

Клинические рекомендации

Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **G 63.2; G62.8.**

Возрастная группа: взрослые

Разработчик клинических рекомендаций:

Российское межрегиональное общество по изучению боли

Российская ассоциация эндокринологов

Всероссийское общество неврологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторная диагностика.....	15
2.4 Инструментальная диагностика	16
2.5 Иная диагностика.....	16
2.6 Дифференциальный диагноз.....	17
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	18
3.1 Медикаментозное лечение	18
3.1.1 Медикаментозное лечение болевого варианта ДПН.....	19
3.1.2 Медикаментозное лечение безболевого варианта ДПН.	23
3.2 Немедикаментозное лечение	24
3.3 Хирургическое лечение.....	25
3.4 Терапия коморбидных боли расстройств	27

3.5 Иное лечение	28
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	29
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	29
6. Организация медицинской помощи	31
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	32
8. Критерии оценки качества медицинской помощи	32
Список литературы.....	33
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	56
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	58
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	61
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	68
Приложение В. Информация для пациента	69
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	71
Приложение Г 1. Шкалы оценки интенсивности боли	71
Приложение Г 2. Диагностические опросники и шкалы	72
Приложение Г 4. Опросник DN4 для диагностики вида боли [102, 103].	75

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли

ДПН – диабетическая дистальная симметричная полиневропатия

ЛС- лекарственное средство

НБ- невропатическая боль

НЯ- нежелательные явления

ПНП-полиневропатия

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1 типа

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СДГ- стимуляция дорсального ганглия

СДС – синдром диабетической стопы

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

ТМС-транскраниальная магнитная стимуляция

ТТГ-тиреотропный гормон

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ЧЭНС -чрескожная электронейростимуляция

ЧРШ-числовая рейтинговая шкала боли

ЭНМГ- электронейромиография стимуляционная периферических нервов

ЭСМ- электронейростимуляции спинного мозга

FREMS - Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation. Метод частотно-модулируемой электромагнитной нейростимуляции

Термины и определения

Аллодиния – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей, которые могут быть контактными (тактильная/механическая или температурная аллодиния), вызванными движением (двигательная (кинезиогенная) аллодиния).

Гиперестезия – повышенная чувствительность к различным стимулам (тактильным, тепловым, холодным), не адекватная вызвавшему их раздражителю.

Гиперальгезия – повышенная чувствительность к болевым стимулам: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны иннервации поврежденного участка нервной системы (первичная гиперальгезия), либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гиперальгезия).

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) - показатель, который отражает средний уровень глюкозы в крови за последние 2-3 месяца.

Диабетические невропатии- комплекс клинических и субклинических состояний, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД.

Дизестезия – аномальное, неприятное (в отличие от парестезии) сенсорное ощущение, спонтанное или спровоцированное;

Невропатическая боль - боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы [1].

Парестезия – спонтанное или вызванное легким тактильным, термическим воздействием или движением ощущение в виде покалывания, «ползания мурашек», сдавливания, стягивания в каком-либо участке тела.

Предиабет – нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе).

Сахарный диабет 1 типа (СД 1) —полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности [2].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [3].

Целевой уровень глюкозы плазмы – индивидуально определяемый уровень глюкозы плазмы натощак, перед едой, через 2 часа после еды, перед сном, ночью.

Электронейромиография – метод исследования биоэлектрической активности нерва или мышцы, возникающей в ответ на чрескожную электрическую стимуляцию нерва.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия (ДПН) - симметричная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия с поражением длинных нервных волокон, проявляется клинической симптоматикой или протекает бессимптомно и развивается в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска при исключении других этиологических причин [4,5]. Болевая ДПН значительно снижает качество жизни пациентов [6,7,8], часто ассоциирована с нарушением сна, тревожностью, депрессией [9,10], сердечно-сосудистыми заболеваниями [11] и увеличением 10-летней смертности [12]. ДПН является основным фактором риска развития синдрома диабетической стопы (СДС) [13, 14].

Настоящие рекомендации посвящены диабетической дистальной полиневропатии с наличием или без невропатического болевого синдрома (безболевой и болевой варианты ДПН), у пациентов с ранее установленным диагнозом предиабет, сахарный диабет (СД) 1 или 2 типа. В данных рекомендациях не рассматриваются другие формы диабетических невропатий.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

К факторам риска развития ДПН относятся плохой контроль гликемии, длительность СД, избыточный вес, артериальная гипертензия, возраст, курение и дислипидемия [15, 16]. В патогенезе ДПН участвуют взаимосвязанные и синергично действующие факторы и механизмы, триггером которых является хроническая гипергликемия, ассоциированная с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия) и основными факторами сердечно-сосудистого риска [17, 18, 19, 20, 21]. Оксидативный стресс играет ведущую роль в развитии патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах, при этом изменения микроциркуляторного русла универсальны, как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для ДПН. Прослеживается четкая связь в течении и совместном развитии этих микрососудистых осложнений. Помимо метаболических и сосудистых нарушений в развитии ДПН играют роль генетические факторы (полиморфизм генов антиоксидантных ферментов) и иммунные нарушения [15, 22, 23, 24]. Патоморфологически при ДПН выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток и сателлитных глиальных клеток, а также регенерацию нервных волокон с явлениями спраутинга. [17, 18, 19, 20].

Невропатическая боль (НБ) может присутствовать на любой стадии развития ДПН. Считается, что поражение тонких нервных волокон сопровождается НБ. Невропатия тонких волокон может существовать при сахарном диабете самостоятельно или предшествовать поражению толстых нервных волокон. Однако объяснить болевой синдром исключительно поражением тонких волокон нельзя. Четких морфологических или функциональных различий периферических нервов у пациентов с болевой ДПН и с безболевым ДПН не выявлено, кроме изменения плотности тонких волокон (внутрикожных и роговичных) при болевой ДПН. В патогенезе НБ при болевой ДПН участвуют как периферические (эндоневральная гипоксия, дегенеративные изменения нервных волокон С-типа, накопление конечных продуктов гликирования, активация натриевых каналов и активация ноцицепторов), так и центральные механизмы (структурные и функциональные изменения соматосенсорной, лимбической, таламической, восходящих и нисходящих ноцицептивных и антиноцицептивных модуляторных систем) [25]. Факторами риска развития болевого варианта ДПН являются женский пол [26], возраст [6], принадлежность к определенным этническим группам [27], ожирение [28], высокий уровень HbA1c [29], злоупотребление алкоголем, микрососудистые изменения (структурные и функциональные нарушения сосудистого русла [30]), нарушения регуляции периферического кровотока [31], длительность и 2й тип СД. Риск развития НБ при ДПН определяют также фенотип чувствительных расстройств, тяжесть невропатии [32] и генетические детерминанты [33, 34]. Развитию боли при ДПН может способствовать нарушение регуляции локального кровотока в коже, снижение уровня витамина D, повышенное содержание в тканях метаболита глюкозы - метилглиоксаля [25].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота выявления ДПН при СД2 составляет 10%-15% при впервые выявленном СД 2 [35, 36] и 50% при увеличении длительности СД 2 более 10 лет [37, 38]. Распространенность ДПН при СД 1 достигает как минимум 20% при длительности диабета 20 лет и более [39, 40, 41, 42].

Болевой вариант ДПН выявляется у 20% взрослых с СД или, как минимум, у 30% пациентов с диагнозом ДПН. [43]. Болевой вариант ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон выявляется у 10%-30% пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [44, 45, 46, 47, 48, 49].

По данным Федерального Регистра сахарного диабета распространенность ДПН при СД 1 и СД 2 в РФ широко варьирует. По данным на 2020 год, ДПН выявляется в среднем у 43,3% пациентов СД1 и у 24,4% с СД2, причем в разных регионах России показатели колеблются от 0,1 до 67,2% при СД1 и от 0,1 до 42,4% при СД2 [50].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G63.2 - Диабетическая полиневропатия (E10-E14+ с общим четвертым знаком .4)

E10.4 - Инсулинзависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E11.4 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E12.4 – Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неврологическими осложнениями;

E13.4 – Другие уточненные формы сахарного диабета с неврологическими осложнениями;

E14.4 – Сахарный диабет неуточненный с неврологическими осложнениями.

G62.8 - Другие уточненные полиневропатии (для пациентов с предиабетом (R73.0 – отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе и R73.9-гипергликемия неуточненная)).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация диабетических невропатий [адаптировано с изменениями из 43].

Диффузные невропатии:

- **Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия:**

- с преимущественным поражением тонких нервных волокон (атипичная ДПН),
- с преимущественным поражением толстых нервных волокон,
- смешанный вариант поражения (типичная ДПН);

- **Автономные (вегетативные) невропатии:**

кардиоваскулярная форма; гастроинтестинальная форма; урогенитальная форма; судомоторная форма; нераспознанная гипогликемия; нарушение функции зрачка.

Мононевропатии:

Изолированные краниальные или периферические мононевропатии;

Множественная мононевропатия (Mononeuritis multiplex).

Радикулопатия и полирадикулопатия:

Люмбосакральная полирадикулопатия (проксимальная моторная амиотрофия);

Торакоабдоминальная радикулопатия.

Не диабетические невропатии, часто встречающиеся при СД:

Хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия;

Компрессионные невропатии;

Радикулоплексопатии;

Диабетическая дистальная симметричная полиневропатия – это наиболее распространенная форма диабетических невропатий, на ее долю приходится около 75% всех случаев [51, 52]. По клиническому течению выделяют болевой и безболевого варианты в зависимости от наличия у пациента с дистальной диабетической полиневропатией невропатического болевого синдрома. В основе наиболее частого типичного варианта ДПН лежит сочетанное поражение тонких и толстых нервных волокон, относительно редко встречается изолированное поражение толстых нервных волокон и атипичный вариант ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон. Выделяют три клинических варианта ДПН: безболевого бессимптомный, безболевого симптомный и болевой.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ДПН гетерогенна по клиническому течению и характеру поражения периферической нервной системы. Основной характерной чертой ДПН является симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей. Выраженность сенсорных расстройств может колебаться от легких, субклинических (которые выявляются только по изменениям инструментальных тестов) до тяжелых, в виде полной утраты дистальной периферической чувствительности. Двигательные нарушения в виде парезов стоп с затруднением стояния и хождения на пятках появляются значительно позже. На основании наличия или отсутствия болевой симптоматики выделяют безболевого и болевой варианты течения данной патологии.

Для безболевого симптомного варианта характерно медленное развитие симптоматики, не носящей болевой характер, постепенное прогрессирование сенсомоторного дефицита. Наиболее типичными являются жалобы на онемение и нарушения чувствительности стоп. При объективном обследовании выявляется снижение различных видов чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. При безболевого бессимптомного варианте пациенты не предъявляют жалоб, однако при целенаправленном обследовании выявляются нарушения периферической чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, при проведении ЭНМГ регистрируют изменения.

Болевой является диабетическая полиневропатия, при которой основным симптомом является невропатическая боль, нарушающая качество жизни пациента, независимо от ее интенсивности. Болевая ДПН может иметь хронический или острый вариант течения. Типичная сенсомоторная или преимущественно сенсорная полиневропатия с смешанным вариантом поражения разных типов нервных волокон наиболее типична и составляет более 80% всех вариантов клинического течения ДПН. Для ДПН с хроническим болевым синдромом характерна волнообразность течения с периодами ремиссии и ухудшения, длительность болевого синдрома превышает 3 месяца. Для НБ типичен суточный ритм симптомов: усиление к вечеру и в ночные часы. Характер симптоматики весьма разнообразен: жжение, острая боль, пронзающая боль, покалывание,

болезненное онемение, ночные спонтанные боли, аллодиния. В подавляющем большинстве случаев вместе с указанными субъективными симптомами выявляются нарушения чувствительности и снижение или отсутствие сухожильных рефлексов.

Более редкой формой является острая сенсорная диабетическая полиневропатия с поражением тонких нервных волокон. Возможны, как минимум два ее клинических варианта: острая болевая сенсорная полиневропатия тонких нервных волокон (синдром Элленберга, «диабетическая невропатическая кахексия») и острая болевая невропатия, индуцированная лечением СД («ятрогенная», «инсулиновые невриты»). Первый вариант наиболее типичен для пациентов с СД 1. В этом случае, как правило, отмечается неудовлетворительный гликемический контроль, выраженная болевая симптоматика с аллодинией, гиперестезией, судорогами, нарушением сна из-за болей, часто сопутствующей депрессией и снижением веса. Типично вовлечение автономной нервной системы: эректильная дисфункция у мужчин, тахикардия покоя, судомоторная дисфункция (ночная потливость, не связанная с гипогликемией), гипер- реже гипомоторная дисфункция желудочно-кишечного тракта. Возможно выраженное снижение веса (на 7-10 кг и более). В основе лежит преимущественное поражение тонких нервных волокон, которое не выявляется при ЭНМГ. Неврологические нарушения разнообразны, возможно прогрессирующее поражение и толстых нервных волокон с развитием двигательных нарушений (слабость, атрофия мышц конечностей) в сочетании с автономными нарушениями. Поначалу симптоматика появляется симметрично в дистальных отделах конечностей (преимущественно ноги) с возможным последующим распространением проксимально и генерализацией (с вовлечением туловища). Данный вариант болевой ДПН требует обязательного участия невролога в ведении пациента и применение комбинированной противоболевой терапии. На фоне лечения боль обычно купируется в течение 6-12 месяцев и, как правило, не рецидивирует [53, 54, 55].

Второй вариант, как следует из названия, провоцируется значительным снижением уровня гликемии и может развиваться как при СД как 1, так и СД 2. Клиническая картина сходна, но болевая симптоматика часто имеет более устойчивый характер. Типично развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 недель с момента значимого снижения гликемии. Снижение HbA1c на 2-3% за 3 месяца увеличивает риск болевой и автономной ДПН на 20%, а снижение HbA1c >4% за 3 месяца увеличивает риск более чем на 80% [56, 57]. У всех пациентов отмечена длительная предшествующая гипергликемия (>6 мес.), транзиторные колебания гликемии не рассматриваются как фактор риска. Данный вариант болевой полиневропатии сопровождается повышенным риском развития и прогрессирования диабетической ретинопатии и нефропатии. [58].

Тонкие волокна могут первично поражаться на ранней стадии СД, что приводит к раннему снижению болевой и температурной чувствительности и развитию болевой симптоматики [59, 60].

Клиническая картина ДПН при СД в большинстве случаев определяется сочетанным поражением тонких и толстых нервных волокон (таблица 2) [5, 61].

Таблица 2. Клиническая картина и методы выявления поражения разных типов нервных волокон при ДПН [5, 61, 62].		
	Поражение тонких нервных волокон	Поражение толстых нервных волокон
Субъективные симптомы.		
Симптоматика	Боль «поверхностная» Жжение Кожная гиперестезия Парестезии Аллодиния Колющие боли Признаки автономной дисфункции	Боль «глубокая», сверлящего, тянущего характера, схваткообразная; Онемение Неустойчивость Безболевого варианта у >50% пациентов
Объективные признаки.		
Исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии периферической нервной системы (важна симметричность и дистальный характер нарушений)	Снижение\отсутствие болевой чувствительности Снижение\отсутствие температурной чувствительности	Снижение\отсутствие вибрационной чувствительности Снижение\отсутствие проприоцептивной чувствительности Ослабление\отсутствие коленных и ахилловых рефлексов Снижение\отсутствие тактильной чувствительности к монофиламенту 10 грамм
Расширенная диагностика	Количественное сенсорное тестирование порогов температурной и болевой чувствительности Конфокальная микроскопия роговицы Биопсия кожи голени-оценка интраэпидермальной плотности нервных волокон Изменения функциональных тестов состояния автономной нервной системы	Стимуляционная электронейромиография периферических нервов (ЭНМГ)
Общие черты	Симметричность Дистальная локализация клинических проявлений полиневропатии Усиление субъективной симптоматики вечером и ночью Сопутствующие микроангиопатии (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия) Увеличение риска развития СДС	

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

В клинической практике в большинстве случаев диагноз ДПН основывается на выявлении характерной неврологической симптоматики и результатах оценки периферической чувствительности.

