

Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией

В.Н.Храмлилин✉

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Диабетическая полинейропатия и нейропатическая боль в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Клиническая гетерогенность пациентов с диабетической полинейропатией может рассматриваться как основа алгоритмов лечения и дифференцированного выбора лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль.

✉khramilin_RGMU@mail.ru

Для цитирования: Храмлилин В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 110–115.

Topical issues of managing the diabetic polyneuropathy patients

V.N.Khramilin✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Diabetic neuropathy and neuropathic pain worsen the quality of life of patients with diabetes. Clinical heterogeneity diabetic polyneuropathy can be considered as the basis of algorithms and differential choice of treatment strategy.

Key words: diabetic neuropathy, neuropathic pain, diabetes mellitus.

✉khramilin_RGMU@mail.ru

For citation: Khramilin V.N. Topical issues of managing the diabetic polyneuropathy patients. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 110–115.

Число больных сахарным диабетом (СД) в мире растет с каждым годом и по прогнозам к 2040 г. достигнет 642 млн [21]. К сожалению, это еще означает и увеличение числа пациентов с осложнениями СД, среди которых диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает лидирующие позиции. ДПН не только ухудшает качество жизни пациентов из-за развития болевой симптоматики, но и приводит к развитию синдрома диабетической стопы и является одной из ведущих причин госпитализации в России, что, безусловно, отражается на стоимости лечения данных пациентов [2].

В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes – NEURODIAB and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено определять ДПН как симметричную сенсорную 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 [32].

Данные о распространенности ДПН широко варьируют в зависимости от критериев диагностики и самого определения клинической дефиниции ДПН. Большинство исследователей сходятся во мнении, что распространенность ДПН в популяции больных СД составляет около 30–50% [13, 16, 24, 25, 31, 33, 34].

По данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ДПН у больных СД типа 1 и 2 в Российской Федерации широко варьирует. Так, по данным на 2008 г., она составляла 42,93 и 26,07%, а по данным скрининга, достигала 56,04 и 59,5% для пациентов с СД типа 1 и 2 соответственно [4]. По данным, опубликованным в 2013 г., частота ДПН в регионах, где был проведен скрининг, в 2011 г. достигала 82,46% [3].

Следует отметить, что во многих зарубежных эпидемиологических исследованиях используется термин «клиническая полинейропатия», она включает только симптомных пациентов и не отражает истинной распространенности данного осложнения СД. Показательны результаты крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании [7]. В ходе исследования были обследованы 15 659 пациентов. Частота выявления болевой

нейропатической симптоматики ($NSS \geq 5$) и болевой ДПН ($NSS \geq 5$ и $NDSm \geq 3$) составила 34 и 21% соответственно. Что интересно, значимая болевая симптоматика ($NSS \geq 5$) встречалась у 26% пациентов без ДПН ($NDSm < 3$). Если же проанализировать распространенность ДПН без учета наличия или отсутствия болевой симптоматики, основываясь только на результатах неврологического обследования ($NDSm \geq 3$), то распространенность ДПН составит 49%.

Возникает закономерный вопрос: на что ориентироваться клиницисту?

Большинство рекомендаций и консенсусов не дает четких дефиниций диагноза ДПН, более того, ряд из них предлагает разделять ДПН на типичную и атипичные формы, что еще больше осложняет жизнь практикующему врачу [32]. В клинической практике диагноз считается правомочным и установленным с критерием «возможный» или «вероятный». «Подтвержденный» уровень диагноза или субклинические варианты представляют больший интерес для исследований. Так, согласно консенсусу Торонто [32] диагноз ДПН возможен при наличии симптомов [ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голених] или признаков ДПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов) и вероятен при наличии симптомов и признаков ДПН – нарушение 2 и более видов чувствительности. При этом не дается четких указаний, насколько должна быть выражена симптоматика и какова должна быть степень сенсорных нарушений. С этих позиций наиболее объективными критериями можно считать рекомендации Немецкой диабетологической ассоциации (НДА) [35].

Минимальные критерии для диагностики ДПН: умеренный и выраженный сенсорный дефицит ($NDSm \geq 6$ баллов) в сочетании или без симптомов ДПН или легкий сенсорный дефицит ($NDSm 3–5$ баллов) с умеренно выраженной симптоматикой ($NSS \geq 5$ баллов).

