: Peripherally Conducted by A Delta or C Fibres? *Brain.* 1999;122(Pt 2):239–246. <https://doi.org/10.1093/brain/122.2.239>.
- Krishnan A.V., Phoon R.K., Pussell B.A., Charlesworth J.A., Kiernan M.C. Sensory Nerve Excitability and Neuropathy in End Stage Kidney Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):548–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.079988>.
- Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A., Grimes B.A., Johansen K.L. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1970–1978. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010096>.
- Davison S.N., Koncicki H., Brennan F. Pain in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Semin Dial.* 2014;27(2):188–204. <https://doi.org/10.1111/sdi.12196>.
- Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-Induced Neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2008;13(1):27–46. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x>.
- Umapathi T., Chaudhry V. Toxic Neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(5):574–580. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000180158.34713.aa>.
- Estofan L.J.F., Naydin S., Gliebus G. Quinolone-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709617752736. <https://doi.org/10.1177/2324709617752736>.
- Morales D., Pacurariu A., Slattery J., Pinheiro L., McGettigan P., Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):827–833. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0887>.
- Zeng L., Alongkronrusmee D., van Rijn R.M. An Integrated Perspective on Diabetic, Alcoholic, and Drug-Induced Neuropathy, Etiology, and Treatment in the US. *J Pain Res.* 2017;10:219–228. <https://doi.org/10.2147/JPR.S125987>.
- Ropper A.H., Gorson K.C. Neuropathies Associated with Paraproteinemia. *N Engl J Med.* 1998;338(22):1601–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805283382207>.
- Ramchandren S., Lewis R.A. Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(5):480–485. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832fd563>.
- Rison R.A., Beydoun S.R. Paraproteinemic Neuropathy: A Practical Review. *BMC Neurol.* 2016;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>.
- Kumar N. Nutritional Neuropathies. *Neurol Clin.* 2007;25(1):209–255. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.11.001>.
- Wile D.J., Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):156–161. <https://doi.org/10.2337/dc09-0606>.
- Mazokopakis E.E., Starakis I.K. Recommendations for Diagnosis and Management of Metformin-Induced Vitamin B12 (Cbl) Deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):359–367. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001>.
- Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between Metformin Dose and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
- Heaton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(4):229–245. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>.