Рекомендуется проводить оценку клинических признаков невропатии (жалоб, состояния периферической чувствительности и сухожильных рефлексов) пациентам с СД 2 с момента установки диагноза, пациентам с СД 1 не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД и пациентам с невропатическими жалобами и установленным диагнозом предиабет, далее не реже 1 раза в год, для диагностики ДНП [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 47, 63, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется для диагностики дистальной симметричной ДПН (типичной ДПН со смешанным типом поражения нервных волокон) у пациентов с СД1, СД2 и предиабетом использовать следующие категории диагноза [5, 51, 65]:

1. Клинически подтвержденная ДПН. Наличие субъективных симптомов (ощущение снижения чувствительности, онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голенях) и/или объективных клинических признаков (дистальное симметричное снижение чувствительности и/или явное ослабление/отсутствие сухожильных рефлексов – два нарушения и более).

2. Клинико - инструментально подтвержденная ДПН. Наличие субъективных симптомов и/или объективных клинических признаков невропатии (как описано выше) в сочетании с соответствующими отклонениями при ЭНМГ.

3. Субклиническая ДПН. Симптомы и признаков невропатии нет, но имеются отклонения при ЭНМГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Дефиницию 1 рекомендуется использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиницию 2 и 3 – в неопределенных клинических случаях и при проведении дифференциального диагноза. Инструментальное подтверждение при типичной клинической картине не требуется, но является обязательным в случаях, требующих дифференциального диагноза. В случае наличия симптомов и признаков ДПН и нормальных показателей проводимости целесообразно проведение доступных дополнительных инструментальных исследований для выявления поражения тонких нервных волокон [5, 51, 65].

Рекомендуется для диагностики атипичной ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон у пациентов с СД1, СД2 и предиабетом использовать следующие категории диагноза [66, 67]:

1. Клинически подтвержденная ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон: Наличие симптомов и\или признаков поражения тонких нервных волокон.

2. Клинико - инструментально подтвержденная ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон: Наличие симптомов, признаков поражения тонких нервных волокон, нормальных или патологических результатах ЭНМГ и патологических изменений результатов количественного сенсорного тестирования температурной чувствительности на стопах и\или патологических изменений при конфокальной микроскопии роговицы и\или снижении интраэпидермальной плотности нервных окончаний на голени по результатам биопсии кожи.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Дефиницию 1 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиницию 2 – в неопределенных клинических случаях и при проведении дифференциального диагноза. Выбор подтверждающих тестов определяется доступностью методик.

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется для диагностики ДПН оценка анамнеза и симптомов (жалоб) у пациентов с установленным диагнозом СД1, СД2 или предиабет [65, 68, 69, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Характерными считают жалобы на боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в вечерние и\или в ночные часы, парестезии, онемение, зябкость стоп, судороги в мышцах голени и стоп [43, 68]. Сбор анамнеза имеет чрезвычайно важное значение, особенно для индивидуализированной оценки качественных характеристик боли, позволяющих не только заподозрить НБ, но и определять возможную причину ее появления. Необходимо предложить пациенту как можно подробнее описать свои болевые ощущения. Следует учесть, что пациенты не всегда могут полно и точно описать свои болевые ощущения. В этом случае врачу необходимо помочь пациенту подобрать слова, которые наиболее полно и четко характеризуют его боль [69].

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется определение клинических признаков поражения периферических нервов (по номенклатуре медицинских услуг А01.24.004 Исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии периферической нервной системы), включающее осмотр, оценку температурной и\или болевой чувствительности (оценка функции тонких

нервных волокон), оценку вибрационной чувствительности с использованием камертона 128 Гц, тактильной чувствительности с использованием монофиламента 10 грамм, сухожильных рефлексов (оценка функции крупных нервных волокон) для диагностики ДПН у пациентов с установленным диагнозом СД1, СД2 и симптомных пациентов с предиабетом [43, 70, 71, 72, 73, 74, 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–3)

Комментарии: Осмотр позволяет выявить сухость кожи, наличие гиперкератозов, гипотрофию мышц, характерные невропатические деформации стоп (молоточкообразная и/или крючковидная деформация пальцев стоп, полая или «конская» стопа). Также следует определить, локализуются ли симптоматика в нейроанатомической зоне типичной для ДПН. Оценка чувствительности должна проводиться в дистальных отделах ног с постепенным перемещением проксимально, с целью определения границ нарушения того или иного вида чувствительности. Оценка двух и более видов сенсорных характеристик повышает чувствительность и специфичность диагностики ДПН [43]. Оценка состояния толстых нервных волокон включает исследование двигательной сферы (состояние трофики мелких мышц стоп, сила мышц стопы и голени, пальцев стоп, больших пальцев стоп), оценку сухожильных рефлексов и сенсорных функций (вибрационной чувствительности – камертон 128 Гц, тактильной чувствительности -10 гр. монофиламент). Для исследования вибрационной чувствительности вместо камертона возможно применение биотезиометра - патологическим считается значение более 25 В, что дополнительно свидетельствует о значительном риске развития СДС [76]. Необходимо помнить, что тест с монофиламентом 10 грамм имеет ограниченную диагностическую ценность, позволяя выявить выраженную ДПН и риск развития СДС [81, 82, 83]. Для оценки чувствительности используют методики, указанные в приложении А3.1.

Рекомендуется оценка тактильной чувствительности с использованием монофиламента 10 грамм для оценки риска развития СДС у пациентов с установленным диагнозом СД1, СД 2. [77, 78, 79, 84, 85]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–3)

Комментарии: с целью выявления риска развития СДС рекомендован тест с монофиламентом 10 грамм в 3х точках: подошвенная поверхность в проекции дистальных головок 1 и 5 плюсневых костей и подошвенной поверхности первого пальца [77, 78, 79] При недоступности монофиламента для оценки тактильной (защитной) чувствительности возможно выполнение теста легкого касания (Ипсвич тест) [86]. (Приложение А 3.1).

2.3 Лабораторная диагностика

Лабораторные методы диагностики не применимы для диагностики собственно ДПН, однако, имеют важное значение в выявлении других потенциальных причин развития полиневропатии у пациентов с СД.

2.4 Инструментальная диагностика

Традиционная клиническая диагностика достаточна в большинстве случаев. В сложных случаях, требующих дифференциального диагноза, при необходимости подтверждения диагноза, возможно расширенное обследование, включающее ЭНМГ, оценку функции тонких нервных волокон.

Рекомендуется проведение ЭНМГ пациентам с СД при необходимости подтверждения диагноза, при дифференциально-диагностическом поиске, в случаях атипичного течения и быстрого прогрессирования ДПН для выявления редко встречающихся форм поражения периферических нервов или сопутствующей неврологической патологии у пациентов с установленным диагнозом СД1, СД2, предиабет [5,87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: ЭНМГ и/или консультация врача-невролога не являются обязательными для диагностики ДПН, за исключением случаев, требующих уточнения этиологии, атипичной клинической картины и необходимости проведения дифференциального диагноза полиневропатии [89]. Пациентам с СД 1, СД2, предиабетом с подозрением на поражение тонких нервных волокон при доступности нижеперечисленных методов возможно выполнение конфокальной микроскопии роговицы и/или количественного сенсорного тестирования температурной чувствительности и/или оценки интраэпидермальной плотности нервных окончаний по данным биопсии кожи голени [66, 67, 90, 91, 92, 93, 94, 95].

2.5 Иная диагностика

В качестве дополнительных методов скрининга ДПН могут быть использованы диагностические опросники, например, «Мичиганский инструмент скрининга невропатии (MNSI)» или Невропатический дисфункциональный счет (модифицированный вариант) (NDSm).

Опросник «Мичиганский инструмент скрининга невропатии (MNSI)» (Приложение Г2) был создан для облегчения ранней диагностики диабетической полиневропатии с высокой чувствительностью и специфичностью и состоит из опросника и результатов осмотра. При суммарном индексе положительных ответов на 7 вопросов и более высока вероятность ДПН и рекомендовано обследование. Для более точной диагностики возможно использование заниженной точки отсечки- 4 и более баллов для опросника и более 2 баллов для осмотра [2, 3, 87, 96, 97].

Невропатический дисфункциональный счет (модифицированный вариант) (NDSm) (Приложение Г3). Данная шкала включает оценку разных видов

чувствительности и позволяет оценить функцию тонких и толстых нервных волокон [35, 98, 99, 100, 101].

Для скрининга невропатических характеристик болевого синдрома можно использовать диагностический опросник невропатической боли DN4 [2, 3, 69, 102, 103] (Приложение Г4).

Для оценки интенсивности боли используются Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и/или числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) [193; 194] (Приложение Г1).

2.6 Дифференциальный диагноз

В повседневной клинической практике диагноз типичной ДПН не вызывает затруднений. Сложности диагностики возникают при нетипичной клинической картине. Следует помнить, что, как минимум, 10% полиневропатий при СД имеют другую этиологическую природу.

Рекомендуется исключить другие причины полиневропатии у пациентов с СД1, СД2, предиабетом [70, 71, 104, 105, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

Комментарии: дифференциальный диагноз необходим в случае развития полиневропатии при длительности СД1 менее 5 лет, отсутствии диабетической ретинопатии\нефропатии, преобладании двигательных нарушений, асимметрии клинических проявлений, быстрого прогрессирования неврологического дефицита, несмотря на адекватный гликемический контроль, волнообразном или остром течении, наличии сопутствующих токсических (алкоголь, нейротоксичные лекарственные препараты и вещества) и дефицитарных (дефицит В12, дефицит витамина D) факторов риска развития полиневропатии. При проведении дифференциального диагноза необходимо оценить наличие в анамнезе указаний на воздействие токсических факторов (лекарственный анамнез, алкоголь, тяжелые металлы), может потребоваться оценка уровня В12, уровня витамина D, скорости клубочковой фильтрации, оценка тиреоидной функции (ТТГ, св. Т3, св. Т4), общий анализ крови, уровень Mg, печеночных ферментов, электрофорез белков сыворотки крови, ревматические пробы. В этом случае обязательно участие невролога [70, 71, 104, 105, 106].

Рекомендуется скрининг дефицита витамина В12 у пациентов с ДПН с СД2 и пациентов с предиабетом, длительно получающих метформин** А10ВА02 [70, 71, 106, 107, 108, 109, 110, 11, 112, 113,].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2)

Комментарии: Частота выявления дефицита В 12 на фоне приема метформина варьирует от 6 до 50 %. Риск ассоциирован с дозой, длительностью приема препарата, возрастом пациента, наличием дополнительных факторов риска. Неврологические нарушения обычно развиваются при уровне В12 (общего кобаламина) ниже 200 пг\мл

(148 пмоль\л) и наиболее представлены при уровне В12 ниже 100 пг\мл. При наличии нескольких факторов риска развития В12 дефицита и развитии полиневропатии у пациента с СД 2, принимающего метформин, уровень В12 200-300 пг\мл (148-221 пмоль\л) уже стоит рассматривать как вероятный фактор поражения периферической нервной системы. Гематологические симптомы дефицита витамина В12 (макроцитоз, анемия) могут отсутствовать у пациентов с неврологическими нарушениями. Для более точной верификации дефицита В 12 рекомендуется исследование транскобаламина. Вспомогательным маркером дефицита В12 также является повышение уровня гомоцистеина [107, 109, 110, 11, 112, 113, 114, 115].

Скрининг дефицита витамина В12 целесообразен в следующих ситуациях [106]:

- Высоко вероятно наличие дефицита при наличии клинических проявлений гиповитаминоза В12 (макроцитарная анемия, неврологические признаки В12 дефицита);
- Признаки прогрессирования существующей ранее ДПН у пациентов, длительно получающих метформин;
- Продолжительность терапии метформином 5 лет и более вне зависимости от суточной дозы;
- Суточная доза Метформина ≥ 1500 мг и длительность терапии 6 месяцев и более;
- Длительная терапия (≥ 12 мес.) антацидами, препаратами из группы А02ВС «Ингибиторы протонного насоса» и А02ВА «Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов»;
- Наличие заболеваний или дополнительных факторов риска дефицита витамина В12 (гипоацидный гастрит, бариатрическая хирургия в анамнезе).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цели и методы лечения ДПН определяются наличием или отсутствием невропатической боли, ее выраженностью, профилем риска пациента с учетом коморбидной патологии и профилем безопасности терапевтического агента.

Терапия болевой ДПН преимущественно направлена на ликвидацию боли и носит симптоматический характер.

Терапия безболевого варианта ДПН включает коррекцию основных факторов риска прогрессирования ДПН.

3.1 Медикаментозное лечение

Рекомендуется достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД 1 [2, 37, 42, 70, 71, 116, 117, 118] и СД 2 [3, 5, 36, 70, 71, 118, 119, 120] для успешного лечения ДНП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *в настоящее время нет достаточных данных, подтверждающих влияние гликемического контроля или модификации образа жизни на невропатическую боль при СД и предиабете [121, 122]. Часть исследований демонстрируют слабое влияние [123], а часть показывает возможность влияния гипергликемии на развитие невропатической боли при СД [121]. Общеизвестно, что оптимизация гликемического контроля позволяет предотвратить или отсрочить развитие ДНП у пациентов с СД. Однако, оптимизация гликемического контроля при СД2 в меньшей степени влияет на развитие ДНП чем при СД 1[118].*

Рекомендуется коррекция основных факторов сердечно-сосудистого риска (злоупотребление алкоголем, курение, артериальная гипертония, дислипидемия, избыточный вес, гиподинамия) пациентам с СД1, СД 2 и пациентам с предиабетом для успешного лечения ДНП [43, 65, 124, 125, 126].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.1.1 Медикаментозное лечение болевого варианта ДНП.

Рекомендуется использовать следующие цели лечения болевого варианта ДНП у пациентов с СД1, СД2 и предиабетом [101, 105]:

- Уменьшение интенсивности болевого синдрома до 40 мм (4 баллов) и ниже по ВАШ, ЧРШ или уменьшение болевого синдрома со снижением интенсивности боли на 30% и более от исходного;
- Значимое для пациента улучшение качества сна;
- Улучшение качества жизни;
- Сохранение физической и социальной активности пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Указанные терапевтические цели должны обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить избыточные ожидания. Это позволяет избежать разочарования, которое может привести к усилению боли [105].*

Рекомендуется применение медикаментозной терапии у пациентов с СД1, СД2 и предиабетом с болевым вариантом ДНП для снижения выраженности боли [5, 43, 65, 70, 71, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Интенсивность боли по ВАШ > 40 мм (ЧРШ > 4) и\или нарушение сна и\или качества жизни из-за болей - основные показания для назначения противоболевой терапии. Лекарственная терапия невропатической боли при СД должна начинаться как можно раньше. Проводимая терапия должна не только облегчить боль, но также улучшить сон, мобильность и общее качество жизни. Фармакотерапия болевой ДПН предполагает широкий выбор лекарственных средств. Их эффективность и безопасность для лечения болевой ДПН у взрослых была проанализирована в ряде метаанализов и систематических обзоров [2, 3, 43, 65, 70, 71, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139].*

Рекомендуется назначение монотерапии любым препаратом из перечисленных: Амитриптилин** АТХ код: N06AA09 [43, 153, 160, 161, 162, 163, 164] или Дулоксетин АТХ код: N06AX21 [136, 141, 145, 148, 156, 157, 167, 168, 169, 170] или Прегабалин** АТХ код: N03AX16 [128, 135, 136, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147]. или Габапентин АТХ код: N03AX12 [130, 136, 141, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155] (**УУР-А; УДД-1**) или Тиоктовая кислота** АТХ код: A16AX01 [171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181] (**УУР-В; УДД-1**) пациентам с болевым вариантом ДПН для снижения выраженности боли.