Если руководствоваться предложенными критериями НДА и проанализировать когорту из исследования S. Abbott, R. Malik и соавт. [7], то распространенность ДПН составит 31%. Возникает вопрос: считать ли пациентов с выраженной болевой симптоматикой $NSS \geq 5$, но не имею-

щих значимого сенсорного дефицита $NDS \geq 3$, больными с ДПН или нет? Доля этих пациентов достаточно существенна и составляет 13% от общего числа обследованных. Более того, это пациенты с выраженной болевой симптоматикой, как правило, требующие медикаментозной терапии.

Вероятно, необходимо объективизировать диагностические критерии группы Торонто и определить как значимый сенсорный дефицит ($NDSm \geq 3$ баллов) в сочетании или без симптомов ДПН ($n=49\%$; [7]) или умеренно выраженная нейропатическая симптоматика ($NSS \geq 5$ баллов) с или без значимого неврологического дефицита ($n=13\%$; [7]). Таким образом, общая распространенность ДПН составит 62% [7], что, вероятно, более близко к реальному эпидемиологическому показателю. Безусловно, необходимо помнить о фенотипической гетерогенности пациентов с ДПН, возможности избирательного поражения тонких нервных волокон при СД, развития полинейропатии смешанной этиологии или вообще не связанной с СД.

Вопрос постановки диагноза важен сам по себе, но он еще и определяет правовую составляющую назначения лекарственных препаратов по данной конкретной нозологии и, соответственно, стоимость лечения и последующего наблюдения данной когорты пациентов.

В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд препаратов, зарегистрированных для лечения ДПН, однако число препаратов, имеющих более-менее серьезную доказательную базу, достаточно мало. Более того, остаются нерешенными вопросы выбора препаратов и цели лечения ДПН, особенно с учетом возможных клинических вариантов течения. С этих позиций представляется актуальным создание алгоритмов лечения пациентов, основанных именно на клинических вариантах течения ДПН и особенностях пациентов.

В течение 2014–2016 гг. нами проведены сбор и анализ результатов интерактивных опросов врачей разных специальностей в разных регионах РФ, участвующих в ведении пациентов с ДПН. Показательны результаты, полученные в Московском регионе. В опросе участвовали 1350 врачей (неврологи – 58%, эндокринологи – около 40%, врачи общей практики – 2%). Подавляющее число врачей считают, что большая часть больных (около 80%) нуждаются в лечении, при этом основную цель терапии ДПН большинство определяют как снижение выраженности болевой симптоматики и степени сенсорного дефицита – 67%.

Очень спорный и дискутируемый вопрос – первичная профилактика ДПН. Так, 71% респондентов отводят ведущую роль именно фармакотерапии, хотя в настоящее время практически отсутствуют какая-либо серьезная доказательная база и, соответственно, официальные показания к применению в качестве средств первичной профилактики ДПН практически для всех применяемых для лечения полинейропатии препаратов!

Первичная профилактика возможна при достижении нормогликемии, желательно с первых дней постановки диагноза СД [8, 11, 12], и коррекции потенциальных факторов риска развития ДПН: коррекция дислипидемии, лечение гипертензии, отказ от курения и употребления алкоголя, соблюдение режима физической активности [17, 25, 28].

При развитии ДПН и верификации клинического диагноза актуальным является определение клинического варианта ДПН и, соответственно, цели лечения.

Болевая форма ДПН

По мнению зарубежных исследователей, частота болевой нейропатии варьирует от 3 [29] до 32% [36], а среди пациентов с ДПН достигает 50%. Нейропатическая боль – основной повод для обращения за медицинской помощью пациентов с СД. Наличие болевой ДПН, в свою очередь, четко коррелирует со снижением качества жизни больных [10].

