

Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению

Л.Т. Ахмеджанова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, luiziana78@mail.ru

Е.В. Мандра¹, <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>, emandra97@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1

Резюме

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, заболеваемость которым неуклонно растет. В современном мире примерно 1 из 11 взрослых людей страдает СД. Диабетическая полиневропатия (ДПН) является частым осложнением СД и приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов, повышает риск инвалидизации. Особенно негативно на качество жизни влияет болевая форма ДПН. К ней относят как острые (невропатия Элленберга и острая инсулин-индуцированная невропатия), так и хронические формы. В статье обсуждаются современные представления о патогенезе болевой ДПН, а также факторы риска, клинические симптомы заболевания и диагностические методы (электронейромиографическое исследование, количественное сенсорное тестирование, исследование судомоторной функции, биопсия кожи, конфокальная биопсия роговицы). У большинства пациентов болевая форма ДПН сопровождается автономными нарушениями. Лечение болевой ДПН представляет собой непростую задачу, включающую коррекцию факторов риска (уровень гликемии, образ жизни пациентов), а также патогенетическую и симптоматическую терапию. В качестве симптоматической терапии используются адъювантные анальгетики, а именно препараты из группы антиконвульсантов (габапентин, прегабалин) и антидепрессантов (дулоксетин). Применение альфа-липоевой кислоты лежит в основе патогенетической терапии. Как универсальный антиоксидант альфа-липоевая кислота является абсолютно безопасным препаратом с доказанным эффектом в лечении болевой ДПН и может быть рекомендована к применению в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болевая диабетическая полиневропатия, острая болевая диабетическая полиневропатия, невропатическая боль, альфа-липоевая кислота

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2022;16(23):86–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment

Louiza T. Akhmedzhanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>, luiziana78@mail.ru

Ekaterina V. Mandra¹, <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>, emandra97@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases, the incidence of which is steadily increasing. Approximately 1 in 11 adults in the world today has diabetes. Diabetic polyneuropathy is a common complication of diabetes mellitus and leads to a decrease in the quality and life expectancy of patients, increases the risk of disability. The pain form of diabetic polyneuropathy has a particularly negative effect on the quality of life. It includes both acute (Ellenberg's neuropathy and acute insulin-induced neuropathy) and chronic forms. The article discusses modern ideas about the pathogenesis of pain diabetic polyneuropathy, as well as risk factors, clinical symptoms and diagnostic methods (electroneuromyography, quantitative sensory testing, sudomotor function, skin biopsy, confocal biopsy of the cornea) of the disease. In most patients, the pain form of diabetic polyneuropathy is accompanied by autonomic disorders. Treatment of painful diabetic polyneuropathy is a difficult task, including the correction of risk factors (glycemia level, patient lifestyle), as well as pathogenetic and symptomatic therapy. As symptomatic therapy, adjuvant analgesics are used, namely drugs from the group of anticonvulsants (gabapentin, pregabalin) and antidepressants (duloxetine). The use of alpha-lipoic acid is the basis of pathogenetic therapy. As a universal antioxidant, alpha-lipoic acid is an absolutely safe drug with a proven effect in the treatment of painful diabetic polyneuropathy and can be recommended for use in clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, chronic painful diabetic polyneuropathy, acute painful diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, alpha-lipoic acid

For citation: Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V. Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-86-92>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. В настоящее время в мире примерно 1 из 11 взрослых людей страдает СД, при этом 90% пациентов имеют диагноз СД 2-го типа [1]. СД приводит к поражению многих органов и систем, в том числе и нервной. Диабетическая полиневропатия (ДПН) диагностируется более чем у 50% пациентов с СД и является наиболее распространенной причиной полиневропатии во всем мире [2].

В основе СД лежит повышение уровня глюкозы в крови, что в первую очередь оказывает негативное влияние на клетки, имеющие ограниченную способность регулировать потребление глюкозы, а именно клетки эндотелия сосудов, шванновские клетки и нейроны периферической (ПНС) и центральной нервной системы (ЦНС). Однако не у всех пациентов с СД развивается ДПН. Факторами риска развития ДПН являются: плохой контроль гликемии, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, ожирение и курение [3]. Хотя генетическая предрасположенность частично определяет индивидуальную восприимчивость к СД, именно нездоровое питание и малоподвижный образ жизни являются определяющими факторами современной глобальной эпидемии СД [4].