Комментарии: *Выбор препарата зависит от эффективности, профиля безопасности данного конкретного лекарственного средства и существующей или потенциальной коморбидной патологии. Поэтому, в случае равной эффективности противоболевых препаратов, предпочтительными являются медикаменты с минимальной токсичностью и рисками НЯ, особенно в отношении сердечно-сосудистых и почечных эффектов. Пациент должен быть информирован о возможных НЯ в период терапии. Если ответ является терапевтическим, может быть предпринята поддерживающая терапия. Длительность терапии определяется индивидуально, но не менее 3-6 месяцев. Тиоктовая кислота** в монотерапии предпочтительна при легкой и умеренной болевой симптоматике, у пациентов с легким или умеренным сенсорным дефицитом; пациентов с значимой сопутствующей патологией (ожирение, хроническая болезнь почек, заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания) и пациентов с сосуществующей кардиальной автономной невропатией [172].*

Рекомендуется назначение Трамадола** [70, 71, 132, 184, 185, 186, 187, 188] или Тапентадола** [70, 71, 184, 189, 190, 191, 192] для купирования боли высокой интенсивности при ДПН в случае невозможности это сделать другим способом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии:

Эффективность при болевой ДПН продемонстрирована в нескольких крупных РКИ [185, 186, 187]. Несмотря на то, что применение трамадола ассоциировано с меньшим риском формирования лекарственной зависимости и развития других нежелательных

явлений в сравнении с другими опиоидами, длительная терапия трамадолом** не рекомендована и не рассматривается в качестве препарата первого выбора в терапии болевого варианта ДПН [70, 71, 132, 184, 185, 186, 188]. С учетом риска нежелательных явлений тапентадол** не рассматривается в качестве препарата первого выбора в терапии болевого варианта ДПН [70, 71, 184, 189, 190, 191, 192].

Оценка эффективности медикаментозного лечения болевого варианта ДПН

Рекомендуется использовать шкалу ВАШ или ЧРШ для оценки выраженности боли всем пациентам с болевым вариантом ДПН до начала терапии и для динамической оценки эффективности лечения [193, 194].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется оценка эффективности и безопасности противоболевой терапии у пациентов с болевым вариантом ДПН [69, 70, 71, 184, 196, 197, 198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Шкала ВАШ и ЧРШ представлены в приложении Г1. Снижение выраженности боли на 30-50% считается достаточным для большинства пациентов. Показатель выраженности боли по ВАШ менее 40 мм (0-3 балла по ЧРШ) является показателем адекватно подобранной обезболивающей терапии [195]. Если несмотря на лечение, интенсивность боли снижается менее чем на 30% или остается на уровне 4 баллов и более по 10-балльной ЧРШ (40 мм и более по ВАШ); и/или продолжительно текущий болевой синдром приводит к существенному ухудшению качества жизни и при этом достигнута максимально переносимая доза выбранного препарата монотерапии, а длительность терапии составляет более 4-12 недель, целесообразна замена препарата монотерапии или назначение комбинированной терапии [69, 184, 196, 197, 198].

Оценка противоболевого действия препаратов монотерапии целесообразна при достижении или превышении минимальной эффективной дозы (габапентин 1800 мг\сут, прегабалин** 300 мг\сут, amitriptилин** 50 мг\сут, дулоксетин 60 мг\сут, тиоктовая кислота** 600 мг\сут. У пожилых и соматически ослабленных пациентов используемые дозы габапентина, прегабалина**, amitriptилина**, дулоксетина могут быть ниже) и длительности терапии на ней более 2-4 недель [69, 184, 196, 197, 198]. В среднем на оценку эффективности терапии может потребоваться от 4 до 16 недель [184].

Комбинированное медикаментозное лечение болевого варианта ДПН

Только 50% пациентов с болевой ДПН реагируют на монотерапию анальгетиками [71].

Рекомендуется комбинированная фармакотерапия болевой ДПН если на фоне 4-16 недель монотерапии в эффективных дозах интенсивность боли снизилась менее, чем на 30% или осталась на уровне 40 мм (4 баллов) и более по ВАШ, ЧРШ, а болевой синдром при этом приводит к значительному ухудшению качества жизни пациента [21, 69, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Монотерапия всегда рассматривается как приоритетный вариант лечения болевого варианта ДПН как с позиций потенциального риска НЯ и лекарственных взаимодействий, так и с позиций фармакоэкономики. Однако, как минимум у 30-50% пациентов даже после замены препаратов в рамках монотерапии не удается достичь значимого снижения интенсивности боли и/или улучшения качества жизни пациентов. Принятие решения о комбинированной терапии должно основываться на документированном отсутствии снижения интенсивности боли при достижении адекватных доз и соблюдении временных интервалов оценки эффективности препаратов. В среднем на оценку эффективности монотерапии болевого варианта ДПН требуется 12 недель (от 4 до 16 недель) [184]. В ряде РКИ изучалась фармакотерапия НБ с использованием комбинаций лекарственных средств, исследовали эффективность и безопасность совместного применения габапентиноидов с опиоидами, амитриптилином** и дулоксетином, с пластырем, содержащим лидокаин, витаминами группы В, а также антидепрессантов (амитриптилин**, дулоксетин) и опиоидов [136, 184, 199, 200].*

*Исследования подтверждают, что комбинированная фармакотерапия НБ может привести к лучшему обезболивающему эффекту по сравнению с монотерапией, но может сопровождаться большим количеством НЯ, неудобством терапии, повышенным риском лекарственных взаимодействий и увеличением материальных затрат [199, 200]. В качестве рекомендуемых комбинаций рассматривается сочетание габапентина или прегабалина** с антидепрессантами (амитриптилин**, дулоксетин) или трамадолом**. Не рекомендуется сочетание антидепрессантов (в том числе амитриптилина**, дулоксетина) и трамадола** или тапентадола** из-за опасности развития серотонинового синдрома. Выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае будет определяться совокупностью различных факторов, включающих потенциальные риски НЯ, лекарственных взаимодействий, передозировки и злоупотребления, необходимостью лечения коморбидных заболеваний, а также стоимостью и доступностью терапии [136, 199, 200, 201]. Тиоктовая кислота** также может применяться в комбинированной терапии болевого варианта ДПН [71].*

*Применение комбинаций противоболевых препаратов целесообразно только в том случае, если они индивидуально повышают эффективность контроля боли и / или имеют низкий риск НЯ за счет снижения доз отдельных компонентов [105]. Для снижения риска НЯ при планировании комбинированной терапии не рекомендовано превышать указанные дозировки: амитриптилин** 25-75 мг в сутки или дулоксетин 60 мг в сутки плюс габапентин 1200-1800 мг в сутки или прегабалин** 150-300 мг в сутки [155].*

Рекомендуется назначение витамина В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12, (АТХ код: А11DB) или метаболического антиоксидантного препарата Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарной кислоты** (АТХ код: N07XX) как средств дополнительной терапии, позволяющих усилить действие основных препаратов лечения болевого варианта ДПН [202, 203, 204, 205, 294, 295].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарии: Результаты мета-анализа 13 РКИ (n=741), показали, что применение витамина В1 (тиамина** АТХ код: А11ДА) приводило к кратковременному уменьшению интенсивности боли, парестезий, улучшению температурной и вибрационной чувствительности при хорошей переносимости лечения у пациентов с ДПН и алкогольной ПНП [206]. Считается, что лучшей биодоступностью обладают жирорастворимая форма тиамина** – бенфотиамин или модифицированная водорастворимая – тиамина дисульфид (сульбутиамин). Потенциальная эффективность бенфотиамина в лечении ДПН продемонстрирована в нескольких РКИ [207, 208].

Ряд рекомендаций рассматривают возможность применения бенфотиамина в качестве потенциального препарата с патогенетической активностью, в первую очередь в комбинированной терапии болевого варианта ДПН [70, 71].

Эффективность терапевтического применения В12 (цианкобаламин и его аналоги** АТХ код: В03ВА) в монотерапии и в комбинированной терапии ДПН продемонстрирована в ряде клинических исследований и нескольких метаанализах [204, 209, 210]. При выборе терапии следует принимать во внимание, что эффективность комплекса высокодозных витаминов группы В (витамин В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12) превосходит эффективность монотерапии одним из витаминов [211, 212]. Получены данные об эффективности витаминов группы В в комбинации с препаратами первой линии для лечения НБ [202, 213, 214]. Результаты исследований подтверждают экспериментальные данные о синергизме витаминов группы В с антиконвульсантами в лечении НБ и возможность использования меньших доз, что сопряжено с меньшей частотой НЯ. Таким образом, витамины группы В, используемые в высоких дозах в виде комплекса (витамин В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12), могут рассматриваться как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов первой линии лечения болевого варианта ДПН.

Эффективность применения метаболического антиоксидантного препарата Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарной кислоты** продемонстрирована в РКИ [294].

3.1.2 Медикаментозное лечение безболевого варианта ДПН.

Пациенты с безболевым вариантом составляют как минимум половину от общего числа пациентов ДПН. Основная цель терапии при безболевым варианте ДПН – вторичная профилактика, замедление темпов прогрессирования полиневропатии. Основой вторичной профилактики является коррекция гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска, оказывающих влияние на темпы прогрессирования ДПН в целом. Фармакотерапия может оказать дополнительное влияние у части пациентов. Важным условием назначения фармакотерапии является первичная коррекция основных факторов риска развития и прогрессирования ДПН.

Рекомендуется рассматривать достижение и поддержание целевых значений гликемии и коррекцию основных факторов риска развития и прогрессирования ДПН (злоупотребление алкоголем, курение, артериальная гипертония, дислипидемия, избыточный вес, гиподинамия) у пациентов с СД и предиабетом как основу лечения безболевого варианта ДНП [70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: «Патогенетическая терапия» синоним «терапия, направленная на модификацию основного заболевания» часто рассматривается как основная в лечении ДПН. В настоящее время недостаточно убедительных данных о способности фармакотерапии оказать влияние на развитие и прогрессирование ДПН. Данные по применению тиоктовой кислоты** с целью замедления развития ДПН ограничены. Замедление темпов развития ДПН, вероятно, возможно лишь у части пациентов, что требует дополнительных исследований [215, 216, 217, 218]. Следует помнить, что речь идет о постоянном длительном пероральном приеме 600 мг тиоктовой кислоты**, а не о курсовом варианте терапии. Также нужно учитывать, что уровень доказательств применения тиоктовой кислоты** с целью вторичной профилактики значительно ниже такового при лечении болевого варианта ДПН и уменьшения выраженности симптомов ДПН. Не следует игнорировать коррекцию гипергликемии, дислипидемии и других факторов риска прогрессии ДПН, что зачастую может полностью нивелировать потенциальную профилактическую эффективность любого фармакологического агента.

Потенциальная эффективность бенфотиамина продемонстрирована в нескольких РКИ только в отношении болевого варианта ДПН [207, 208]. Ограниченное количество данных и короткий период наблюдения в РКИ не позволяют рассматривать применение бенфотиамина в качестве монотерапии при болевом и безболевым вариантах ДПН. Убедительных данных о применении других субстанций с целью «патогенетической терапии» в настоящее время не получено [70, 71].

Рекомендуется применение тиоктовой кислоты** (АТХ код: А16АХ01) для лечения симптомной безболевым ДПН при легкой и умеренной выраженности симптоматики [171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 218].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1)

Рекомендуется применение метаболического антиоксидантного препарата Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарной кислоты**## (АТХ код: N07XX) для лечения симптомной безболевым ДПН при легкой и умеренной выраженности симптоматики [294, 295].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

3. 2 Немедикаментозное лечение

Существуют многочисленные методы нефармакологического лечения боли при ДПН. Методы рефлексотерапии, используемые для лечения болевых синдромов, такие как, акупунктура, электроакупунктура и чрескожная электронейростимуляция, достаточно широко применяются при болевой ДПН [71, 219, 220, 221]. Метод частотно-модулируемой электромагнитной нейростимуляции (FREMS - Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation) продемонстрировал низкую эффективность в лечении болевого варианта ДПН [222, 223, 224]. Психологические методы, например, когнитивно-поведенческая психотерапия также имеет тенденцию к широкому применению, но достаточная доказательная база на время создания рекомендаций отсутствует и их применение наиболее обосновано, когда пациент имеет неправильные представления о заболевании, его прогнозе и двигательной активности [155, 225].

Рекомендуется использование методов рефлексотерапии при заболеваниях периферической нервной системы, чрескожной электронейростимуляции при заболеваниях периферической нервной системы (ЧЭНС), повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), применении импульсного низкочастотного электромагнитного поля в качестве дополнительной терапии в рамках комплексного лечения пациентов с болевым вариантом ДПН при недостаточной эффективности фармакотерапии или ее плохой переносимости [220, 226, 227, 228, 229].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Данные метаанализа и системных обзоров подтверждают потенциальную эффективность ЧЭНС в терапии болевого варианта ДПН, но низкое качество исследований не позволяет рекомендовать данный метод лечения как самостоятельный [220, 226, 230, 231]. При выборе методов физиотерапии следует учитывать противопоказания, такие как: геморрагический синдром, неопластический синдром, гипертермический синдром (лихорадка; температура тела свыше 38° С), синдром системной (сердечной, сосудистой, дыхательной, почечной и печеночной) и полиорганной недостаточности, кахектический синдром, эпилептический синдром.

ТМС противопоказана пациентам с имплантированными кардиостимуляторами, эпилепсией, онкологическими заболеваниями, тиреотоксикозом, инфарктом миокарда (не ранее чем через 2 мес.), системными заболеваниями крови, тромбозом, тромбозом, тромбозом, тромбозом, желчнокаменной болезнью, переломами костей до иммобилизации [232].

Использование общей магнитотерапии, методов рефлексотерапии, ЧЭНС, ТМС, частотно-модулируемой электромагнитной нейростимуляции (FREMS) в качестве монотерапии болевого варианта ДПН не целесообразно [71, 219, 220, 221].

3.3 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение применимо исключительно при болевом варианте ДПН.

Рекомендуется использование методов электронейростимуляции спинного мозга пациентам с болевым вариантом ДПН с рефрактерной невропатической болью для снижения ее интенсивности [233, 234, 235, 236, 237, 238, 239].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *Применение методов электронейростимуляции спинного мозга (ЭСМ), имплантация системы электростимуляции спинного мозга рассматривается как адекватная альтернатива консервативной терапии при её неэффективности у пациентов с выраженной болевой симптоматикой [233, 234, 235, 236, 237, 238, 239]. Невропатическая боль определяется как рефрактерная при отсутствии стабильного обезболивающего эффекта при лечении рекомендуемыми методами консервативной терапии (необходимо наличие как минимум нескольких попыток фармакотерапии разными препаратами первой линии в максимально переносимых дозах и/или их комбинациями в сочетании с нелекарственными методами) на протяжении 3х месяцев [240].*

Комбинация ЭСМ и медикаментозной терапии может рассматриваться в качестве альтернативы назначения опиоидных анальгетиков, поскольку последние не обеспечивают эффективного и долгосрочного контроля боли при хронических болевых синдромах [241]. В ряде РКИ метод ЭСМ (в комбинации с консервативным лечением) продемонстрировал превосходство перед изолированным медикаментозным лечением. Оправдано применение данного метода, как только станет ясно, что консервативная терапия не дает удовлетворительных результатов, что предотвращает пластические изменения в головном мозге, затрудняющие дальнейшее лечение хронического болевого синдрома [242, 243]. Наиболее изученной, безопасной и эффективной техникой ЭСМ является тоническая стимуляция спинного мозга [233, 244, 245]. Залповая ЭСМ и высокочастотная ЭСМ являются малоизученными в лечении болевого варианта ДПН, однако в ряде исследований показана эффективность данных методов, требующая дальнейших исследований [234, 235, 246, 247, 248]. Показано улучшение качества жизни и повышенная удовлетворенность лечением у пациентов, которым проводилась электронейростимуляция спинного мозга [235, 236, 238, 244, 249]. Применение методов ЭСМ позволяет уменьшить прием психотропных препаратов и анальгетиков, что снижает риски злоупотребления и зависимости от этих препаратов [233].