M.Pfeiffer и M.Schumer [27] предположили, что патогенез ДПН должен быть условно разделен по времени развития на функциональные нарушения и анатомические. Функциональные изменения развиваются на ранних стадиях нейропатии и полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического контроля и/или воздействия средств патогенетической терапии. Так, в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля именно у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс клинических проявлений этого осложнения [11, 12]. Анатомические или структурные изменения развиваются позже, и их регресс практически невозможен. Таким образом, при переходе так называемой точки необратимости теряется возможность получения адекватного терапевтического ответа на средства патогенетической терапии. Можно предположить, что патогенетическая терапия более эффективна у пациентов с легкой и умеренной ДПН, в условиях отсутствия или неярко выраженного анатомического дефекта периферической нервной системы. Более того, из исследования C.Abbott, R.Malik и соавт. [7] известно, что доля пациентов с выраженной нейропатической болью значительно чаще имеют выраженный сенсорный дефицит. Также в последние годы опубликован ряд работ, подтверждающих вовлечение центральных структур в формирование нейропатической боли при ДПН [15, 33]. Таким образом, вероятно, речь может идти об изменениях механизмов формирования нейропатической боли, а именно о ее централизации, при тяжелой ДПН с выраженным сенсорным дефицитом. Последнее определяет возрастающий интерес к приоритетному использованию симптоматических препаратов в данной подгруппе пациентов и, вероятно, ограниченной эффективности средств патогенетической терапии. Нами показано, что пролонгированный прием α -липоевой кислоты (АЛК), как и добавление к терапии витаминов группы В у больных с умеренной и тяжелой болевой ДПН, являющихся нонреспондерами на внутривенную терапию АЛК, малоэффективен. В данной ситуации целесообразно назначение симптоматических препаратов центрального действия (Конвалис), как в виде монотерапии, так и в виде комбинации с АЛК (Октолипен) [5].

Эффективность терапии АЛК, по разным источникам, составляет 52–76% и, вероятно, зависит от целого ряда факторов: степени сенсорного дефицита; выраженности болевой симптоматики; гликемии; схемы назначения; типа СД..

В большинстве случаев результативность лечения нейропатической боли оставляет желать лучшего – 50% пациентов достигают 50% облегчения боли. Число сравнительных исследований, определяющих вопросы выбора и тактики лечения, мало. Более того, в реальной клинической практике основные симптоматические препараты имеют сходную эффективность, и выбор основывается на безопасности, особенностях пациента, стоимости и доступности препаратов [23, 38]. В настоящее время целью лечения нейропатической боли является снижение выраженности нейропатической боли по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) в сравнении с исходными значениями на 50% и более. Снижение выраженности нейропатической боли по ВАШ менее 30% требует пересмотра терапии и замены препарата. Самый спорный момент – снижение выраженности нейропатической боли более 30%, но менее 50%. В данном случае возможна как замена препарата, так и продолжение приема или же назначение комбинированной терапии [19]. Последняя представляет наибольший интерес, однако по данной теме опубликованы единичные работы, в основном по комбинации нескольких симптоматических препаратов [9].

Еще один насущный и во многом спорный вопрос – это применение витаминов группы В при ДПН. Роль вита-

минных комплексных препаратов в лечении больных с ДПН в настоящее время окончательно не определена. Из проведенных исследований можно сделать вывод о потенциальной антиноцицептивной активности нейротропных комплексов витаминов группы В [20, 30] при, вероятно, отсутствии какого-либо патогенетического влияния, в частности на нервную проводимость, даже при длительном приеме [18]. Ряд авторов высказывают предположение о возможности комбинации витаминов группы В с симптоматическими препаратами, особенно в группах нонреспондеров, на монотерапию последними. В настоящее время опубликовано несколько работ, подтверждающих потенциальную эффективность комбинации витаминов В с габапентином и прегабалином [22, 26]. Проведенное нами пилотное исследование показало, что назначение комплекса витаминов группы В (Комбилипен табс) у пациентов – нонреспондеров на габапентин сопровождается дополнительным значимым снижением выраженности нейропатической боли [5].

В качестве симптоматических препаратов 1-й линии в настоящее время рекомендованы 4 препарата: амитриптилин, дулоксетин, габапентин и прегабалин. Все препараты имеют сходную клиническую эффективность, однако именно габапентин характеризуется наилучшей переносимостью, ценой и доступностью [14].

Таким образом, цели терапии при болевой ДПН можно определить следующие:

- Первичная – снижение выраженности болевой симптоматики.
- Вторичные цели – замедление темпов прогрессии ДПН, улучшение качества жизни (влияние на сон, выраженность депрессии, тревоги...), профилактика развития синдрома диабетической стопы.