Дистальная симметричная ДПН представляет собой преимущественно сенсорную полиневропатию, хотя при прогрессировании заболевания может наблюдаться субклиническое или клиническое поражение двигательных волокон периферических нервов [5]. ДПН является ключевым инициирующим фактором развития диабетической стопы и наиболее распространенной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей [6]. ДПН также может приводить к нарушениям равновесия, походки и мучительной невропатической боли, которая часто трудно поддается контролю лекарственными препаратами [7]. Болевая ДПН (БДПН) выявляется у 30% пациентов с ДПН и представляет собой значимый фактор, влияющий на качество жизни пациентов, приводя к снижению трудоспособности и повседневной активности [8]. Более того, примерно у 25% людей СД манифестирует именно невропатической болью, что требует особого внимания специалистов всех специальностей к данной проблеме [9].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Точная патофизиология ДПН на данный момент остается не до конца изученной. Известно, что гипергликемия и дислипидемия негативно воздействуют на аксоны нервных клеток, спинальные ганглии, дорсальные корешки спинномозговых нервов и шванновские клетки. В данном процессе задействовано множество механизмов, включая активацию полиолового пути утилизации глюкозы, окислительный стресс, активацию протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования белков [10]. Гипергликемия в сочетании с сосудистыми факторами

риска активирует эти пути, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия нервных клеток и их аксонов [11]. Однако в последнее время в патогенезе ДПН большое внимание уделяется дислипидемии и повышенному содержанию у пациентов с СД триглицеридов как источнику незатерифицированных жирных кислот, которые катаболизируются путем β -окисления, приводя к накоплению ацетил-КоА и его превращению в токсичный ацил-L-карнитин, который способствует аксональной дегенерации. Окисление липопротеинов низкой плотности индуцирует образование активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу. Появляется все больше доказательств того, что измененный метаболизм сфинголипидов при СД 2-го типа коррелирует с образованием атипичных нейротоксичных дезоксисфинголипидов, которые также способствуют повреждению нервов [12].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

В основе формирования невропатической боли у пациентов с ДПН лежат стойкие структурные и функциональные изменения в ноцицептивной системе в результате повреждения периферических нервов [13]. Причины наличия или отсутствия болевого синдрома у пациентов с аналогичной стадией прогрессирования ДПН до конца не изучены. Однако выделяется несколько факторов риска (демографических, метаболических, генетических) развития БДПН. Невропатическая боль, по-видимому, ассоциирована с женским полом, возрастом и этнической принадлежностью [14]. Метаболические нарушения, включая ожирение, повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), злоупотребление алкоголем, продолжительность СД также могут повышать риск развития БДПН. Недавнее крупное исследование показало взаимосвязь между нефропатией и развитием болевого синдрома у пациентов с ДПН. Последние достижения в технологиях секвенирования генома позволили выявить, что полиморфизм генов *Chr8p21.3*, *Chr1p35.1* и *Chr8p21.3* ассоциирован с наличием невропатической боли у пациентов с СД [15, 16].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Периферические механизмы развития болевой диабетической полиневропатии

Предполагается, что тонкие волокна (миелинизированные А δ - и немиелинизированные С-волокна), которые отвечают за восприятие температуры и боли, играют ключевую роль в формировании невропатического болевого синдрома. Два крупных исследования с использованием количественного сенсорного тестирования продемонстрировали диагностически значимое повышение порога температурной чувствительности у пациентов с БДПН, что указывает на более выраженную дисфункцию тонких волокон при болевой форме по сравнению

с безболевого [16, 17]. Повреждение тонких волокон приводит нейровоспалительной реакции, которая способствует накоплению иммунных клеток и высвобождению воспалительных цитокинов, что в свою очередь способствует возникновению эктопической активности нейронов. Формирование очагов эктопической активности ведет к чрезмерной реакции на сенсорные стимулы в ПНС и ЦНС [18]. Исследования показали, что медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (IL) 6 и С-реактивный белок, в сыворотке крови могут служить маркерами прогрессирования БДПН [19].