43. Bell D.S. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy. *South Med J.* 2010;103(3):265–267. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ce0e4d>.
44. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S., Garn J.V., Oakley G.P.Jr. Association of Biochemical B₁₂ Deficiency with Metformin Therapy and Vitamin B₁₂ Supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care.* 2012;35(2):327–333. <https://doi.org/10.2337/dc11-1582>.
45. Koffman B.M., Greenfield L.J., Ali I.I., Pirzada N.A. Neurologic Complications after Surgery for Obesity. *Muscle Nerve.* 2006;33(2):166–176. <https://doi.org/10.1002/mus.20394>.
46. Straub R.H., Rokitzki L., Schumacher T., Hillmann C., Palitzsch K.D., Schölmerich J. Bei Patientinnen mit Type-II-Diabetes mellitus und Neuropathie besteht kein Mangel an den Vitaminen A, E, beta-Carotin, B₁, B₂, B₆, B₁₂ und Folsäure = Patients with Type-II Diabetes Mellitus and Neuropathy Have No Deficiency of Vitamins A, E, Beta-Carotene, B₁, B₂, B₆, B₁₂ and Folic Acid. *Med Klin (Munich).* 1993;88(8):453–457.
47. Albin R.L., Albers J.W., Greenberg H.S., Townsend J.B., Lynn R.B., Burke J.M.Jr, Alessi A.G. Acute Sensory Neuropathy-Neuronopathy from Pyridoxine Overdose. *Neurology.* 1987;37(11):1729–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.11.1729>.
48. Parry G.J., Bredesen D.E. Sensory Neuropathy with Low-Dose Pyridoxine. *Neurology.* 1985;35(10):1466–1468. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.10.1466>.
49. Stewart J.D., McKelvey R., Durcan L., Carpenter S., Karpati G. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Diabetics. *J Neurol Sci.* 1996;142(1–2):59–64. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(96\)00126-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(96)00126-8).
50. Thomas P.K. Classification of the Diabetic Neuropathies. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds) *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 175–177.
51. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. 3rd, Leibson C., Ransom J., Dyck P.J. Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus. *Neurology.* 2009;73(1):39–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a4ea47>.
52. Köller H., Kieseier B.C., Jander S., Hartung H.P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1343–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041347>.
53. Koski C.L., Baumgarten M., Magder L.S., Barohn R.J., Goldstein J., Graves M. et al. Derivation and Validation of Diagnostic Criteria for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2009;277(1–2):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.015>.
54. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016;6(1):44–53. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53>.
55. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P., Cornblath D.R., Hahn A., Illa I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
56. Reilly M.M. Sorting Out the Inherited Neuropathies. *Pract Neurol.* 2007;7(2):93–105. Available at: <https://pn.bmj.com/content/7/2/93.long>.
57. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (LATS) Position Statement. *Endocr Pract.* 2019;25(1):1013105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
58. Penza P., Lombardi R., Camozzi F., Ciano C., Lauria G. Painful Neuropathy in Subclinical Hypothyroidism: Clinical and Neuropathological Recovery after Hormone Replacement Therapy. *Neurol Sci.* 2009;30(2):149–151. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0026-x>.
59. Gonzalez-Duarte A., Robinson-Papp J., Simpson D.M. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. *Neurol Clin.* 2008;26(3):821–832. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.04.001>.
60. Boulton A.J.M., Vileikyte L. *Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag; 2011. 61 p. <https://doi.org/10.1007/978-0-85729-488-3>.
61. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2017;12(Suppl 2):S101–S114. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115955>.
62. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;4(4):5–41. <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>.

References

1. Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic Neuropathy. *Med Clin North Am.* 1998;82(4):909–929. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70029-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70029-8).
2. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
3. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508–514. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199806\)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L).
4. Melton L.J., Dyck P.J. Clinical Features of the Diabetic Neuropathies: Epidemiology. In: Dyck P.J., Thomas P.K., Asbury A.K., Winegrad A.J., Porte D.J. (eds) *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. pp. 27–35.
5. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. A Multicentre Study of the Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150–154. <https://doi.org/10.1007/BF00400697>.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–853. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07019-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07019-6/fulltext).
7. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0528-7>.
8. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., Albert S., Althouse A.D., Escobedo J. et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3208–3215. <https://doi.org/10.2337/dc13-0012>.
9. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K., Bass E.B., Manjoo Q. et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989;38(11):1456–1461. <https://doi.org/10.2337/diab.38.11.1456>.
10. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., Fuller J.H., Plater M., Ionescu-Tirgoviste C. et al. Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Its Relation to Glycaemic Control and Potential Risk Factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996;39(11):1377–1384. <https://doi.org/10.1007/s001250050586>.
11. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1090–1096. <https://doi.org/10.2337/dc09-1941>.
12. Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31–38. <https://doi.org/10.2337/dc13-2114>.
13. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempler P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
14. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes: An Acute, Iatrogenic Complication of Diabetes. *Brain.* 2015;138(Pt 1):43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>.
15. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The Prevalence by Staged Severity of Various Types of Diabetic Neuropathy, Retinopathy, and Nephropathy in a Population-Based Cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993;43(4):817–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817>.
16. Huizinga M.M., Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review. *Clin Diabetes.* 2007;25(1):6–15. <https://doi.org/10.2337/diaclin.25.1.6>.

17. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional Causes for Distal Sensory Polyneuropathy in Diabetic Patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):354–358. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075119>.
18. 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. <https://doi.org/10.1007/s004150200066>.
19. Freeman R. Not All Neuropathy in Diabetes is of Diabetic Etiology: Differential Diagnosis of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423–431. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0069-7>.
20. Johnson R.H., Robinson B.J. Mortality in Alcoholics with Autonomic Neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(4):476–480. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.4.476>.
21. Koike H., Mori K., Misu K., Hattori N., Ito H., Hirayama M., Sobue G. Painful Alcoholic Polyneuropathy with Predominant Small-Fiber Loss and Normal Thiamine Status. *Neurology*. 2001;56(12):1727–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1727>.
22. Koike H., Iijima M., Sugiura M., Mori K., Hattori N., Ito H. et al. Alcoholic Neuropathy is Clinicopathologically Distinct from Thiamine-Deficiency Neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19–29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>.
23. Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Ignatova O.Yu., Zenovko M.E. Prevalence of Diabetic Polyneuropathy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Vrach = The Doctor*. 2009;5(4):40–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12415689>.
24. Bolton C.F., McKeown M.J., Chen R., Toth B., Remtulla H. Subacute Uremic and Diabetic Polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1997;20(1):59–64. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199701\)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199701)20:1<59::aid-mus8>3.0.co;2-g).
25. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Uremic Neuropathy: Clinical Features and New Pathophysiological Insights. *Muscle Nerve*. 2007;35(3):273–290. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>.
26. Susser E., Sprecher E., Yarnitsky D. Paradoxical Heat Sensation in Healthy Subjects: Peripherally Conducted by A Delta or C Fibres? *Brain*. 1999;122(Pt 2):239–246. <https://doi.org/10.1093/brain/122.2.239>.
27. Krishnan A.V., Phoon R.K., Pussell B.A., Charlesworth J.A., Kiernan M.C. Sensory Nerve Excitability and Neuropathy in End Stage Kidney Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):548–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.079988>.
28. Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A., Grimes B.A., Johansen K.L. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1970–1978. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010096>.
29. Davison S.N., Koncicki H., Brennan F. Pain in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Semin Dial*. 2014;27(2):188–204. <https://doi.org/10.1111/sdi.12196>.
30. Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-Induced Neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(1):27–46. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x>.
31. Umapathi T., Chaudhry V. Toxic Neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):574–580. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000180158.34713.aa>.
32. Estofan L.J.F., Naydin S., Glibus G. Quinolone-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018;6:2324709617752736. <https://doi.org/10.1177/2324709617752736>.
33. Morales D., Pacurariu A., Slattery J., Pinheiro L., McGettigan P., Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):827–833. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0887>.
34. Zeng L., Alongkronrasmee D., van Rijn R.M. An Integrated Perspective on Diabetic, Alcoholic, and Drug-Induced Neuropathy, Etiology, and Treatment in the US. *J Pain Res*. 2017;10:219–228. <https://doi.org/10.2147/JPR.S125987>.
35. Ropper A.H., Gorson K.C. Neuropathies Associated with Paraproteinemia. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1601–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJM199805283382207>.
36. Ramchandren S., Lewis R.A. Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):480–485. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283232fd563>.
37. Rison R.A., Beydoun S.R. Paraproteinemic Neuropathy: A Practical Review. *BMC Neurol*. 2016;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0532-4>.
38. Kumar N. Nutritional Neuropathies. *Neural Clin*. 2007;25(1):209–255. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.11.001>.
39. Wile D.J., Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156–161. <https://doi.org/10.2337/dc09-0606>.
40. Mazokopakis E.E., Starakis I.K. Recommendations for Diagnosis and Management of Metformin-Induced Vitamin B12 (Cbl) Deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):359–367. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001>.
41. Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between Metformin Dose and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