Стимуляция дорсального ганглия (СДГ - DRGS (dorsal root ganglion stimulation)) является признанным методом коррекции хронических невропатических болевых синдромов, однако остается малоизученным в лечении болевого варианта ДПН и требует дальнейших исследований [250, 251]. Продemonстрирована одинаковая эффективность и безопасность СДГ и ЭСМ в лечении болевого варианта ДПН [233, 252]. Отмечается улучшение оксигенации тканей при применении СДГ [253].

Рекомендуется строгое соблюдение показаний и противопоказаний к имплантации системы электростимуляции спинного мозга у пациентов с болевым вариантом ДПН [231, 236].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Наличие сахарного диабета не только не является противопоказанием, к нейростимуляции, но и никак не влияет на прогноз эксплантации вследствие инфекционных осложнений [231].*

3.4 Терапия коморбидных боли расстройств

Тревога, депрессия и нарушения сна, обусловленные наличием хронической НБ, значительно снижают качество жизни пациентов, поэтому требуют отдельного внимания и лечения [254, 255].

Рекомендуется начать терапию антидепрессантом (амитриптилин** или дулоксетин) в случае, если болевой вариант ДПН сопровождается депрессией, при наличии тревоги– противосудорожным препаратом с противотревожным действием (габапентин или прегабалин**) [158, 256].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В ряде РКИ продемонстрирована способность дулоксетина [170], прегабалина** [257], габапентина [150, 258] и тиоктовой кислоты [259] улучшить качество жизни пациентов с болевым вариантом ДПН. Основу нелекарственной терапии таких коморбидных расстройств, как тревога, депрессия и нарушения сна, составляют психологические методы терапии, когнитивно-поведенческая терапия, изменение образа жизни, увеличение физической активности. При психогенной (невротической) депрессии и инсомнии когнитивно-поведенческая терапия имеет высокий уровень доказательности.*

Не рекомендуется назначать амитриптилин** в качестве препарата первого выбора лечения болевого варианта ДПН пожилым пациентам [155, 261, 262].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *у пожилых пациентов лучше начинать терапию с габапентина, прегабалина** или дулоксетина [158]. Также возможно применение тиоктовой кислоты**, характеризующейся хорошим профилем безопасности, отсутствием лекарственных взаимодействий и отсутствием необходимости коррекции дозы при снижении СКФ. Амитриптилин** имеет широкий спектр НЯ, который связан с воздействием на гистаминовые, мускариновые и альфа-адренергические рецепторы [158, 159]. В ряде исследований показано увеличение риска ишемии миокарда и аритмий [165, 166]. В связи с потенциальным кардиотоксичным действием амитриптилина** необходимо с осторожностью использовать у пациентов с сердечно-сосудистыми*

заболеваниями. Риск НЯ имеет дозозависимый характер, у пожилых пациентов возникает риск когнитивных нарушений. В большинстве случаев эффективны дозы менее 75 мг\сутки, указанную дозировку не рекомендуется превышать у коморбидных пациентов и пациентов старшего возраста [155].

Рекомендуется предпочтительное назначение габапентина, прегабалина**, тиазолидиндионами** у пациентов с сниженной функцией почек и болевым вариантом ДПН [263, 264].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Хроническая болезнь почек рассматривается как независимый фактор риска поражения периферической нервной системы. Габапентин и прегабалин** практически не метаболизируются и большая часть выводится почками в неизменном виде. Риск падений, переломов и когнитивных нарушений на фоне приема габапентина и прегабалина** имеет дозозависимый характер [265]. Необходима оценка СКФ, коррекция суточной дозы и кратности приема лекарственных препаратов. Не рекомендовано превышать разовые дозы 300 мг для габапентина и 100 мг для прегабалина**. У пациентов на диализе габапентин назначается в дозе 100-300 мг 3 раза в неделю после диализа, прегабалин** 75 мг 3 р\нед после диализа. В реальной практике дозы значительно выше и это не приемлемо [265, 266]. Антидепрессанты применяются крайне ограниченно из-за риска нежелательных явлений и потенциальных лекарственных взаимодействий.

Не рекомендовано назначение прегабалина**, габапентина при хронической сердечной недостаточности (НУНА класс III-IV), особенно в комбинации с тиазолидиндионами и\или сопутствующим снижении СКФ ниже 60 мл\мин\1,73 м² пациентам с болевым вариантом ДПН [267].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Частота развития периферических отеков на прегабалине** 6% в сравнении с 2% на плацебо и 19% в комбинации с тиазолидиндионами [267].

3.5 Иное лечение

Рекомендуется уход за ногами пациентам с предиабетом, СД1, СД 2 и ДНП для минимизации риска развития трофических язв [2, 3, 21, 37, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Информация для пациентов и рекомендации по уходу за стопами представлены в Приложении В.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфической медицинской реабилитации пациентам с ДПН не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с ДПН могут быть включены занятия с медицинским психологом (клинико-психологическая адаптация), социальная адаптация с участием социальных работников.

Рекомендуется санаторно-курортное лечение пациенту с ДПН в отсутствие значимой метаболической декомпенсации и без выраженных осложнений (синдром диабетической стопы, ХБП С5, пролиферативная диабетическая ретинопатия) для улучшения общего состояния здоровья [268, 269, 270].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: могут быть рекомендованы санаторно-курортные организации - бальнеологические курорты с питьевыми минеральными водами и водами минеральными природными для наружного бальнеотерапевтического применения. Могут использоваться диетическая терапия, лечебная физкультура, массаж (по номенклатуре медицинских услуг: А25.22.002 назначение диетического питания при заболеваниях желез внутренней секреции, А25.24.002 назначение диетического питания при заболеваниях периферической нервной системы, А25.22.003 назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях желез внутренней секреции, А25.24.003 назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях периферической нервной системы, А19.22.001 лечебная физкультура при заболеваниях желез внутренней секреции, А19.24.001 лечебная физкультура при заболеваниях периферической нервной системы, А21.24.004 массаж при заболеваниях периферической нервной системы).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Не существует методов профилактики болевой формы ДПН, можно говорить только о профилактике развития и прогрессирования ДПН.

Рекомендуется разъяснение пациентам роли провоцирующих факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ДПН (гипергликемия, злоупотребление алкоголем, курение, артериальная гипертония, дислипидемия, избыточный вес, гиподинамия), и необходимости их контроля для профилактики ДПН [37, 41, 271, 272, 273, 274].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Разъяснительная работа может проводиться врачами общей практики, терапевтами, эндокринологами и неврологами, к которым обращаются пациенты с СД 1-го и 2-го типов. Целесообразно направление пациентов с СД на обучение в «школы сахарного диабета». Единственным на сегодняшний день методом профилактики ДНП является достижение и поддержание целевых показателей углеводного и липидного обмена [41].

Рекомендуется для всех пациентов СД 1, СД 2, предиабетом динамическое наблюдение у врачей общей практики, терапевтов и эндокринологов не реже одного раза в год [2, 3].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Оценку чувствительности необходимо проводить не реже 1 раза в год. Наличие сопутствующих заболеваний центральной и периферической нервной системы, дефицитных состояний (В12 дефицит) и токсических воздействий, может ускорить прогрессирование ДНП и ухудшить клинический прогноз.

Рекомендовано достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена для предотвращения развития или замедления развития ДПН у пациентов с СД 1 [41, 42, 96, 275, 276, 277] и СД2 [37, 271, 272, 273, 274, 278].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Ранняя оптимизация гликемического контроля способствует предотвращению или замедлению развития ДПН у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Интенсивный гликемический контроль при СД 1 типа значительно снижает частоту развития ДПН (снижение риска на 78%) [41, 42, 96, 275, 276, 277].

Только интенсивный гликемический контроль может оказать незначительное влияние на риск развития ДПН у коморбидных пациентов с длительным СД 2 типа, имеющих множественные факторы риска. Рекомендован выбор индивидуальных целей терапии. Влияние гликемического контроля на риск развития и прогрессирования ДПН при СД2 не столь очевидно (снижение риска развития ДПН на 5-9%) [37, 271, 272, 273, 274,

278]. Не только гликемический контроль, но и коморбидность, прием большого количества медикаментов, наличие дополнительных факторов риска поражения периферической нервной системы при СД2, а также менее жесткие цели гликемического контроля, во многом определяют риск развития и прогрессирования ДПН.

Рекомендована модификация образа жизни (питание, снижение веса и увеличение физических нагрузок) для профилактики развития ДПН и замедления темпов ее развития у пациентов с СД2 и предиабетом [122, 279, 280, 281, 282, 283, 284].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Ключевым моментом первичной профилактики ДПН являются стратегии, основанные на образе жизни, такие как здоровое питание, снижение веса и увеличение физических нагрузок. Особенно следует обращать внимание на расширение физической активности и недопустимости длительного ее отсутствия. Регулярные физические нагрузки способствуют замедлению темпов прогрессирования ДПН, увеличению интраэпидермальной плотности нервных окончаний и уменьшению выраженности болевого синдрома [122, 279, 280, 281, 282, 283, 284].

Рекомендуется всем пациентам с СД ежегодная оценка состояния стоп и риска развития синдрома диабетической стопы [77, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: разработаны различные алгоритмы работы с пациентом, минимизирующие затраты времени, например, «3х минутный протокол осмотра стоп» (приложение А3.2) [285].

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации пациента (1 и более пунктов):

1. Невропатическая боль 80 мм (8 баллов) и более по ВАШ, ЧРШ, не реагирующая на адекватную терапию в течении 4-16 недель;
2. Невозможность ходить из-за аллодинии;
3. Значимое нарушение сна из-за боли в течение 7 дней.
4. Наличие прогрессирующей неврологической симптоматики не типичной для ДПН.

Показания к выписке пациентов (1 и более пунктов):

1. Уменьшение интенсивности болевого синдрома до 40 мм (4 баллов) и ниже по ВАШ, ЧРШ или уменьшение болевого синдрома со снижением интенсивности боли на 30% и более от исходного;
2. Значимое для пациента улучшение качества сна;
3. Верификация этиологии полиневропатии и\или другой неврологической патологии и подбор эффективной терапии.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В ряде популяционных исследований отмечена высокая частота сочетанной этиологии полиневропатий у пациентов с СД2 и предиабетом. До 50% всех случаев поражения периферической нервной системы при СД имеются дополнительные причины [286, 287, 288].

Наиболее частыми причинами сочетанной этиологии полиневропатии у пациентов с СД являются нейротоксичные лекарства, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В12 и нарушение функции почек. Своевременное выявление и коррекция указанных факторов замедляет прогрессирование полиневропатии, снижает риск развития выраженных сенсорных нарушений и, в ряде случаев, риск развития и выраженность невропатической боли.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи при ДПН

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведен сбор анамнеза, оценка симптомов, выполнено исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии периферической нервной системы (визуальный осмотр стоп, оценка рефлексов, вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности нижних конечностей, оценка моторных функций)	Да/Нет
2.	В случае атипичной клинической картины и\или подозрении на иную или сочетанную этиологию полиневропатии проведено клинико-инструментальное обследование с целью верификации диагноза (электронейромиография стимуляционная периферических нервов, при необходимости определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, оценка функции тонких нервных волокон)	Да/Нет
3.	Выполнена исходная оценка выраженности боли по шкале ВАШ (ЧРШ)	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
4.	Проведено назначение/оптимизация сахароснижающей терапии для улучшения показателей гликемического контроля	Да/Нет
5.	Проведено назначение, при необходимости титрация дозы и оптимизация терапии пациенту с болевым и безболевым симптомным вариантом ДПН	Да/Нет
6.	Выполнена оценка выраженности боли по шкале ВАШ (ЧРШ) в динамике на фоне назначенной противоболевой терапии	Да/Нет
7.	Назначены методы нелекарственной терапии	Да/Нет
8.	Рекомендована консультация нейрохирурга при наличии рефрактерной невропатической боли	Да/Нет
9.	Рекомендованы способы профилактики	Да/Нет

Список литературы

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-2205. doi:10.1016/j.pain.2011.06.017
2. Дедов И. И. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 1S. С. 42-114. doi:10.14341/DM12505
3. Дедов И. И. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 2S. С. 4-102. doi:10.14341/DM12507
4. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15(6):508-514. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6
5. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, 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. doi: 10.2337/dc10-1303
6. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009;35(3):206-213. doi:10.1016/j.diabet.2008.11.004
7. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):191-198. doi:10.1007/s11916-012-0256-0
8. Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(9):e74195. Published 2013 Sep 13. doi:10.1371/journal.pone.0074195
9. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):374-385. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009

10. Jain R, Jain S, Raison CL, Maletic V. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators. *Curr Diab Rep.* 2011;11(4):275-284. doi:10.1007/s11892-011-0202-2
11. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2015;29(2):212-217. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.10.013
12. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain.* 2010;14(4):380-386. doi:10.1016/j.ejpain.2009.07.006
13. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266. doi:10.1002/dmrr.3266
14. Rossboth S, Rossboth B, Schoenherr H, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications among patients with type 2 diabetes in Austria-A registry-based retrospective cohort study. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4):e00286. doi:10.1002/edm2.286
15. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(4):341-350. doi:10.1056/NEJMoa032782
16. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):48-62. doi:10.1900/RDS.2015.12.48
17. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19(2):77-87. doi:10.1111/jns5.12072
18. O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: A new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(4):621-633. doi:10.1089/ars.2013.5807
19. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(10):573-583. Published 2011 Sep 13. doi:10.1038/nrneurol.2011.137
20. Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci.* 2013;36(8):439-449. doi:10.1016/j.tins.2013.04.008
21. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22. - №4. - С. 305-327. doi: [10.14341/DM9625](https://doi.org/10.14341/DM9625)
22. Воронько О. Е., Якунина Н. Ю., Строков И. А. [и др.] Ассоциация полиморфных маркеров генов липидного обмена с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1. Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39. – № 2. – С. 230-234.
23. Строков И. А., Бурса Т. Р., Зотова Е. В. [и др.] Ассоциация полиморфизма гена SOD2 и гена SOD3 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1. Сахарный диабет. – 2003. – № 2. – С. 3-5.
24. Babizhayev M. A., Nosikov V. V., Stokov I. A. [et al.] The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene

- Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2015. – Vol. 71. – No 3. – P. 1425-1443. – DOI 10.1007/s12013-014-0365-y.
25. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD (2020) Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy, *Journal of Neural Transmission*, 127(4): 589-624. doi:10.1007/s00702-020-02145-7
 26. Truini A et al (2018) A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 159:2658–2666. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001378>
 27. Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain*. 2017 Apr;158(4):560-568. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000785.
 28. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, Strom A (2018) Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 139:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2018.02.043>
 29. Themistocleous AC et al (2016) The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain* 157:1132–1145. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000491>
 30. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S (2001) Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 44:1973–1988. <https://doi.org/10.1007/s001250100001>
 31. Archer AG, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1984;27(6):563-567. doi:10.1007/BF00276968
 32. Raputova J et al (2017) Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain* 158:2340–2353. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>
 33. Blesneac I et al (2018) Rare NaV1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain* 159:469–480. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001116>
 34. Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW (2018) 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>
 35. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-154. doi:10.1007/BF00400697
 36. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602]. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
 37. 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. doi:10.1007/s11892-014-0528-7

38. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, 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. doi:10.2337/dc13-0012
39. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38:1456–1461
40. 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;39:1377–1384
41. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, 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. doi: 10.2337/dc09-1941
42. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. 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. doi:10.2337/dc13-2114
43. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042
44. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2012;18(1):60-84. doi:10.1212/01.CON.0000411568.34085.3e
45. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448-1453. doi:10.2337/diacare.24.8.1448
46. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2643-2646. doi:10.2337/dc14-0279
47. Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1141–1146. doi: 10.2337/dc12-0744
48. Im S, Kim SR, Park JH, Kim YS, Park GY. Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses. *Diabetes Care*. 2012;35(4):834-839. doi:10.2337/dc11-1001
49. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-469. doi:10.2337/dc07-1796
50. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20 (1):13-41. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики

- сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — No3. — С. 204-221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
51. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):620-628. doi:10.1002/dmrr.1226
 52. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):473. doi:10.1007/s11910-014-0473-5
 53. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46(6):491-499. doi:10.1136/jnnp.46.6.491
 54. Tran C, Philippe J, Ochsner F, Kuntzer T, Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fiber neuropathy. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14131. doi:10.4414/smw.2015.14131
 55. Massey EW: Diabetic neuropathic cachexia and diabetic amyotrophy. *Acta Diabetol Lat* 1982; 19:91-95
 56. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain.* 2015;138(Pt 1):43-52. doi:10.1093/brain/awu307
 57. Gibbons CH. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):127. Published 2017 Oct 24. doi:10.1007/s11892-017-0960-6
 58. Gibbons CH, Goebel-Fabbri A. Microvascular Complications Associated With Rapid Improvements in Glycemic Control in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017 Jul;17(7):48. doi: 10.1007/s11892-017-0880-5.
 59. Pozzessere G, Rossi P, Gabriele A, et al. Early detection of small-fiber neuropathy in diabetes: a laser-induced pain somatosensory-evoked potentials and pupillometric study. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2355-2358. doi:10.2337/diacare.25.12.2355
 60. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10(2):393-400. doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
 61. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003;60(1):108-111. doi:10.1212/wnl.60.1.108
 62. Vinik A.I., Strotmeyer E. S., Nakave A. A., Patel C.V. Diabetic Neuropathy in Older Adults *Clin Geriatr Med.* 2008 August ; 24(3): 407–v. doi:10.1016/j.cger.2008.03.011.
 63. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care.* 2016;39(5):801-807. doi:10.2337/dc16-0081
 64. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002040. doi:10.1136/bmjdr-2020-002040

65. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):629-638. doi:10.1002/dmrr.1225
66. Grazia Devigili, Sara Rinaldo, Raffaella Lombardi, Daniele Cazzato, Margherita Marchi, Erika Salvi, Roberto Eleopra, Giuseppe Lauria, Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research, *Brain*, Volume 142, Issue 12, December 2019, Pages 3728–3736, <https://doi.org/10.1093/brain/awz333>
67. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):678-684. doi:10.1002/dmrr.1222
68. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1679-1685. doi:10.2337/dc08-9021
69. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и соавт. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* № 4 (58); 2018; 5-41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
70. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, Singleton JR, Ziegler D. *Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy.* Arlington, Va., American Diabetes Association, 2022 (<https://doi.org/10.2337/db2022-01>)
71. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Thy Nguyen K, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Jm Boulton A. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Sep 18:109063. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109063
72. Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54(2):115-128. doi:10.1016/s0168-8227(01)00278-9
73. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001;24(2):250-256. doi:10.2337/diacare.24.2.250
74. Wang F, Zhang J, Yu J, et al. Diagnostic Accuracy of Monofilament Tests for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8787261. doi:10.1155/2017/8787261
75. Zhao Z, Ji L, Zheng L, Yang L, Yuan H, Chen L, Shan Z, Shen S, Li Q, Shi B, Liu Y, Ji Q, Bao Y, Gao X, Xie Y, Liu Y, Chen L, Han X, Wu F, Yang C, Du J, Gao Y, Zou D. Effectiveness of clinical alternatives to nerve conduction studies for screening for diabetic distal symmetrical polyneuropathy: A multi-center study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 May;115:150-6. doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.002.
76. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1066-1070. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.06.014

77. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266. doi:10.1002/dmrr.3266
78. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):675-682.e1. doi:10.1016/j.jvs.2009.05.017
79. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update) [published online ahead of print, 2023 May 27]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3657. doi:10.1002/dmrr.3657
80. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1549-1554. doi:10.2337/dc09-1835
81. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med.* 2009;7(6):555-558. doi:10.1370/afm.1016
82. Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):1-7. doi:10.1016/j.diabres.2010.06.021
83. Kim Y, Kim H, Choi S, Park Y, Lee S, Cho B. Clinical Usefulness of the Two-site Semmes-Weinstein Monofilament Test for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Korean Med Sci.* 2003;18(1):103– 107. doi: 10.3346/jkms.2003.18.1.103
84. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract.* 2000;49(11 Suppl):S17-S29.
85. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care.* 2000;23(5):606–611. doi: 10.2337/diacare.23.5.606
86. Dutra LMA, Moura MC, do Prado FA, et al. Is it possible to substitute the monofilament test for the Ipswich Touch Test in screening for peripheral diabetic neuropathy?. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:27. Published 2020 Mar 31. doi:10.1186/s13098-020-00534-2
87. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., Brown M.B., Canal M., Greene D.A. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994;17(11):1281–1289. doi: 10.2337/diacare.17.11.1281.
88. Shabeeb D, Najafi M, Hasanzadeh G, Hadian MR, Musa AE, Shirazi A. Electrophysiological measurements of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(4):591-600. doi:10.1016/j.dsx.2018.03.026
89. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol.* 2014;71(9):1143-1149. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1279
90. Gad H, Petropoulos IN, Khan A, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2022;13(1):134-147. doi:10.1111/jdi.13643

91. Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, Zhuang SL. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):9-14. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306038
92. Arimura A, Deguchi T, Sugimoto K, et al. Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):24-29. doi:10.1016/j.diabres.2012.09.026
93. Chen X, Graham J, Dabbah MA, et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1138-1144. doi:10.2337/dc14-2422
94. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(7):2454-2463. doi:10.2337/db13-1819
95. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строков И.А. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы // Вестник Офтальмологии. – 2020. –Т. 136. – №5. – С.155-162. doi.org/10.17116/oftalma2020136052155
96. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H., Martin C.L., Cleary P.A., Albers J.W., Feldman E.L.; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med.* 2012;29(7):937–944. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x.
97. Moghtaderi A., Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):477–481. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.08.003.
98. Boulton A. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes* 2005; 23 :9-15.
99. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 19: 377–384, 2002 doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00698.x
100. Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefsberg Z. Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2007;21(1):13-19. doi:10.1016/j.jdiacom.2005.11.002
101. Ziegler D., Jutta Keller, Christoph Maier, Jürgen Pannek. DDG Praxisempfehlungen. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl 2): S243–S257 DOI: 10.1055/a-0899-0129
102. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schlupe H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
103. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x

104. Boulton A.J.M., L. Vileikyte, Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice, DOI: 10.1007/978-0-85729-488-3_3
105. Ziegler D., Jutta Keller, Christoph Maier, Jürgen Pannek. DDG Praxisempfehlungen. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2017; 12 (Suppl 2): S101–S114
106. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916-931. doi:10.4239/wjd.v12.i7.916
107. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016;42(5):316-327. doi:10.1016/j.diabet.2016.03.008
108. Hashem MM, Esmael A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;11(1):1940. Published 2021 Jan 21. doi:10.1038/s41598-021-81631-8
109. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AM, Rutten GE. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):47-53. doi:10.1007/s00592-014-0597-8
110. De Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 2013; 71: 386-390
111. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study [published correction appears in *J Am Board Fam Med*. 2010 Sep-Oct;23(5):695. Seaquist, D [added]]. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):528-534. doi:10.3122/jabfm.2009.05.090044
112. Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, et al. Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency: Untangling the Association. *Am J Med Sci*. 2017;354(2):165-171. doi:10.1016/j.amjms.2017.04.010
113. Serra MC, Kancherla V, Khakharia A, et al. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;170:108486. doi:10.1016/j.diabres.2020.108486
114. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):359-367. doi:10.1016/j.diabres.2012.06.001
115. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2007;25(1):209-255. doi:10.1016/j.ncl.2006.11.001
116. Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial. *Ann Neurol*. 1995;38(6):869–880. doi: 10.1002/ana.410380607
117. Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) [published online ahead of print, 2021 Sep 21]. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2216-2224. doi:10.2337/dc20-3097

118. Carvajal-Moreno L, Coheña-Jiménez M, García-Ventura I, Pabón-Carrasco M, Pérez-Belloso AJ. Prevention of Peripheral Distal Polyneuropathy in Patients with Diabetes: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(6):1723. Published 2022 Mar 21. doi:10.3390/jcm11061723
119. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ, et al. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S). doi: 10.14341/DM221S1
120. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S124–S138. doi: 10.2337/dc19-S011
121. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med.* 2002;19(10):870-873. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00801.x
122. Smith A.G., Russell J., Feldman E.L., Goldstein J., Peltier A. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294–1299. doi: 10.2337/dc06-0224.
123. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458-1486. doi:10.2337/diacare.27.6.1458.
124. Ghavami H, Radfar M, Soheily S, Shamsi SA, Khalkhali HR. Effect of lifestyle interventions on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, result of a randomized clinical trial. *Agri.* 2018;30(4):165-170. doi:10.5505/agri.2018.45477
125. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(11):2298-2307. doi:10.1007/s00125-016-4065-6
126. Zilliox LA, Russell JW. Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019;29(4):443-455. doi:10.1007/s10286-019-00607-x
127. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD008242. Published 2015 Jul 6. doi:10.1002/14651858.CD008242.pub3
128. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007076. Published 2009 Jul 8. doi:10.1002/14651858.CD007076.pub2
129. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD007115. Published 2014 Jan 3. doi:10.1002/14651858.CD007115.pub3
130. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007938. Published 2017 Jun 9. doi:10.1002/14651858.CD007938.pub4
131. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD010567. Published 2013 Nov 11. doi:10.1002/14651858.CD010567.pub2

132. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD003726. Published 2017 Jun 15. doi:10.1002/14651858.CD003726.pub4
133. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD011669. Published 2017 May 22. doi:10.1002/14651858.CD011669.pub2
134. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD010692. Published 2016 Jul 28. doi:10.1002/14651858.CD010692.pub3
135. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD007076. Published 2019 Jan 23. doi:10.1002/14651858.CD007076.pub3
136. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
137. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation [published correction appears in *Neurology.* 2011 Aug 9;77(6):603. Dosage error in article text]. *Neurology.* 2011;76(20):1758-1765. doi:10.1212/WNL.0b013e3182166ebe
138. Wilfried Ilias, Hans-Georg Kress, Heidemarie Abrahamian, Burkhard Gustorff, Michaela Kress, Christian Lampl, Rudolf Likar, Stefan Quasthoff, Guntram Schernthaner, Hermann Toplak, Daniel Ziegler. KONSENSUS-STATEMENT DER ÖSTERREICHISCHEN SCHMERZGESELLSCHAFT. Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Peripherer Diabetischer Polyneuropathie. *Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft* Nr. 4b|2010 • ISSN 2076-7625
139. Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> информация от 30.11.2022.
140. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1448-1454. doi:10.2337/dc07-2105
141. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2015 Apr 21;162(8):600] [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2015 May 19;162(10):739]. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):639-649. doi:10.7326/M14-0511
142. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 2005;115(3):254-263. doi:10.1016/j.pain.2005.02.032
143. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2004;110(3):628-638. doi:10.1016/j.pain.2004.05.001

144. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. 2005;6(4):253-260. doi:10.1016/j.jpain.2004.12.007
145. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, 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. doi:10.1016/j.pain.2013.05.043
146. Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain*. 2014;30(5):379-390. doi:10.1097/AJP.0b013e31829ea1a1
147. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain [published correction appears in *J Pain*. 2007 Jun;8(6):531]. *J Pain*. 2007;8(2):118-126. doi:10.1016/j.jpain.2006.06.005
148. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009;9:6. Published 2009 Feb 10. doi:10.1186/1471-2377-9-6
149. Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(3):231-240. doi:10.1002/dmrr.552
150. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-1836. doi:10.1001/jama.280.21.1831
151. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2003;25(1):81-104. doi:10.1016/s0149-2918(03)90011-7
152. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(4):280-285. doi:10.1016/s0885-3924(00)00181-0
153. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-251. doi:10.1016/j.pain.2007.08.033
154. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*. 1999;159(16):1931-1937. doi:10.1001/archinte.159.16.1931
155. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May;176(5):325-352. doi:10.1016/j.neurol.2020.01.361.