Первичный выбор препарата основывается на особенностях пациента, степени компенсации СД, выраженности болевой симптоматики, наличии значимой сопутствующей патологии, стоимости и доступности препаратов [1, 39]. Одним из важнейших параметров безопасности назначения любого фармпрепарата у больного СД является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и, при необходимости, последующая коррекция схемы назначения лекарственного средства.

Следует отметить, что плацебо-эффект относительно снижения боли может варьировать от 0 до 50%. Реальность такова, что лишь немногие пациенты достигнут 100% облегчения боли, в то время как многим больным потребуются комбинация препаратов. Подобно другим больным, испытывающим хроническую боль, пациентам с болевой ДПН могут потребоваться помощь психотерапевта, физиотерапия и другие дополнительные методы.

Можно с достаточной долей условности определить основные критерии преимущественного выбора симптоматической, патогенетической или комбинированной терапии (см. таблицу; см. рисунок).

Безболевая форма ДПН

Пациенты с безболевым течением составляют до 50–80% от общего числа больных с ДПН [1, 6, 32].

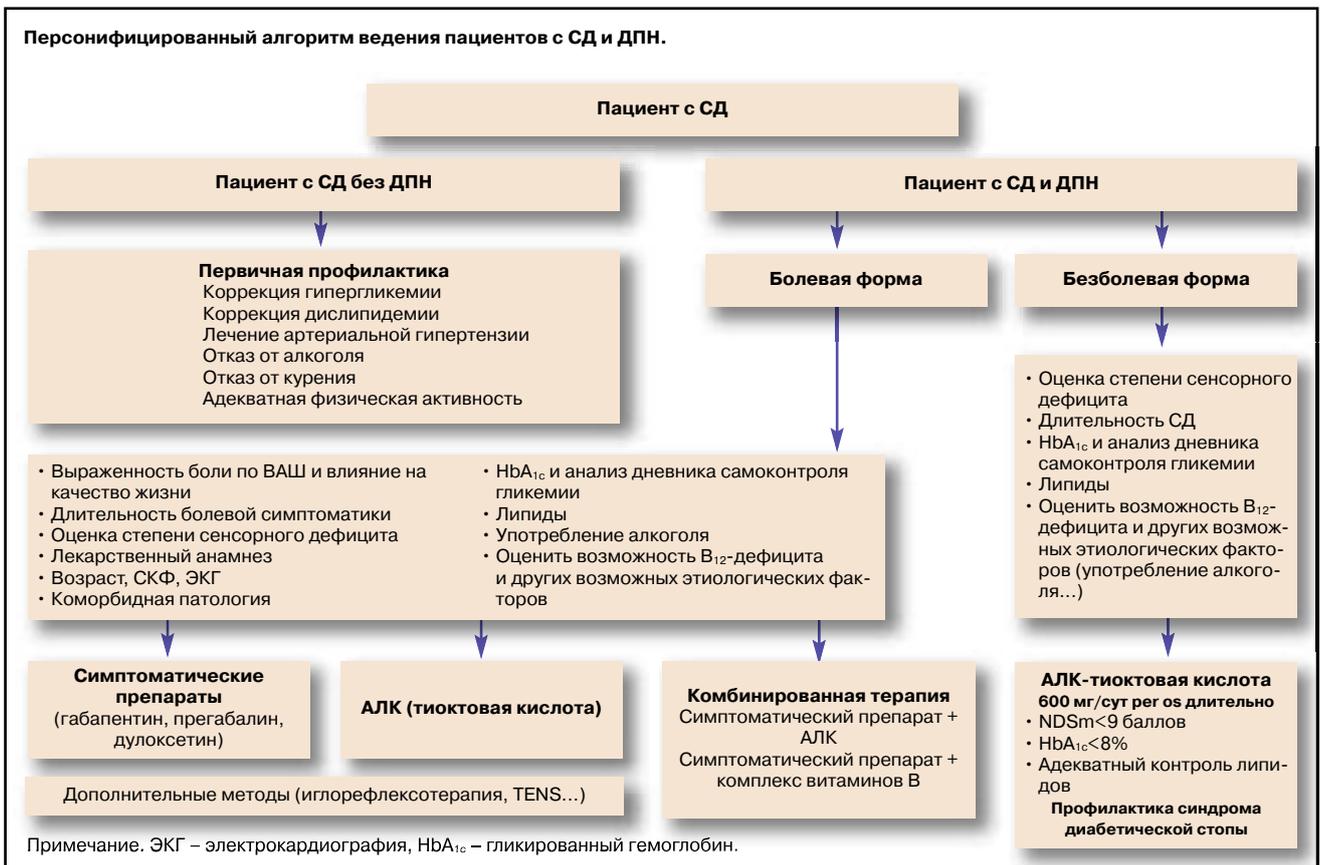
Цель терапии при безболевым течении ДПН – замедление темпов прогрессии полинейропатии. Основой вторичной профилактики является коррекция гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска, оказывающих влияние на темпы прогрессии ДПН. Важным моментом является фармакотерапия. Следует признать, что в настоящее время имеется доказательная база касательно вторичной профилактики ДПН лишь для АЛК [37]. Следует помнить, что речь идет о постоянном длительном пероральном приеме 600 мг АЛК, а не о курсовом варианте терапии, так популярном при данной нозологии. Согласно