Центральные механизмы развития болевой диабетической полиневропатии

На сегодняшний день доказано, что имеются четкие различия в развитии болевой и безболевого формы ДПН. Так, найдены структурные и функциональные изменения в спинномозговой, соматомоторной, лимбической и таламической системе при БДПН [20]. Также описаны изменения в высших центрах головного мозга: атрофия коры прецентральной извилины и островка у пациентов с БДПН, увеличение мозгового кровотока в передней поясной извилине головного мозга у пациентов, страдающих невропатической болью [21, 22]. До сих пор неизвестно, являются ли описанные изменения ЦНС только ответом на афферентную импульсацию со стороны ПНС или первичным механизмом, ответственным за поддержание болевого синдрома при БДПН.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Ядром клинической картины БДПН является невропатическая боль. Повреждение нервных волокон при БДПН приводит не только к нарушению функции соматосенсорной системы, но и к ее перевозбуждению, а следовательно, к повышенной чувствительности к болевым стимулам (гипералгезия), болевым ощущениям при обычно безболезненных стимулах (аллодиния) и спонтанной боли [13]. Болевые ощущения чаще всего описываются пациентами как жжение, начинаются с дистальных отделов ног и принимают восходящий характер. При этом, как правило, жжение не распространяется выше середины голени и не переходит на кисти. Иногда пациенты жалуются на ощущение прохождения электрического тока в голенях и стопах. Стоит отметить, что на ранних стадиях развития заболевания и на стадии предиабета отмечается повреждение преимущественно тонких волокон, которые и обуславливают развитие невропатической боли. Повреждение толстых волокон обычно происходит на более поздних стадиях ДПН [23]. Невропатическая боль часто приводит к развитию депрессии, тревожного расстройства, инсомнии, что ведет к снижению качества жизни, повышению уровня инвалидизации [16].

БДПН часто сопутствуют автономные нарушения. Диабетическая автономная невропатия включает группу расстройств, вызванных нарушением симпатической и парасимпатической иннервации внутренних органов [24].

Поражение автономной нервной системы приводит к вариабельной клинической картине. Так, выделяют следующие формы диабетической автономной невропатии:

- 1) кардиальную автономную невропатию;
- 2) судомоторную и вазомоторную автономную невропатию;
- 3) урогенитальную автономную невропатию;
- 4) гастроинтестинальную автономную невропатию.

Также к автономным нарушениям относят бессимптомную гипогликемию, возникающую вследствие поражения симпатических волокон и исчезновения симпатико-адреналовой реакции.

Острые болевые диабетические полиневропатии

В сравнении с хроническими ДПН острые болевые невропатии, а именно невропатия Элленберга и острая инсулин-индуцированная невропатия (ИИН, или инсулиновый неврит) встречаются значительно реже.

Инсулиновый неврит. Основными факторами риска развития ИИН является снижение уровня HbA_{1c} более чем на 2%, а также короткие сроки компенсации СД. При этом снижение HbA_{1c} более чем на 5% ассоциировано с увеличением риска развития ИИН более чем на 90%. Связи между развитием полинейропатии (ПНП) и типом СД, а также видом сахароснижающей терапии не получено [25]. ИИН в большинстве случаев сопровождается автономными нарушениями, которые включают ортостатическую гипотензию с обмороками, гастроинтестинальные нарушения, гипергидроз, ангидроз и эректильную дисфункцию. Выявлена взаимосвязь между тяжестью автономной невропатии и снижением уровня HbA_{1c} [26].

Невропатия Элленберга характеризуется невропатической болью в конечностях, а также значительным снижением массы тела пациента (от 12 до 57%), анорексией и эмоциональными нарушениями [27, 28]. При этом отмечаются сохраненные сухожильные рефлексы и отсутствие поражения двигательных волокон. Данная форма острой болевой невропатии чаще встречается среди мужчин среднего возраста, страдающих СД 2-го типа [28, 29].

Считается, что в генезе обеих форм острой болевой невропатии участвуют резко выраженные колебания уровня сахара в крови. При невропатии Элленберга наблюдается выраженная декомпенсация СД с развитием кетоацидоза. Одним из потенциальных механизмов ИИН является развитие относительной гипогликемии у пациентов с хронической и устойчивой гипергликемией, которая приводит к энергезависимому нарушению аксонального транспорта, сопровождающемуся ишемией периферических нервов [26]. Также рассматривается потенциальная роль воспаления как причины развития острых форм БДПН, что подтверждается исследованиями, показывающими увеличение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и ФНО- α) при экспериментальной гипогликемии [25].