156. Khasbage S, Shukla R, Sharma P, Singh S. A randomized control trial of duloxetine and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *J Diabetes*. 2021 Jul;13(7):532-541. doi: 10.1111/1753-0407.13148.
157. Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jun 17;13:1985-1992. doi: 10.2147/DDDT.S185995.
158. Jones RC 3rd, Lawson E, Backonja M. Managing Neuropathic Pain. *Med Clin North Am*. 2016;100(1):151-167. doi:10.1016/j.mcna.2015.08.009
159. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483. Published 2017 Nov 21. doi:10.3390/ijms18112483
160. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987;37(4):589-596. doi:10.1212/wnl.37.4.589
161. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1250-1256. doi:10.1056/NEJM199205073261904
162. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995;12:111–120
163. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005454. Published 2007 Oct 17. doi:10.1002/14651858.CD005454.pub2
164. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-2458. doi:10.2337/dc12-0656
165. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA* 1993; 269:2673–2675
166. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(3):234-241. doi:10.1016/j.clpt.2003.09.019
167. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics*. 2004;45(1):17-28. doi:10.1176/appi.psy.45.1.17
168. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-118. doi:10.1016/j.pain.2005.03.029
169. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006;7(5):373-385. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00207.x
170. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-1420. doi:10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a

171. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2003 Jul;26(7):2227]. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770-776. doi:10.2337/diacare.26.3.770
172. Papanas N. & Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* (2014) 15(18):2721-2731 DOI:10.1517/14656566.2014.972935
173. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16(12):1040-1043. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x
174. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-2370. doi:10.2337/dc06-1216
175. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-1433. doi:10.1007/BF00400603
176. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114-121. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
177. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):465-471. doi:10.1530/EJE-12-0555
178. McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:377-385. doi:10.2147/TCRM.S11325
179. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. doi:10.1155/2012/456279
180. Cassanego G, Rodrigues P, De Freitas Bauermann L, Trevisan G. Evaluation of the analgesic effect of α -lipoic acid in treating pain disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2022;177:106075. doi:10.1016/j.phrs.2022.106075
181. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14(2):167-184. doi:10.1111/papr.12054
182. Gerritje S.Mijnhout, Boudewijn J. Kollen, Alaa Alkhalaf, Nanno Kleefstra and Henk J. G. Bilo. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology* Volume 2012, Article ID 456279, 8 pages. doi:10.1155/2012/456279
183. Çakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016;33(11):1466-1476. doi:10.1111/dme.13083

184. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31-43. doi:10.1212/WNL.0000000000013038
185. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):147-161. doi:10.1185/030079906X162674
186. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-1846. doi:10.1212/wnl.50.6.1842
187. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000;14(2):65-70. doi:10.1016/s1056-8727(00)00060-x
188. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*. 1999;83(1):85-90. doi:10.1016/s0304-3959(99)00079-2
189. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151-162. doi:10.1185/03007995.2010.537589
190. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig*. 2015;35(2):95-108. doi:10.1007/s40261-014-0249-3
191. Jingxuan L, Litian M, Jianfang F. Different Drugs for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021 Oct 29;12:682244. doi:10.3389/fneur.2021.682244. PMID: 34777192; PMCID: PMC8585758.
192. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2302-2309. doi:10.2337/dc13-2291
193. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17:45-56. doi:10.1016/0304-3959(83)90126-4.
194. Von Korff M, Jensen MP, Karoly P. Assessing global pain severity by self-report in clinical and health services research. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3140-51. doi:10.1097/00007632-200012150-00009.
195. Mantha S, Thisted R, Foss J, Ellis JE, Roizen MF. A proposal to use confidence intervals for visual analog scale data for pain measurement to determine clinical significance. *Anesth Analg*. 1993 Nov;77(5):1041-7. doi: 10.1213/00000539-199311000-00029. Erratum in: *Anesth Analg* 1994 May;78(5):1035. PMID: 8214704.
196. Vinik A. I., Carolina M Casellini. Guidelines in the management of diabetic nerve pain. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013;6 doi: 10.2147/DMSO.S24825

197. Bates D, B. Carsten Schultheis, Michael C. Hanes, Suneil M. Jolly, Krishnan V. Chakravarthy, Timothy R. Deer, Robert M. Levy, and Corey W. Hunter. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Medicine*, 20, 2019, S2–S12 doi: 10.1093/pm/pnz075
198. Huizinga, M. M., & Peltier, A. (2007). Painful diabetic neuropathy: A management-centered review. *Clinical Diabetes*, 25(1), 6-15. <https://doi.org/10.2337/diaclin.25.1.6>
199. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, Wanning M, Bredahl C, Bach FW. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017;10:1467-1475. Published 2017 Jun 26. doi:10.2147/JPR.S138099
200. Eisenberg E, Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(12):463. doi:10.1007/s11916-014-0463-y
201. Shung S. Drug synergy and therapeutic combinations // *Neuropathic pain: causes, management, and understanding* / C.Toth, D.E. Moulin, eds. Cambridge University Press. P. 290–299.
202. Medina-Santillán R, Morales-Franco G, Espinoza-Raya J, Granados-Soto V, Reyes-García G. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin B complex. preliminary results. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:109-112.
203. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus b complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Res*. 2016. Vol. 2016. P. 4078695. doi:10.1155/2016/4078695
204. Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2221. Published 2020 Jul 25. doi:10.3390/nu12082221
205. Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6545. doi:10.1097/MD.0000000000006545
206. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573. Published 2008 Jul 16. doi:10.1002/14651858.CD004573.pub3
207. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) [published correction appears in *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Jun;43(6):304]. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(2):71-77. doi:10.5414/cpp43071
208. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600-605. doi:10.1055/s-2008-1065351
209. Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, Phumart P. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med*. 2020;26(12):1117-1129. doi:10.1089/acm.2020.0068

210. Xu Q, Pan J, Yu J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(2):99-105. doi:10.1016/j.diabres.2013.03.033
211. Onysko M, Legerski P, Potthoff J, Erlandson M. Targeting neuropathic pain: consider these alternatives. *J Fam Pract.* 2015;64(8):470-475.
212. Pietrzik K.F., Hages M. Nutzen-Risiko-Bewertung einer hochdosierten B-Vitamin therapie // *Pharmakologie und klinische. Anwendung hoch- dosierter B-Vitamine* / N. Rietbrock, ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1991. S. 115–124.
213. Храмили́н В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полиневропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014. №16 (289), с. 48-53
214. Jacobs A. M., Cheng D. Addition of Metanx in pregabalin partial responders for painful diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Mellitus* Vol.3, No.3, 134-138 (2013)
215. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res.* 1999;31(3):171-179. doi:10.1080/10715769900300721
216. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):350-356. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018
217. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-2060. doi:10.2337/dc11-0503
218. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, Elkhamisy ET, El-Sehrawy AA. Oral Alpha 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. doi:10.2174/1871530320666200506081407
219. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Wilson LM, Robinson KA. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Mar. Report No.: 17-EHC005-EF.
220. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011976. Published 2017 Sep 14. doi:10.1002/14651858.CD011976.pub2
221. Ju ZY, Wang K, Cui HS, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD012057. Published 2017 Dec 2. doi:10.1002/14651858.CD012057.pub2
222. Bosi E, Bax G, Scionti L, et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2013;56(3):467-475. doi:10.1007/s00125-012-2795-7

223. Bosi E, Conti M, Vermigli C, et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(5):817-823. doi:10.1007/s00125-005-1734-2
224. Crasto W, Altaf QA, Selvaraj DR, et al. Frequency Rhythmic Electrical Modulation System (FREMS) to alleviate painful diabetic peripheral neuropathy: A pilot, randomised controlled trial (The FREMSTOP study). *Diabet Med*. 2022;39(3):e14710. doi:10.1111/dme.14710
225. Nathan HJ, Poulin P, Wozny D, Taljaard M, Smyth C, Gilron I, et al. Randomized trial of the effect of mindfulness-based stress reduction on pain-related disability, pain intensity, health-related quality of life, and A1C in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc* 2017;35:294–304. <http://dx.doi.org/10.2337/cd17-0077>
226. Stein C, Eibel B, Sbruzzi G, Lago PD, Plentz RD. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(2):93-104. doi:10.1590/S1413-35552012005000083
227. Aamir A, Girach A, Sarrigiannis PG, et al. Repetitive Magnetic Stimulation for the Management of Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020;37(3):998-1012. doi:10.1007/s12325-020-01231-2
228. Weintraub, M. I., Herrmann, D. N., Smith, A. G., Backonja, M. M., & Cole, S. P. (2009). Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 90(7), 1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.01.019>
229. Wróbel, M. P., Szymborska-Kajaneck, A., Wystrychowski, G., Biniszkiwicz, T., Sieroń-Stołtny, K., Sieroń, A., Pierzchała, K., Grzeszczak, W., & Strojek, K. (2008). Impact of low frequency pulsed magnetic fields on pain intensity, quality of life and sleep disturbances in patients with painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes & metabolism*, 34(4 Pt 1), 349–354. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.02.003>
230. Najafi B, Crews RT, Wrobel JS. A novel plantar stimulation technology for improving protective sensation and postural control in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blinded, randomized study. *Gerontology*. 2013;59(5):473-480. doi:10.1159/000352072
231. Najafi B, Talal TK, Grewal GS, Menzies R, Armstrong DG, Lavery LA. Using Plantar Electrical Stimulation to Improve Postural Balance and Plantar Sensation Among Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double Blinded Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):693-701. doi:10.1177/1932296817695338
232. Магнитотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации / – М., 2015. – 47 с.
233. Ashley L. B. Raghu, Tariq Parker, Tipu Z. Aziz, Alexander L. Green, George Hadjipavlou, Rustam Rea, James J. FitzGerald. Invasive electrical neuromodulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation* 2021;24(1):13-21. <https://doi.org/10.1111/ner.13216>.
234. Erika A. Petersen, Thomas G. Stauss, James A. Scowcroft, Elizabeth S. Brooks, Judith L. White, Shawn M. Sills, Kasra Amirdelfan, Maged N. Guirguis, Jijun Xu, Cong Yu, Ali Nairizi, Denis G. Patterson, Kostandinos C. Tsoulfas, Michael J. Creamer, Vincent Galan, Richard H. Bundschu, Christopher A. Paul, Neel D. Mehta, Heejung Choi, Dawood Sayed, Shivanand P. Lad, David J. DiBenedetto, Khalid A. Sethi, Johnathan H. Goree, Matthew T. Bennett, Nathan J.

- Harrison, Atef F. Israel, Paul Chang, Paul W. Wu, Gennady Gekht, Charles E. Argoff, Christian E. Nasr, Rod S. Taylor, Jeyakumar Subbaroyan, Bradford E. Gliner, David L. Caraway, Nagy A. Mekhail. Effect of high-frequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):687-698. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0538>.
235. Erika A. Petersen, Thomas G. Stauss, James A. Scowcroft, Elizabeth S. Brooks, Judith L. White, Shawn M. Sills, Kasra Amirdelfan, Maged N. Guirguis, Jijun Xu, Cong Yu, Ali Nairizi, Denis G. Patterson, Kostandinos C. Tsoulfas, Michael J. Creamer, Vincent Galan, Richard H. Bundschu, Neel D. Mehta, Dawood Sayed, Shivanand P. Lad, David J. DiBenedetto, Khalid A. Sethi, Johnathan H. Goree, Matthew T. Bennett, Nathan J. Harrison, Atef F. Israel, Paul Chang, Paul W. Wu, Charles E. Argoff, Christian E. Nasr, Rod S. Taylor, David L. Caraway, and Nagy A. Mekhail. High-frequency 10-kHz spinal cord stimulation improves health-related quality of life in patients with refractory painful diabetic neuropathy: 12-month results from a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2022; 6(4):347-360. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.05.003>.
236. Josianna V. Henson, Narayana C. Varhabhatla, Zvonimir Bebic, Alan D. Kaye, R. Jason Yong, Richard D. Urman, Justin S. Merkow. Spinal cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Pain Ther* 2021; 10:895–908. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00282-9>.
237. Nagy A. Mekhail, Charles E. Argoff, Rod S. Taylor, Christian Nasr, David L. Caraway, Bradford E. Gliner, Jeyakumar Subbaroyan, Elizabeth S. Brooks. High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of painful diabetic neuropathy: design of a multicenter, randomized controlled trial (SENZA-PDN). *Trials* 2020; 21:87. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4007-y>.
238. Natalie H. Strand, Adam R. Burkey. Neuromodulation in the treatment of painful diabetic neuropathy: a review of evidence for spinal cord stimulation. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2022; 16(2): 332–340. <https://doi.org/10.1177/1932296821106007>.
239. Rui V Duarte, Sarah Nevitt, Michelle Maden, Kaare Meier, Rod S Taylor, Sam Eldabe, Cecile C de Vos. Spinal cord stimulation for the management of painful diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis of individual patient and aggregate data. *Pain.* 2021; 162(11):2635-2643. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002262>.
240. Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation. *Neuromodulation.* 2014;17(8):711-715. doi:10.1111/ner.12263
241. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA* 2016;315: 2415–2423. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7789>.
242. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 2008;60:570–581. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.08.022>.
243. Hooten WM. Chronic pain and mental health disorders. *Mayo Clin Proc* 2016;91: 955–970. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.029>.

244. De Vos CC, Meier K, Zaalberg PB et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 2014; 155:2426–2431. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.031>.
245. Slangen R, Schaper NC, Faber CG et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:3016–3024. <https://doi.org/10.2337/dc14-0684>.
246. De Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MWPM, de Ridder D. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed Back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy: burst spinal cord stimulation evaluated. *Neuromodulation* 2014;17:152–159. <https://doi.org/10.1111/ner.12116>.
247. Tjepkema-Cloostermans MC, de Vos CC, Wolters R, Dijkstra-Scholten C, Lenders MWPM. Effect of burst stimulation evaluated in patients familiar with spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2016;19:492–497. <https://doi.org/10.1111/ner.12429>.
248. Galan V, Chang P, Scowcroft J, Li S, Staats P, Subbaroyan J. A prospective clinical trial to assess high frequency spinal cord stimulation (HF-SCS) at 10 kHz in the treatment of chronic intractable pain from peripheral polyneuropathy. *Postgraduate Med* 2018;130:89.
249. Pluijms WA, Slangen R, Bakkens M et al. Pain relief and quality-of-life improvement after spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy: a pilot study. *Br J Anaesth* 2012;109:623-629. <https://doi.org/10.1093/bja/aes251>.
250. Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A et al. Retrospective case series on the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy with dorsal root ganglion stimulation. *Neuromodulation* 2018;21:787-792. <https://doi.org/10.1111/ner.12767>.
251. Falowski S, Pope JE, Raza A. Early US experience with stimulation of the dorsal root ganglia for the treatment of peripheral neuropathy in the lower extremities: a multicenter retrospective case series: DRG stimulation for peripheral neuropathy. *Neuromodulation* 2019;22:96–100. <https://doi.org/10.1111/ner.12860>.
252. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: a literature review. *Neuromodulation* 2018;21:225–233. <https://doi.org/10.1111/ner.12685>.
253. Logé D. Transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) measurement in a diabetic polyneuropathy (DPN) patient treated with targeted spinal cord stimulation (dorsal root ganglion, DRG). *Neuromodulation* 2015;18:e94.
254. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(Suppl 1):19-23. [doi:10.1007/s40122-017-0089-y](https://doi.org/10.1007/s40122-017-0089-y)
255. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009;52(7):1265-1273. [doi:10.1007/s00125-009-1363-2](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1363-2)
256. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S15-S25. [doi:10.4065/mcp.2009.0645](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0645)
257. Vinik A, Emir B, Cheung R, Whalen E. Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or

- postherpetic neuralgia treated with pregabalin. *Clin Ther.* 2013;35(5):612-623. doi:10.1016/j.clinthera.2013.03.008
258. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1324-1334. doi:10.1056/NEJMoa042580
259. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A, Papanikolaou C, Tentolouris N. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res.* 2018 May;46(5):1779-1790. doi: 10.1177/0300060518756540.
260. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med.* 2000;108(1):2-8. doi:10.1016/s0002-9343(99)00301-0
261. Berger A, Dukes E, Edelsberg J, Stacey B, Oster G. Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain.* 2007;23(3):251-258. doi:10.1097/AJP.0b013e31802f67dd
262. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Sep 13;11:2709-2718. doi: 10.2147/DDDT.S142630.
263. Pham PC, Khaing K, Sievers TM, et al. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):688-697. doi:10.1093/ckj/sfx080
264. Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H, et al. Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(3):313-328. doi:10.1177/0091270004270792
265. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1970-1978. doi:10.1681/ASN.2018010096
266. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial.* 2014;27(2):188-204. doi:10.1111/sdi.12196
267. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2016 Sep 20;134(12):e261]. *Circulation.* 2016;134(6):e32-e69. doi:10.1161/CIR.0000000000000426
268. *Агасиев АР. Потребность пациентов сахарным диабетом в дополнительных лечебно-диагностических услугах при санаторно-курортном лечении. Современная медицина: актуальные вопросы. 2015(42-43):93-97.*
269. *Приказ Минздрава РФ от 28.09.2020 N 1029Н 'Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения'*
270. *Стандарт санаторно-курортной помощи больным сахарным диабетом. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005(1):106-107.*
271. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD

- randomised trial [published correction appears in *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1466]. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430. doi:10.1016/S0140-6736(10)60576-4
272. Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2244-2249. doi:10.2337/dc11-0903
273. Charles M, Fleischer J, Witte DR, et al. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study. *Diabetologia*. 2013;56(1):101-108. doi:10.1007/s00125-012-2744-5
274. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-117. doi:10.1016/0168-8227(95)01064-k
275. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. 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(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
276. Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism*. 1996;45(12):1508-1513. doi:10.1016/s0026-0495(96)90180-8
277. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38(6):869-880. doi:10.1002/ana.410380607
278. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0
279. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):844-849. doi:10.1002/acn3.125
280. Singleton JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015 Dec;15(12):120. doi: 10.1007/s11892-015-0682-6.
281. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216-223. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005
282. Gholami F, Nikookheslat S, Salekzamani Y, Boule N, Jafari A. Effect of aerobic training on nerve conduction in men with type 2 diabetes and peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurophysiol Clin*. 2018 Sep;48(4):195-202. doi: 10.1016/j.neucli.2018.03.001.
283. Gu Y, Dennis SM, Kiernan MC, Harmer AR. Aerobic exercise training may improve nerve function in type 2 diabetes and pre-diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Feb;35(2):e3099. doi: 10.1002/dmrr.3099.