Критерии выбора стартовой терапии болевой ДПН	
Симптоматическая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженная болевая симптоматика (ВАШ>40 мм) • Пациенты с потенциально низкой эффективностью АЛК: <ul style="list-style-type: none"> – нонреспондеры на АЛК – большой стаж ДПН и СД – выраженный сенсорный дефицит (NDSm=9–10 баллов) • Желание пациента • Дополнительные показания (депрессия...)
Тиоктовая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с сочетанием болевой симптоматики и легкого или умеренного сенсорного дефицита, особенно: <ul style="list-style-type: none"> – пациенты со значимой сопутствующей патологией (ожирение, хроническая болезнь почек*, заболевания печени, ишемическая болезнь сердца...) – пациенты с сосуществующей автономной нейропатией <p>Преимущества и особенности:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ Лучший профиль безопасности ◊ Действие наступает быстрее (в сравнении с большинством симптоматических препаратов) ◊ Уменьшает выраженность основных симптомов ДПН в сочетании с уменьшением степени сенсорного дефицита ◊ *АЛК преимущественно метаболизируется в печени до неактивных метаболитов и частично выводится с желчью – степень снижения СКФ не влияет на терапию АЛК ◊ Экономическая привлекательность (меньшее число визитов, стоимость)
Комбинированная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Нонреспондеры на патогенетическую терапию • Нонреспондеры на симптоматическую терапию <p>Наиболее часто эти пациенты изначально имеют:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ВАШ>70 мм – длительно существующую болевую симптоматику – «негативный лекарственный анамнез» – сочетание нескольких этиологических факторов развития полинейропатии

нашим данным опроса врачей 70,6% респондентов отдают предпочтение именно курсовой схеме назначения АЛК (внутривенно + per os). *Более того, не следует уповать только на фармакотерапию и игнорировать коррекцию гипергликемии, дислипидемии и других факторов риска прогрессии ДПН, что зачастую может полностью нивелировать потенциальную профилактическую эффективность любого фармакологического агента (см. рисунок).*

Компенсация СД является не только основой снижения риска развития и прогрессии ДПН, но и предиктором эффективности патогенетической и симптоматической терапии.

Важно осознавать цели терапии и пути их реализации. Профилактика и терапевтическая стратегия должны быть индивидуализированы, носить дифференцированный характер, учитывать экономические аспекты, клинические и психосоциальные особенности пациента (см. рисунок).



Заключение

При формировании лечебного плана при ДПН необходимо учитывать особенности пациента (клинический вариант течения, степень сенсорного дефицита, выраженность болевой симптоматики, степень гипергликемии, сопутствующую патологию) и свойства препаратов (эффективность, безопасность, особые свойства, стоимость...).