Прогноз при обеих формах острой болевой невропатии благоприятный. В большинстве случаев болевой синдром разрешается самостоятельно в течение 12–18 мес. Однако у пациентов с плохим контролем уровня глюкозы он может возобновляться и продолжаться до 7–8 лет [30].

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Диагноз ДПН ставится при наличии симптомов и (или) признаков дисфункции периферических нервов у пациентов с СД при исключении других причин ПНП. При клиническом осмотре необходимо обращать внимание на изменение поверхностной чувствительности (болевой, температурной) в дистальных отделах нижних конечностей, отсутствие ахилловых рефлексов, снижение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства на более поздних стадиях. Клиническая оценка выраженности полиневропатического синдрома проводится по шкалам, а именно Торонтской шкале невропатии, Шкале общей оценки симптомов невропатии (NITSS-9) и Шкале невропатических нарушений (NISS-LL) [31].

Для подтверждения диагноза используется электронейромиография, при которой регистрируется снижение амплитуд S-ответа при стимуляции сенсорных волокон, умеренное снижение скорости проведения возбуждения [32]. Однако на ранних стадиях течения ДПН изменения при электронейромиографии могут отсутствовать в связи с поражением исключительно тонких нервных волокон. Золотым стандартом диагностики повреждения тонких нервных волокон является измерение плотности внутриэпидермальных нервных волокон (IENFD) путем пункционной (панч) биопсии кожи [33]. Но данный инвазивный метод в рутинной практике применяется редко и в основном в исследовательских целях. Другими методами исследования, направленными на оценку функций тонких нервных волокон, являются количественное сенсорное тестирование и конфокальная микроскопия роговицы [34]. Сравнительная оценка диагностических методов БДПН представлена в *таблице*.

ДПН является диагнозом исключения и требует проведения дифференциального диагноза с другими причинами

ПНП, такими как дефицит витамина B₁₂ (особенно у пациентов с СД, длительно принимающих метформин), алкогольную, печеночную, дизимунные ПНП [35].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

В основе современного подхода к лечению БДПН лежит контроль гликемии (в основном у пациентов с СД 1-го типа), изменение образа жизни (в основном у пациентов с СД 2-го типа), патогенетическая и симптоматическая терапия [31].

Контроль гликемии и изменение образа жизни

Как обсуждалось выше, гипергликемия играет ведущую роль в патогенезе ДПН, поэтому ключевым моментом успешного лечения ДПН является компенсация СД. При этом полностью компенсированная гликемия не гарантирует предотвращение развития ДПН, но снижает риск ее прогрессирования. Контроль уровня глюкозы в крови является единственным методом, модифицирующим течение ДПН, поскольку неконтролируемый СД приводит к выраженному окислительному стрессу, который регрессирует при достижении пациентом контроля гликемии. Однако стоит отметить, что агрессивный контроль уровня глюкозы не только значительно увеличивает риск тяжелых эпизодов гипогликемии, но также может привести к острой невропатии, вызванной лечением, если контроль гликемии достигается слишком быстро и при слишком низких уровнях глюкозы. Предполагается, что нейроны поглощают гораздо больше глюкозы, чем другие типы клеток и, следовательно, более уязвимы к гипогликемии. Также ведущее место в лечении и профилактике СД 2-го типа занимает коррекция образа жизни, в частности диета и физические упражнения, в сочетании с регулярным контролем липидного спектра и артериального давления [2].

● **Таблица.** Диагностические методы, применяемые при болевой диабетической полиневропатии

● **Table.** Diagnostic techniques for painful diabetic polyneuropathy

Исследование	Методы исследования / аппаратура	Преимущества	Недостатки
Электронейромиография	Определение скорости распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов, амплитуды M- и S-ответов, дистальной латентности	Объективный, широко распространенный	Исследование только толстых нервных волокон
Количественное сенсорное тестирование	Пороговая оценка болевой, температурной и вибрационной чувствительности	Быстрый, неинвазивный, воспроизводимый, простой, легкий в проведении, исследует тонкие и толстые нервные волокна	Субъективный, вариабельный
Судомоторная функция	Кожный симпатический вызванный потенциал, Neugorad (Skyrocket Phytopharma), Sudoscan (Impeto Medical), QSART (количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса)	Быстрый, воспроизводимый, объективный, простой	Умеренная чувствительность, сложности в интерпретации результатов
Биопсия кожи	Определение плотности внутриэпидермальных нервных волокон	Объективный	Инвазивный, дорогой, требующий много времени и оборудования
Конфокальная микроскопия роговицы	Длина, плотность, однонаправленность, коэффициент анизотропии направленности, коэффициент межокулярной асимметрии	Объективный, воспроизводимый, быстрый, исследует тонкие нервные волокна	Дорогостоящий, требует специального оборудования

Патогенетическая терапия

Ведущим повреждающим фактором периферических нервов при ДПН является окислительный стресс, что делает обоснованным применение антиоксидантов. Так, показана эффективность антиоксиданта альфа-липоевой кислоты (АЛК) в отношении оксидативного стресса в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [10, 36]. АЛК действует как хелатообразующий агент металлов, связывает свободные радикалы и восстанавливает эндогенные антиоксиданты, такие как глутатион, витамины С и Е. Более того, АЛК способна повышать уровень глутатиона внутри клеток, которые выводят из организма широкий спектр токсинов, особенно токсичных металлов [37]. Таким образом, АЛК – это биологический антиоксидант, который является как водо-, так и жирорастворимым и способен нейтрализовать активные формы кислорода во всем организме, внутри и снаружи клеток [38].

Эффективность АЛК в лечении БДПН показана в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Стандартные методы и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 пациентов, получавших плацебо [39–42]. По результатам метаанализа выявлен достоверно лучший эффект АЛК в отношении невропатической боли, которая оценивалась с помощью шкалы TSS (Total Symptom Score) (боль, жжение, покалывание, онемение) в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было отмечено у 52,7% пациентов, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени при лечении АЛК уменьшалось жжение. Метаанализ динамики двигательных и чувствительных нарушений с помощью шкалы NIS (Neuropathy Impairment Score) проводился только для трех исследований, так как в ALADIN шкала NIS не использовалась. В отношении отдельных симптомов NIS достоверная разница была отмечена в отношении болевой и тактильной чувствительности, а также ахилловых рефлексов. Различий в побочных эффектах лечения между группами не наблюдалось. Таким образом, результаты метаанализа доказывают высокую безопасность и эффективность АЛК при схеме лечения по 600 мг внутривенно в течение 3 нед.

В настоящее время продолжаются исследования по оценке эффективности АЛК в лечении ДПН. Так, в 2020 г. было проведено проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, оценивающее эффективность и безопасность применения препаратов АЛК (600 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.) для лечения ДПН. Пациенты, принимающие АЛК, имели значительное улучшение по шкалам NSS и ВАШ (визуально-аналоговая шкала) в сравнении с группой плацебо [43].

Симптоматическая терапия

Современные терапевтические стратегии для лечения невропатической боли направлены на снижение возбудимости нейронов в ПНС и ЦНС путем модуляции

синаптической передачи (например, габапентиноиды) или путем усиления механизмов центрального торможения боли (например, трициклические антидепрессанты, дулоксетин и опиоиды) [13]. Симптоматическая терапия не влияет на прогрессирование заболевания и показана только пациентам с БДПН [44]. Согласно международным клиническим рекомендациям, в качестве первой линии терапии болевого синдрома у пациентов с ДПН показаны ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин) и лиганды альфа-2-дельта кальциевых каналов (габапентин и прегабалин) [2]. Лечение болевого синдрома считается успешным, когда наблюдается снижение уровня боли по крайней мере на 50% с использованием ВАШ, а также дополнительное положительное влияние на сон, астению, депрессию и качество жизни [45].

Среди противосудорожных препаратов наиболее часто применяются габапентин и прегабалин. Оба препарата показали свою эффективность во многих клинических исследованиях [31]. Широкое назначение данной группы препаратов могут ограничивать побочные эффекты, такие как спутанность сознания, головокружение, выраженные в большей степени у пожилых пациентов [46]. Для снижения частоты побочных эффектов следует начинать терапию с минимальных доз препарата и постепенно титровать их.

Дулоксетин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – препарат первой линии в лечении БДПН, эффективность которого была показана в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях [31, 47]. При этом доказано, что прием дулоксетина достоверно улучшает качество жизни пациентов [48]. Однако его применение также связано с рядом побочных эффектов, такими как головокружение, астения, тошнота и бессонница [31].

Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности опиоидов для облегчения болевого синдрома, применение данных препаратов связано с высоким риском формирования зависимости и большим количеством побочных эффектов. Таким образом, не рекомендуется использовать опиоидные анальгетики в качестве первой или второй линии терапии для лечения невропатической боли при БДПН [2].

В настоящий момент пристальное внимание ученых направлено на возможности обеспечения персонализированного подхода в лечении БДПН. Уточнение предполагаемых механизмов развития болевого синдрома может позволить прогнозировать ответ на терапию адъювантными анальгетиками. В этих целях предполагается использование метода микронейрографии и такого показателя, как зависимость от скорости депрессия рефлекса Хоффмана (H-reflex rate dependent depression) [49]. Зависимость между данным показателем и тяжестью болевого синдрома была выявлена как в экспериментах на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Дальнейшее изучение данного вопроса позволит увеличить эффективность проводимого и лечения и улучшить качество жизни пациентов с БДПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БДПН – частое осложнение СД, которое значительно снижает качество жизни пациентов и повышает риск инвалидизации. К ней относятся как острые, так и хронические формы, которые объединяют особенности патогенеза. В основе лечения лежит контроль уровня гликемии, коррекция образа жизни, симптоматическая и патогенетическая терапия. Для воздействия на ведущий фактор повреждения периферических нервных волокон – окислительный стресс целесообразно использование препара-

тов АЛК. Их высокая эффективность в отношении ДПН и безопасность многократно доказаны в клинических исследованиях. В качестве дополнительных симптоматических средств для контроля невропатического болевого синдрома показано назначение дулоксетина, прегабалина и габапентина. Требуется дальнейшие исследования для персонифицированного подхода к выбору противоболевой терапии у пациентов с СД.



Поступила / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2022

Принята в печать / Accepted 16.11.2022

Список литературы / References

1. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
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. Andersen S.T., Witte D.R., Dalsgaard E.M., Andersen H., Nawroth P., Fleming T. et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1068–1075. <https://doi.org/10.2337/dc17-2062>.
4. Prabodha L.B.L., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *Int J Endocrinol.* 2018;8641942. <https://doi.org/10.1155/2018/8641942>.
5. 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. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>.
6. Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Hardman M.J., Malone M., Embil J.M., Attinger C.E. et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections.* Arlington (VA): American Diabetes Association; 2020. <https://doi.org/10.2337/db2020-01>.
7. Selvarajah D., Kar D., Khunti K., Davies M.J., Scott A.R., Walker J., Tesfaye S. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):938–948. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30081-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30081-6).
8. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2220–2224. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
9. Rastogi A., Jude E.B. Novel treatment modalities for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):287–293. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.004>.
10. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;168039. <https://doi.org/10.1155/2013/168039>.
11. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron.* 2017;93(6):1296–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>.
12. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia.* 2020;63(5):891–897. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05085-9>.
13. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(4):589–624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
14. Hébert H.L., Veluchamy A., Torrance N., Smith B.H. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain.* 2017;158(4):560–568. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000785>.
15. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., Reiners K., Rett K., Schnell O., Strom A. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.043>.
16. Themistocleous A.C., Ramirez J.D., Shillo P.R., Lees J.G., Selvarajah D., Orengo C. et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain.* 2016;157(5):1132–1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>.
17. Raputova J., Srotova I., Vlckova E., Sommer C., Üçeyler N., Birklein F. et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain.* 2017;158(12):2340–2353. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>.
18. Calvo M., Dawes J.M., Bennett D.L. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol.* 2012;11(7):629–642. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70134-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70134-5).
19. Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):400–420. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z>.
20. Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R., Greig M., Shillo P., Fang F., Wilkinson I.D. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain.* 2016;157(Suppl. 1):S72–S80. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000465>.
21. Watanabe K., Hirano S., Kojima K., Nagashima K., Mukai H., Sato T. et al. Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(10):1082–1087. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316601>.
22. Selvarajah D., Heiberg-Gibbons F., Wilkinson I.D., Gandhi R., Tesfaye S. A magnetic resonance imaging volumetry study of regional brain atrophy in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes.* 2018;67(Suppl. 1):550-P. <https://doi.org/10.2337/db18-550-P>.
23. Divisova S., Vlckova E., Hnojčikova M., Skorna M., Nemeš M., Dubový P. et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17(3):341–350. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x>.
24. Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М., Солоха О.А., Янакаева Т.А. Ранняя диагностика вегетативной невропатии в амбулаторной практике. *Нервные болезни.* 2020;(4):69–74. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2020-12248>.
25. Zinovyeva O.E., Akhmedzhanova L.T., Ostroumova T.M., Solokha O.A., Yanakaeva T.A. Early diagnosis of autonomic neuropathy in the outpatient setting. *Nervous Diseases.* 2020;(4):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2020-12248>.
26. 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>.
27. Gibbons C.H. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci.* 2020;226:102668. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102668>.
28. Максимова Н., Мошенина С. Диабетическая нейропатия, индуцированная лечением (синдром Элленберга). *Врач.* 2018;(9):53–57. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>.
29. Maksimova N., Moshenina S. Treatment-induced diabetic neuropathy (Ellenberg syndrome). *Vrach.* 2018;(9):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-12>.
30. Bellelli A., Santi D., Simoni M., Greco C. Diabetic Neuropathic Cachexia: A Clinical Case and Review of Literature. *Life (Basel).* 2022;12(5):680. <https://doi.org/10.3390/life12050680>.
31. Мозолецкий Ю.В. *Заболевания периферической нервной системы.* М.: МЕДпресс-информ; 2019. 432 с.
32. Mozolevsky Yu.V. *Diseases of the peripheral nervous system.* Moscow: MEDpress-inform; 2019. 432 p. (In Russ.)
33. Gibbons C.H. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):127. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0960-6>.
34. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>.
35. Weisman A., Bril V., Ngo M., Lovblom L.E., Halpern E.M., Orszag A., Perkins B.A. Identification and prediction of diabetic sensorimotor polyneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e58783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058783>.
36. Andersson C., Guttertorp P., Särkkä A. Discovering early diabetic neuropathy from epidermal nerve fiber patterns. *Stat Med.* 2016;35(24):4427–4442. <https://doi.org/10.1002/sim.7009>.

34. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строчков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):155–162. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>.
Avetisov S.E., Chernenkova N.A., Surnina Z.V., Akhmedzhanova L.T., Fokina A.S., Strokov I.A. Early diagnosis of diabetic polyneuropathy based on the results of corneal nerve fibers examination. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(5):155–162. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052155>.
35. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., Cohen J.A. et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72(2):185–192. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336370.51010.a1>.
36. Sharma J.K., Rohatgi A., Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(3):269–273. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2020.310>.
37. Salehi B., Berkay Yilmaz Y., Antika G., Boyunegmez Tumer T., Fawzi Mahomoodally M., Lobine D. et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>.
38. Islam M.T. Antioxidant activities of dithiol α -lipoic acid. *Bangladesh J Med Sci*. 2009;8(3):46–51. <https://doi.org/10.3329/bjms.v8i3.398>.
39. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
40. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
41. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770–776. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>.
42. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
43. El-Nahas M.R., Elkannishy G., Abdelhafez H., Elkhamsy E.T., El-Sehrawy A.A. Oral α -Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(9):1531–1534. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200506081407>.
44. Patel K., Horak H., Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):22–30. <https://doi.org/10.1002/mus.27014>.
45. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).
46. Dworkin R.H., Jensen M.P., Gammaitoni A.R., Olaleye D.O., Galer B.S. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain*. 2007;8(2):118–126. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.06.005>.
47. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A., Schacht A., Tölle T., Bouhassira D. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616–2625. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043>.
48. Zilliox L., Russell J.W. Maintaining efficacy in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: role of duloxetine. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:7–17. <https://doi.org/10.2147/DMSOTT.S4719>.
49. Marshall A., Alam U., Themistocleous A., Calcutt N., Marshall A. Novel and Emerging Electrophysiological Biomarkers of Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy. *Clin Ther*. 2021;43(9):1441–1456. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.03.020>.

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; luiziana78@mail.ru

Мандра Екатерина Владимировна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. 1; emandra97@mail.ru

Information about the authors:

Louiza T. Akhmedzhanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; luiziana78@mail.ru

Ekaterina V. Mandra, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119991, Russia; emandra97@mail.ru