284. Streckmann F, Balke M, Cavaletti G, et al. Exercise and Neuropathy: Systematic Review with Meta-Analysis. *Sports Med.* 2022;52(5):1043-1065. doi:10.1007/s40279-021-01596-6
285. Yoo M, Sharma N, Pasnoor M, Kluding PM. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Presentations, Mechanisms, and Exercise Therapy. *J Diabetes Metab.* 2013 Jun 30;Suppl 10:005. doi: 10.4172/2155-6156.S10-005.
286. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. 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 Apr;43(4):817-24. doi: 10.1212/wnl.43.4.817. Erratum in: *Neurology* 1993 Nov;43(11):2345.
287. Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(3):354-358. doi:10.1136/jnnp.2005.075119
288. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi JM, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol.* 2002;249(5):569-575. doi:10.1007/s004150200066
289. Martina I, van Koningsveld R., Schmitz P. et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 65. – P. 743–747
290. Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH, Skyler JS, Sosenko JM: Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 3:335–337, 1986
291. Zhang Q, Yi N, Liu S, et al. Easier operation and similar power of 10 g monofilament test for screening diabetic peripheral neuropathy. *J Int Med Res.* 2018;46(8):3278-3284. doi:10.1177/0300060518775244
292. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG Jr, Gooday C, Alder AI, Donohoe M. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1517-8. doi: 10.2337/dc11-0156.
293. Miller JD, Carter E, Shih J, et al. How to do a 3-minute diabetic foot exam [published correction appears in *J Fam Pract.* 2015 Aug;64(8):452]. *J Fam Pract.* 2014;63(11):646-656.
294. Kharitonova T, Shvarts YG, Verbovoy AF, et al. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diab Res Care* 2022;10:e002785. doi:10.1136/bmjdr-2022-002785
295. Резолюция экспертного совета "Возможности препарата Цитофлавин у пациентов с диабетической полинеuropатией" по результатам исследования "Эффективность и безопасность комбинированного метаболического препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарную кислоту, для лечения диабетической neuropатии: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах (CYLINDER)" *Российский журнал боли.* 2023;21(3)

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1.	Аметов Александр Сергеевич	Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, д.м.н., профессор (г. Москва)
2.	Ахмадеева Лейла Ринатовна	Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор (г. Уфа)
3.	Барулин Александр Евгеньевич	Заведующий кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор (г. Волгоград)
4.	Бахтадзе Максим Альбертович	Ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, к.м.н. (г. Москва)
5.	Бреговский Вадим Борисович	Врач-эндокринолог кабинета "Диабетическая стопа", Санкт-Петербургский Территориальный диабетологический центр, д.м.н. (г. Санкт-Петербург)
6.	Галстян Гагик Радикович	Заведующий отделом эндокринологии МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, заместитель директора института диабета, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, профессор, д.м.н. (г. Москва)
7.	Гурьева Ирина Владимировна	Заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни ФЦКР ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России; профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор, д.м.н. (г. Москва)
8.	Давыдов Олег Сергеевич	Ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», к.м.н. (г. Москва).
9.	Девликамова Фарида Ильдусовна	Профессор кафедры неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии, д.м.н. (г. Казань)
10.	Исагулян Эмиль Давидович	Старший научный сотрудник отделения функциональной нейрохирургии НМИЦ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, к.м.н. (г. Москва)
11.	Искра Дмитрий Анатольевич	Профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический

		медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург)
12.	Калинский Павел Павлович	Профессор института клинической неврологии и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., заслуженный врач РФ (г. Владивосток).
13.	Камчатнов Павел Рудольфович	Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор (г. Москва).
14.	Каракулова Юлия Владимировна	Заведующая кафедрой неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», д.м.н., профессор (г. Пермь)
15.	Кукушкин Михаил Львович	Заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Президент Российского общества по изучению боли, профессор, д.м.н. (г. Москва)
16.	Курушина Ольга Викторовна	Заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор, д.м.н. (г. Волгоград).
17.	Медведева Людмила Анатольевна	Главный научный сотрудник клиники изучения и лечения боли ФГБНУ РНЦХ им. Академика Б.В. Петровского, д.м.н. (г. Москва).
18.	Парфенов Владимир Анатольевич	Заведующий кафедрой кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, профессор, д.м.н. (г. Москва)
19.	Приказчиков Сергей Владимирович	Врач-невролог, главный специалист организационно-методического отдела по неврологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
20.	Строков Игорь Алексеевич	Доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, доцент, к.м.н. (г. Москва)
21.	Супонева Наталья Александровна	Директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ НЦН. Член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. (г. Москва)
22.	Храмин Владимир Николаевич	доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ, к.м.н., (г.Москва)
23.	Чурюканов Максим Валерьевич	Доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В.

		Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, старший научный сотрудник клиники изучения и лечения боли ФГБНУ РНЦХ им. академика Б.В.Петровского, руководитель Российского общества по изучению боли, доцент, к.м.н. (г. Москва)
24.	Широков Василий Афонасьевич	Научный руководитель института общей и профессиональной патологии «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, профессор, д.м.н.
25.	Яхно Николай Николаевич	Почетный президент Российского общества по изучению боли, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, академик РАН, профессор, д.м.н. (г. Москва).

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи
2. Врачи-эндокринологи
3. Врачи-терапевты
4. Врачи общей практики

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла не менее 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с таблицами П1, П2 и П3.

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Российского общества по изучению боли (www.painrussia.ru) для того, чтобы максимально широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций:

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в 2 года.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

А3.1. Диагностические тесты оценки периферической чувствительности

Методы диагностики состояния периферической чувствительности	Методика выполнения	Интерпретация показателей периферической чувствительности
<p>Оценка вибрационной чувствительности градуированным камертоном 128 Гц (Комментарий: предпочтительная диагностическая методика)</p>	<p>Исследование проводится в спокойном расслабленном состоянии больного над костной структурой. Камертон легким ударом приводится в действие, перед исследованием его необходимо установить на ключицу, локоть или запястье, чтобы пациент понял, какого ощущения ему ожидать. Вибрационная чувствительность оценивается в области дорзальной поверхности большого пальца стопы и при необходимости на уровне внутренней лодыжки. Во время исследования камертон должен быть установлен перпендикулярно, с постоянным давлением собственным весом. Пациент не должен видеть, где и когда исследователь прикасается камертоном. Порогом вибрационной чувствительности является значение, при котором пациент перестает ощущать вибрацию. Камертон устанавливается в точку оценки 3 раза, причем еще один раз без вибрации, чтобы оценить правильно ли больной понимает наличие ощущения вибрации. Величину вибрационного порога определяют, как среднюю из 3 измерений.</p>	<p>Вибрационная чувствительность считается сохраненной при значениях ≥ 6 ед. Вибрационная чувствительность снижается при варикозной болезни и отеках любой этиологии, а также у лиц пожилого возраста, что не свидетельствует о полиневропатии. Нормальный порог вибрационной чувствительности для конкретного больного можно рассчитать на основании формулы: $7,38 - 0,026 \times \text{возраст (годы)}$ [289]. Возрастные нормы вибрационной чувствительности [289]: ≤ 39 лет - 5-8 ед. 40-59 лет – 4,5-8 ед 60-74 год - 4-8 ед. 75 лет и старше -3,5-8 ед. По биотезиометру [290]: Необходимо учитывать точку определения и возраст. Значение >25 В – выраженная невропатия.</p>

<p>Оценка тактильной чувствительности с помощью монофиламента 10 г. Semmes-Weinstein [13, 78, 79, 291]. (Комментарий: данная методика проста в использовании, выявляет более значимые нарушения тактильной чувствительности и риск развития СДС)</p>	<p>Пациент находится в расслабленном состоянии, перед исследованием необходимо прикоснуться монофиламентом к коже предплечья, чтобы пациент почувствовал прикосновение. Исследование тактильной чувствительности проводится в трех точках на стопе (подошвенная проекция 1 и 5 плюсне-фаланговых суставов и подушечка 1 пальца), при этом монофиламент должен располагаться строго перпендикулярно к коже стопы и при прикосновении должен прогнуться. При обследовании пациента просят закрыть глаза. Общая продолжительность процедуры около 2 секунд. Пациент должен ответить чувствует он прикосновение или нет и по возможности определить место. В каждой точке прикосновение проводят три раза, еще одно ложное. Исследование не следует проводить в области гиперкератозов, язвенных дефектов, рубцовых тканей.</p>	<p>Если пациент дает 2 и более верных ответа из трех, тактильная чувствительность считается сохранной, если ошибается 2 и более раз – нарушена – признак полиневропатии. Нарушение тактильной чувствительности ассоциировано с повышенным риском развития СДС и ампутаций. Уровнем сохранения тактильной чувствительности принято считать уровень, с которого пациент начинает чувствовать прикосновение монофиламента.</p>
<p>Оценка тактильной чувствительности с помощью монофиламента 10 г. Semmes-Weinstein [43, 71, 72, 73, 80]. Методика, рекомендованная Канадской Диабетической Ассоциацией и Американской Диабетической Ассоциацией. (Комментарий: предпочтительная диагностическая методика)</p>	<p>Продемонстрируйте пациенту монофиламент в действии на лбу или в области грудины. Проинструктируйте пациента – отвечать «ДА» каждый раз, когда он ощутит прикосновение. Пациент закрывает глаза. Прикоснитесь монофиламентом на тыле 1 пальца стопы проксимальнее ногтя. Длительность аппликации около 1 секунды. Прикоснитесь монофиламентом на каждой стопе по 4 раза без соблюдения временного ритма.</p>	<p>Нарушение восприятия 5 и более прикосновений из 8 (по 4 на каждой стопе) свидетельствует о наличии ДПН [71].</p>

<p>Оценка болевой чувствительности с помощью тупой иглы</p>	<p>Болевая чувствительность исследуется с помощью тупой иглы в области плантарной проекции дистальной головки первой плюсневой кости и/или на тыльной поверхности 1 пальца стопы. Поочередно наносят прикосновение острой и тупой частями иглы, желательно чтобы давление было строго фиксировано. Пациент должен отличать тупое прикосновение от острого. <i>Оценка проводится 3 раза, причем еще один раз без смены острого и тупого концов иглы, т.н. обманное исследование.</i></p>	<p>Если пациент дает 2 и более верных ответа из трех, болевая чувствительность считается сохранной, если ошибается 2 и более раз – нарушена – признак полиневропатии. Уровнем нарушения болевой чувствительности принято считать уровень, с которого пациент начинает отличать острое прикосновение от тупого, при сравнении дистальной и проксимальной болевой чувствительности.</p>
<p>Оценка температурной чувствительности (Терморучка «ТипТерм», касание теплым/холодным предметом)</p>	<p>Температурная чувствительность оценивается с помощью термического цилиндра (Tip-term). Поочередно прикасаются холодной (металл) и теплой (пластмасса) частями цилиндра к коже предплечья, чтобы пациент почувствовал разницу температур. Исследование проводится на тыльной поверхности 1 пальца стопы проксимальнее ногтя или у основания 1 пальца. Пациент находится с закрытыми глазами. Поочередно прикасаются теплым и холодным концами цилиндра (по 2 сек каждое). Пациент должен определить какое из прикосновений холоднее. <i>Оценка проводится 3 раза, причем еще один раз без смены концов цилиндра, т.н. обманное исследование.</i> Тест зависит от температуры окружающей среды и рекомендован при температуре 20-23⁰С</p>	<p>Если пациент дает 2 и более верных ответа из трех, температурная чувствительность считается сохранной, если ошибается 2 и более раз – нарушена – признак полиневропатии. Уровень нарушения температурной чувствительности – уровень, с которого пациент ощущает разницу температур, при сравнении дистальной и проксимальной частей ноги.</p>

<p>Тест легкого касания - Ипсвич тест (Ipswich test)</p>	<p>Тест может использоваться для оценки тактильной чувствительности в качестве альтернативы тесту с монофиламентом 10 гр. и\или камертону 128 Гц при их отсутствии. Продемонстрируйте пациенту прикосновение. Тест проводится при закрытых глазах пациента. Исследователь указательным пальцем поочередно легко касается вершечек 1, 3 и 5 пальцев стоп пациента. Нельзя нажимать или тыкать. Прикосновение должно длиться не более 1-2 секунд.</p>	<p>Если пациент не чувствует 2 и более прикосновений - нарушение защитной (тактильной) чувствительности [13, 292].</p>
<p>Ахиллов рефлекс</p>	<p>Рефлекс оценивают по стандартной методике.</p>	<p>Рефлекс может быть сохранным, отсутствовать или быть сниженным. Снижение или отсутствие рефлекса – признак полиневропатии. В возрасте старше 50 лет ослабление рефлексов является вариантом нормы, с 75 лет – отсутствие рефлекса считается вариантом нормы.</p>
<p>Проприоцептивная чувствительность (определение суставно-мышечного чувства)</p>	<p>Оценивается путем определения пациентом направления пассивного движения в суставах пальцев стоп. Проприоцептивная чувствительность оценивается путем поочередного сгибания\разгибания пальцев стопы на несколько мм при закрытых глазах пациента. Движение делают 5 раз, каждое правильное определение направления движения оценивается в 1 балл.</p>	<p>Может быть сохранна (5 баллов) или нарушена (0-4 балла).</p>

A3.2. 3-х минутный протокол осмотра стоп. [293].

Что спросить (1 минута)

Анамнез:

- Были ли ранее язвы, ампутации, хирургические вмешательства на ногах?
- Сосудистые операции?
- Раны стоп, заживавшие более 3 недель?
- Курение?
- Диабет? Если да, качество контроля?

Есть ли у пациента:

- Жжение, покалывание в стопах?
- Боли в стопах или нижних конечностях в покое или при нагрузке?
- Изменение цвета, нарушение целостности кожи?
- Снижение чувствительности ног?

Что оценить (осмотр) (1 минута)

Дерматологический осмотр:

- Состояние ногтей (дисколорация, врастание, длинные ногти)?
- Признаки грибковой инфекции?
- Наличие мозолей, гиперкератозов, участков дисколорации кожи?
- Наличие ран, трещин кожи?
- Мацерация межпальцевых промежутков?

Неврологический осмотр:

- Тест легкого касания (Ипсвич тест).

Оценка состояния мышц и скелета:

- В полной ли мере сохранены движения в суставах нижних конечностей?
- Наличие деформаций? Если да, как долго существуют?
- Наличие покраснения, гипертермии, других признаков воспаления стоп?

Сосудистый осмотр:

- Сохранен ли рост волос на тыле стопы и голени?
- Определяется ли пульсация на a. dorsalis pedis и a. tibialis posterior?
- Есть ли разница температур между пяткой и ступней и между левой и правой ногой?

Чему обучить (1 минута)

Рекомендации по ежедневному уходу:

- Осмотр стоп, включая подошвы и межпальцевые промежутки.
- Содержите ноги в сухости, регулярно меняйте носки и вытирайте ноги после мытья и физических нагрузок.
- Сообщайте о любых повреждениях, изменениях цвета, отечности вашему лечащему врачу.

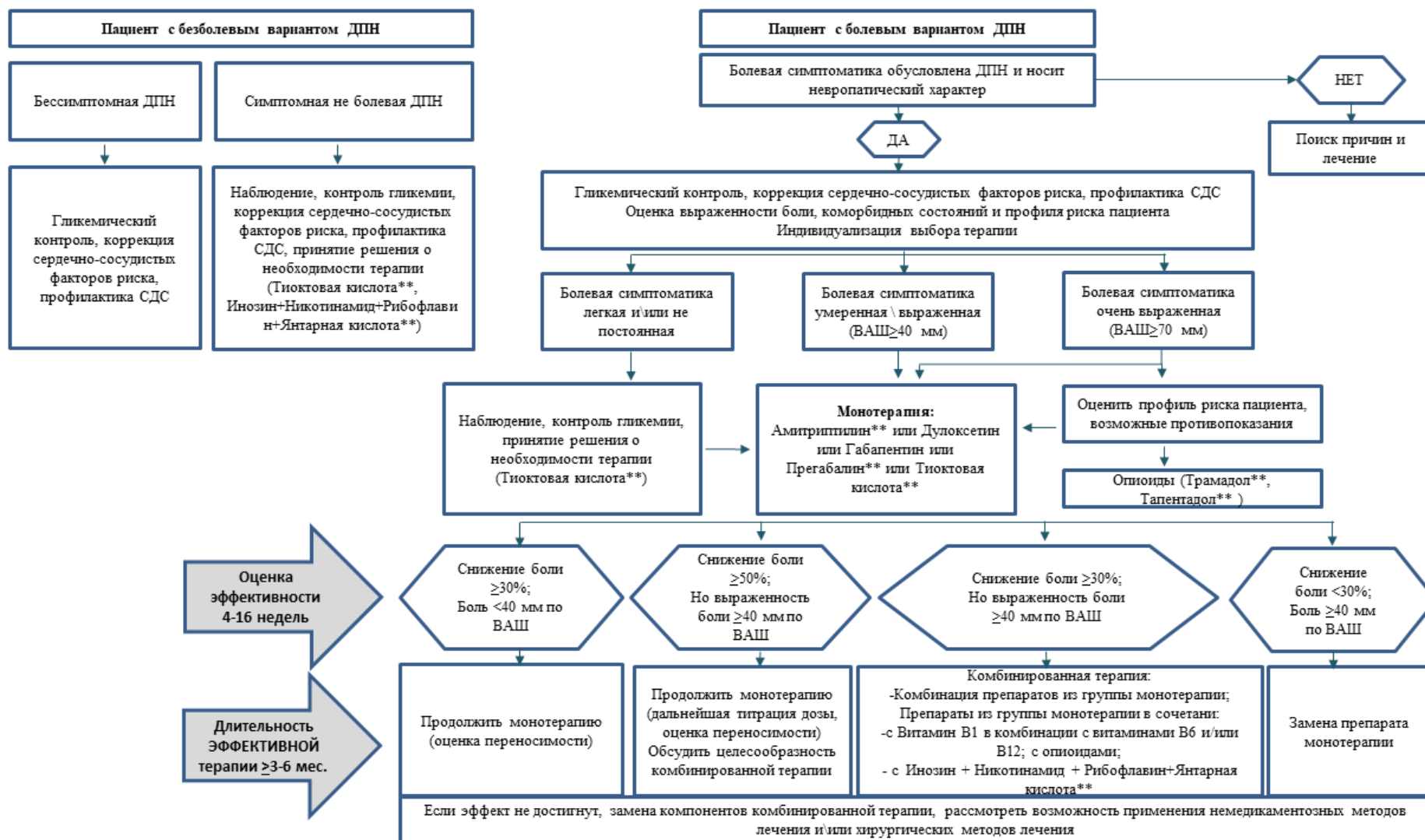
Рекомендации по обуви:

- Объясните пациенту о недопустимости ходьбы босиком нигде и никогда, даже дома.
- Рекомендуйте подходящую обувь, избегайте узкую, маломерную, модельную и жесткую обувь.
- Рекомендуйте ежегодную смену обуви, при необходимости чаще.

Контроль факторов риска:

- Если пациент курильщик, отказ от курения.
- Адекватный гликемический контроль.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Диабетическая полиневропатия представляет собой поражение периферической нервной системы у пациентов сахарным диабетом. Диабетическая полиневропатия может развиваться даже на стадии предиабета. Основными факторами риска являются длительность сахарного диабета, выраженность гипергликемии, нарушения липидного обмена, избыточный вес, курение и употребление алкоголя. Диабетическая полиневропатия может протекать бессимптомно, а может сопровождаться болезненными ощущениями. Возможно развитие колющих болей, жжения, ощущения пробегания тока, покалываний, онемения, судорог, чувства холода, ощущения снижения чувствительности на стопах. Развитие указанной симптоматики должно рассматриваться как показание для обращения к врачу и, возможно, назначения противоболевой терапии. В большинстве случаев диабетическая полиневропатия может длительно протекать бессимптомно и приводить к значительному снижению всех видов чувствительности на стопах, что значительно повышает риск получения травмы и риск развития синдрома диабетической стопы. Именно поэтому необходимо регулярное посещение врача и проведение осмотра стоп и оценки чувствительности.

Ниже представлены простые правила ухода за ногами при сахарном диабете, соблюдение которых, позволит Вам снизить возможный риск получения травмы и развития синдрома диабетической стопы.

- Ежедневно мойте ноги теплой водой с мылом. Не распаривайте ноги! После мытья насухо вытирайте ноги полотенцем.
- Регулярно смазывайте стопы жирным кремом — это поможет предотвратить образование трещин и сухость кожи.
- Правильно и своевременно обрабатывайте ногти. Старайтесь проводить обработку с помощью пилки, 1-2 раза в неделю, не применяйте острые предметы: ножницы, щипцы. Не подстригайте ногти слишком коротко.
- «Грубую» кожу в области пяток и «натоптыши» необходимо регулярно удалять с помощью специальной косметической пилочки или пользоваться аппаратным педикюром. Нельзя срезать мозоли, не используйте специальные средства для удаления мозолей.
- Прежде чем выйти из дома, проверьте внутреннюю поверхность обуви на предмет наличия инородных тел, трещин, загибов стелек.

- Носите правильно подобранную обувь. Старайтесь избегать открытой обуви, обуви на каблуках, с узким носком. Если ноги мерзнут, носите теплые носки, предпочтительно из хлопка, следите, чтобы резинка не была слишком тугой.
- Не согревайте ноги грелками, у камина, радиатора батареи. Вы можете получить ожог и не почувствовать этого!
- Никогда и нигде не ходите босиком. Дома, в бассейне, на пляже ходите только в закрытых тапочках.
- Постарайтесь отказаться от курения и употребления алкоголя.
- Расширьте свою физическую активность. Рекомендованы аэробные физические нагрузки умеренной/высокой интенсивности от 150 и более минут в неделю (или не менее 3 раз в неделю), при этом не следует более 2-х дней подряд проводить без физической активности.
- Регулярно осматривайте ноги на предмет наличия ран и других повреждений. Помните, осмотр нужно проводить при достаточном освещении, при необходимости, для осмотра стоп используйте зеркало.
- Если Вы обнаружили: трещину, ссадины, потертость, порез, язву, ожог, изменение окраски кожных покровов, изменение температуры, отечность конечности - обратитесь за консультацией к Вашему лечащему врачу.

Помните! Значительно легче предотвратить повреждение стоп, чем лечить их.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г 1. Шкалы оценки интенсивности боли

Название на русском языке: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), числовая рейтинговая шкала (ЧРШ).

Оригинальное название: Visual Analog Scale, Numeric Rating Scale.

Источники: [193; 194]

Тип – шкала

Назначение: оценка интенсивности боли

Пояснение: ВАШ представляет собой линию 10 см (100 мм), на которой пациенту предлагается сделать отметку, соответствующую интенсивности боли, испытываемой в данный момент (или в течение определенного времени, например, за последнюю неделю), пациент делает выбор между «нет боли» и «невыносимая боль». Далее измеряют сантиметром расстояние между началом шкалы («нет боли») и отметкой пациента, сантиметры затем переводят в баллы (1 см = 10мм= 1 баллу).

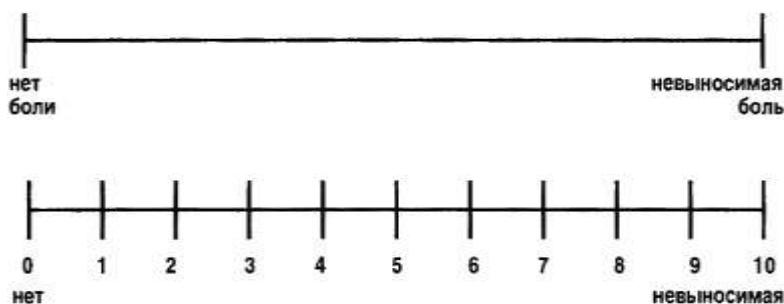
ЧРШ аналогична ВАШ и является её модификацией. Пациент отмечает один из 11 (иногда используют градацию от 0 до 101) пунктов шкалы, соответствующий интенсивности его боли в настоящий момент.

Визуальная аналоговая шкала

(длина отрезка – 10 см или 100

мм)

Числовая рейтинговая шкала



Приложение Г 2. Диагностические опросники и шкалы.

Название на русском языке: Мичиганский опросник для скрининга невропатии

Оригинальное название: The Michigan Neuropath Screening Instrument (MNSI)

Источники: [87]

Тип – опросник

Назначение: диагностика ДПН

Пояснение: в первой части необходимо дать ответы на представленные вопросы, при балле 7 и выше высока вероятность наличия ДПН и рекомендован переход к 2й части опросника. Сумма баллов второй части опросника 2,5 и выше подтверждает наличие ДПН. Вторая часть опросника более специфично и может использоваться самостоятельно.

А. Анамнез		
Ответьте на следующие вопросы, отметив «да=1» или «нет=0» на основании своих обычных ощущений		
1. Бывает ли у вас ощущение онемения в ногах и стопах?	Да	Нет
2. Испытывали ли вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах?	Да	Нет
3. Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению?	Да	Нет
4. У вас были судороги мышц ног или стоп?	Да	Нет
5. Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах?	Да	Нет
6. Вызывает ли у вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже?	Да	Нет
7. Когда вы входите в ванну или в душ, можете определить холодная вода или горячая?	Да	Нет
8. Была ли у вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп?	Да	Нет
9. Говорил ли вам когда-либо лечащий врач, что у вас диабетическая невропатия?	Да	Нет
10. Ощущаете ли вы общую слабость большую часть времени?	Да	Нет
11. Усиливаются ли ваши симптомы в ночное время?	Да	Нет
12. Болят ли у вас ноги во время ходьбы?	Да	Нет
13. Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы?	Да	Нет
14. Кожа ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины?	Да	Нет
15. Были ли у вас ампутации нижних конечностей?	Да	Нет
Сумма баллов:		

При суммарном индексе вопросов 7 и более высока вероятность ДПН и рекомендовано физикальное обследование.

Б. Физикальное обследование		
	Правая стопа	Левая стопа
Внешний вид стоп	Нормальный да(0) нет(1)	Нормальный да(0) нет(1)
	Если нет, отметьте то, что применимо:	Если нет, отметьте то, что применимо:
	Деформации <input type="checkbox"/>	Деформации <input type="checkbox"/>
	Сухая кожа, мозоли <input type="checkbox"/>	Сухая кожа, мозоли <input type="checkbox"/>
	Инфекции <input type="checkbox"/>	Инфекции <input type="checkbox"/>
	Трещины <input type="checkbox"/>	Трещины <input type="checkbox"/>
	Другое <input type="checkbox"/>	Другое <input type="checkbox"/>
Укажите.....	Укажите.....	
Язвенный дефект	Нет (0) <input type="checkbox"/> Есть (1) <input type="checkbox"/>	Нет (0) <input type="checkbox"/> Есть (1) <input type="checkbox"/>
Ахиллов рефлекс	Сохранен (0) <input type="checkbox"/>	Сохранен (0) <input type="checkbox"/>
	Ослаблен (0,5) <input type="checkbox"/> (прием Йендрашека)	Ослаблен (0,5) <input type="checkbox"/> (прием Йендрашека)
	Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>	Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>
Вибрационная чувствительность (на дорзальной поверхности 1 пальца, камертон 128 Hz)	Сохранена (0) <input type="checkbox"/>	Сохранена (0) <input type="checkbox"/>
	Ослаблена (0,5) <input type="checkbox"/>	Ослаблена (0,5) <input type="checkbox"/>
	Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>	Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>
Тактильная чувствительность (легкое касание дорзальной стороны 1 пальца 10 раз 10 гр. монофиламентом)	Сохранена (≥ 8) (0) <input type="checkbox"/>	Сохранена (≥ 8) (0) <input type="checkbox"/>
	Ослаблена (1-7) (0,5) <input type="checkbox"/>	Ослаблена (1-7) (0,5) <input type="checkbox"/>
	Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>	Отсутствует (1) <input type="checkbox"/>
Общий бал по шкале (максимум 10):		
$\geq 2,5$ баллов подтверждает наличие ДПН		

Название на русском языке: Невропатический дисфункциональный счет
(модифицированный вариант)

Оригинальное название: Neuropathy Disability Score modified

Источники: [35, 98, 101]

Тип – шкала

Назначение: диагностика ДПН

Пояснение: 3 балла и более позволяют заподозрить полиневропатию, 3-5 баллов соответствуют легкой полиневропату, 6-8 баллов – умеренной полинейропатии и 9-10 баллов – выраженной полиневропатии. Значение более или равное 6 баллам – значительное увеличение риска развития синдрома диабетической стопы.

Модифицированная шкала НДС (максимум 10 баллов)			
		Правая стопа	Левая стопа
Вибрационная чувствительность (оценивается с помощью камертона 128 Гц на вершукше большого пальца)	<p>Норма=0; Отклонение от нормы=1</p>		
Температурная чувствительность на тыле стопы			
Болевая чувствительность (исследуется под основанием 1 пальца)			
Ахиллов рефлекс	<p>Сохранен=0 Вызывается с помощью специальных приемов=1 Отсутствует=2</p>		
Итого:			
<p>Интерпретация: 3 балла и более позволяют заподозрить полиневропатию, 3-5 баллов соответствуют легкой полиневропату, 6-8 баллов – умеренной полинейропатии и 9-10 баллов – выраженной полиневропатии. Значение более или равное 6 баллам – значительное увеличение риска развития синдрома диабетической стопы.</p>			

Название на русском языке: Диагностический опросник невропатической боли

Оригинальное название: Neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)

Источники: [102; 103]

Тип – опросник

Назначение: диагностика болевой ДПН, подтверждение невропатической боли

Пояснение: если сумма баллов составляет 4 и более, это указывает на то, что боль у пациента является невропатической, или имеется невропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-невропатических болевых синдромах).

Приложение Г 4. Опросник DN4 для диагностики вида боли [102, 103].

ОПРОСНИК DN4 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВИДА БОЛИ		
БЕСЕДА С ПАЦИЕНТОМ		
Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?		
	Да	Нет
1. Ощущение жжения		
2. Болезненное ощущение холода		
3. Ощущение как от ударов током		
Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?		
	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5. Покалыванием		
6. Онемением		
7. Зудом		
ОСМОТР ПАЦИЕНТА		
Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:		
	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению		
9. Пониженная чувствительность к покалыванию		
Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?		
	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой		
Сумма баллов (количество ответов «Да»):		