42. Heaton E.B., Savage D.G., Brust J.C., Garrett T.J., Lindenbaum J. Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(4):229–245. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>.
43. Bell D.S. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy. *South Med J*. 2010;103(3):265–267. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181ce0e4d>.
44. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S., Garn J.V., Oakley G.P. Jr. Association of Biochemical B₁₂ Deficiency with Metformin Therapy and Vitamin B₁₂ Supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327–333. <https://doi.org/10.2337/dc11-1582>.
45. Koffman B.M., Greenfield L.J., Ali I.I., Pirzada N.A. Neurologic Complications after Surgery for Obesity. *Muscle Nerve*. 2006;33(2):166–176. <https://doi.org/10.1002/mus.20394>.
46. Straub R.H., Rokitzki L., Schumacher T., Hillmann C., Palitzsch K.D., Schölmerich J. Bei Patientinnen mit Type-II-Diabetes mellitus und Neuropathie besteht kein Mangel an den Vitaminen A, E, beta-Carotin, B1, B2, B6, B12 und Folsäure = Patients with Type-II Diabetes Mellitus and Neuropathy Have No Deficiency of Vitamins A, E, Beta-Carotene, B1, B2, B6, B12 and Folic Acid. *Med Klin (Munich)*. 1993;88(8):453–457.
47. Albin R.L., Albers J.W., Greenberg H.S., Townsend J.B., Lynn R.B., Burke J.M. Jr, Alessi A.G. Acute Sensory Neuropathy-Neuronopathy from Pyridoxine Overdose. *Neurology*. 1987;37(11):1729–1732. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.11.1729>.
48. Parry G.J., Bredesen D.E. Sensory Neuropathy with Low-Dose Pyridoxine. *Neurology*. 1985;35(10):1466–1468. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.10.1466>.
49. Stewart J.D., McKelvey R., Durcan L., Carpenter S., Karpati G. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) in Diabetics. *J Neurol Sci*. 1996;142(1–2):59–64. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(96\)00126-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(96)00126-8).
50. Thomas P.K. Classification of the Diabetic Neuropathies. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds). *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 175–177.
51. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. 3rd, Leibson C., Ransom J., Dyck P.J. Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus. *Neurology*. 2009;73(1):39–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31818aaea47>.
52. Köller H., Kieseier B.C., Jander S., Hartung H.P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1343–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041347>.
53. Koski C.L., Baumgarten M., Magder L.S., Barohn R.J., Goldstein J., Graves M. et al. Derivation and Validation of Diagnostic Criteria for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;277(1–2):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.015>.
54. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in Adults: Diagnostic Approaches and First Line Therapy. *Nervno-myshechnyye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53>.
55. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P., Cornblath D.R., Hahn A., Illa I. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356–363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
56. Reilly M.M. Sorting Out the Inherited Neuropathies. *Pract Neurol*. 2007;7(2):93–105. Available at: <https://pn.bmj.com/content/7/2/93.long>.
57. Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T. Case Finding for Hypothyroidism Should Include Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome Patients: A Latin American Thyroid Society (LATS) Position Statement. *Endocr Pract*. 2019;25(1):1013105. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0317>.
58. Penza P., Lombardi R., Camozzi F., Ciano C., Lauria G. Painful Neuropathy in Subclinical Hypothyroidism: Clinical and Neuropathological Recovery after Hormone Replacement Therapy. *Neural Sci*. 2009;30(2):149–151. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0026-x>.
59. Gonzalez-Duarte A., Robinson-Papp J., Simpson D.M. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. *Neural Clin*. 2008;26(3):821–832. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.04.001>.

60. Boulton A.J.M., Vileikyte L. *Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag; 2011. 61 p. <https://doi.org/10.1007/978-0-85729-488-3>.
61. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12(Suppl 2):S101–S114. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115955>.
62. Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic Pain: Clinical Guidelines on the Diagnostics and Treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2018;(4):5–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>.

Информация об авторе:

Храмылин Владимир Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Khramilin_RGMU@mail.ru

Information about the author:

Khramilin Vladimir Nikolaevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Faculty of Additional vocational education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Khramilin_RGMU@mail.ru