Литература/References

1. Бреговский В.Б., Храмилин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Анналы неврологии*. 2015; 9 (1): 60–8. / Bregovskii V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Iu., Strokov I.A., Gur'eva I.V. Diabeticheskaia distal'naiia polineiroptiia. *Obzor sovremennykh rekomendatsii*. *Annaly neurologii*. 2015; 9 (1): 60–8. [in Russian]
2. Дедов И.И., Омельяновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (1): 30–43. / Dedov I.I., Omeľianovskii V.V., Shestakova M.V. i dr. Sakharnyi diabet kak ekonomicheskaia problema v Rossiiskoi Federatsii. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (1): 30–43. [in Russian]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. Спецвыпуск. 2013. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Rezultaty realizatsii podprogrammy "Sakharnyi diabet" federal'noi tselevoi programmy "Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolevaniiami 2007–2012 gody". *Sakharnyi diabet*. Spetsvypusk. 2013. [in Russian]
4. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008. / Sunstov Iu.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Skрининг oslozhnenii sakharnogo diabeta kak metod otsenki kachestva lechebnoi pomoshchi boľnym. М., 2008. [in Russian]
5. Храмилин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека*. 2014; 16 (289): 48–53. / Khramilin V.N., Andreeva V.A., Demidova I.Iu. Kombinirovannaiia terapiia diabeticheskoi polineiroptiia: rezultaty pilotnogo issledovaniia. *Farmateka*. 2014; 16 (289): 48–53. [in Russian]
6. Хуторная О.Е. Частота выявления различных форм диабетической полинейропатии нижних конечностей в популяции больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге и подходы к ее лечению. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: ФМИЦ, 2013. / Khutornaia O.E. Chastota vyavleniia razlichnykh form diabeticheskoi polineiroptiia nizhnikh konechnostei v populiatsii boľnykh sakharnym diabetom v Sankt-Peterburge i podkhody k ee lecheniiu. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. SPb: FMITS, 2013. [in Russian]
7. Abbott CA, Malik RA et al. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabet Care* 2011; 34 (10): 2220–4.
8. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
9. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *The Cochrane Library* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008943.pub2
10. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabet Care* 2006; 29: 1518–22.
11. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
12. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995; 122: 561–8.
13. Fedele D, Comi G, Coscellì C et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabet Care* 1997; 20 (5): 836–43.
14. Finnerup NB, Attal N et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015: 162–73.
15. Fisher TZ, Waxman SG. Neuropathic pain in diabetes-evidence for a central mechanism. *Nature Rev Neurology* 2010; 6: 462–6.
16. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J et al. Sensory neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 633–43.
17. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabet Care* 1994; 17: 1172–7.
18. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabet Care* 2012; 35 (5): 1095–7.
19. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabet Metab* 2011; 37 (5): 377–88.
20. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43 (2): 71–7.
21. International diabetes federation, diabetes atlas, seventh edition, 2013. Available at <http://www.diabetesatlas.org/>.
22. Jacobs AM, Cheng D. Addition of Metanx in pregabalin partial responders for painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Mellitus* 2013; 3 (3): 134–8.
23. Man-chun Wong, Chung JWY. Chapter 14 in Erin Lawson, Miroslav Backonja. *Painful Diabetic Polyneuropathy. A Comprehensive Guide for Clinicians*. DOI 10.1007/978-1-4614-6299-6. Springer New York Heidelberg Dordrecht London. 2013.
24. Manes Ch, Papazoglou N et al. Prevalence of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration: Identification of Potential Risk Factors – A Population-Based Study. *Wounds* 2002; 14 (1): 11–5.
25. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38: 1456–61.
26. Medina-Santillán R, Morales-Franco G, Espinoza-Raya J et al. Treatment of Diabetic Neuropathic Pain with Gabapentin Alone or Combined with Vitamin B Complex. Preliminary Results. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 109–12.
27. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. *Diabetes* 1995; 44: 1355–61.
28. Singleton RJ, Smith AG, Marcus RL. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 120.
29. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 45–51.
30. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116 (10): 600–5.
31. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM 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: 1377–84.
32. Tesfaye S et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
33. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests evidence from magnetic resonance imaging. *Pain* 2016; 157: S72–S80.
34. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150–4.
35. Ziegler D et al. Diabetic Neuropathy. German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 406–15.
36. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med* 1993; 10 (Suppl. 2): 82S–86S.
37. Ziegler D et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34 (9): 2054–60.
38. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 2): S414–419.
39. Ziegler D, Schneider E, Boess FG et al. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabet Complic* 2015; 28: 698–704.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Храмилин Владимир Николаевич – канд. мед. наук, каф. эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru