

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Мандра Екатерина Владимировна

**Инсомния и эмоциональные нарушения
при болевой форме диабетической полиневропатии**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Парфенов Владимир Анатольевич

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Современные представления о болевой форме диабетической полиневропатии.....	12
1.1.1 Определение, эпидемиология, клинические проявления диабетической полиневропатии.....	12
1.1.2 Патогенез формирования невропатического болевого синдрома при диабетической полиневропатии	14
1.2 Факторы риска невропатической боли при диабетической полиневропатии.....	16
1.3 Коморбидные расстройства и невропатическая боль при диабетической полиневропатии.....	18
1.3.1 Инсомния	18
1.3.2 Эмоциональные нарушения.....	19
1.3.3 Когнитивные нарушения	20
1.4 Диагностика болевой формы диабетической полиневропатии	21
1.5 Лечение болевой формы диабетической полиневропатии	23
1.5.1 Физическая активность в лечении диабетической полиневропатии.....	25
1.5.2 Коррекция инсомнии в лечении невропатического болевого синдрома.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Общая характеристика пациентов.....	29
2.2 Методы исследования.....	32
2.3 Методы лечения	35
2.4 Статистическая обработка результатов	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
3.1 Оценка сочетанных заболеваний как факторов риска развития невропатического болевого синдрома	39

3.2 Клинические характеристики пациентов в группах стандартной и расширенной терапии	47
3.3 Результаты лечения в отношении боли и качества жизни в группах стандартной и расширенной терапии.....	48
3.4 Результаты лечения в отношении физической активности, тревоги и депрессии в группах стандартной и расширенной терапии	51
3.5 Результаты лечения в отношении тяжести инсомнии и качества сна в группах стандартной и расширенной терапии	60
3.6 Клиническое наблюдение	64
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	69
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86
ПРИЛОЖЕНИЕ А. УПРАЖНЕНИЯ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ТЕХНИКИ РЕЛАКСАЦИИ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ГИГИЕНА СНА	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (СД), на январь 2021 года в Российской Федерации насчитывалось 4,4 миллиона человек, страдающих СД [15]. Однако в связи с недостаточной диагностикой данного заболевания настоящее количество пациентов намного больше. Реальная численность больных СД в России составляет не менее 9 миллионов человек [17]. СД может привести к многочисленным осложнениям, включая нарушения со стороны периферической нервной системы, особенно в случаях, когда диагностика заболевания проведена несвоевременно и контроль уровня глюкозы крови недостаточен. Диабетическая полиневропатия (ДПН) диагностируется у более чем 50% пациентов с СД и является самой частой причиной полиневропатии в мире [121]. Более того, ДПН становится одной из главных причин ухудшения качества жизни и инвалидизации пациентов в связи с невропатической болью, снижением чувствительности, шаткостью походки, трофическими язвами и возможностью ампутаций.

Болевая форма ДПН (БДПН) встречается у 16–30% пациентов с дистальной симметричной ДПН [8]. Эффективность современных методов лечения невропатической боли сильно варьирует, что говорит о недостаточности терапии исключительно болевого синдрома. При этом невропатическая боль, как и хронические болевые синдромы в целом, часто сосуществует с другими сопутствующими заболеваниями, что в совокупности приводит к серьезным негативным последствиям, снижая эффективность лечения, качество жизни пациентов, усугубляя инвалидизацию. К таким коморбидным патологиям, по данным современной литературы, относят эмоциональные нарушения [149], нарушения сна [41] и когнитивные расстройства [54].

Существуют данные, подтверждающие положительное воздействие психологических сессий, кинезиотерапии и изменений в образе жизни на развитие

различных болевых синдромов. Однако возможности их использования в лечении невропатической боли у пациентов с БДПН еще недостаточно изучены [38]. При БДПН обсуждается эффективность мультимодальной терапии, включающей коррекцию гипергликемии, эффективное обезболивание с последующей возможностью улучшения сна, эмоционального состояния и увеличения физической активности, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной литературе представлено большое количество статей, посвященных вопросам диагностики и лечения невропатической боли при ДПН. В то же время отмечается низкая диагностика как ДПН, так и сочетанных заболеваний, влияющих на возникновение и прогрессирование болевого синдрома. Особое внимание в зарубежной литературе уделяется комплексной терапии невропатической боли, сочетающей медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. При этом отмечается, что требуются новые рандомизированные исследования, посвященные роли когнитивно-поведенческой терапии, кинезиотерапии в лечении БДПН.

Цель и задачи исследования

Установить клинические закономерности формирования невропатической боли и оценить особенности инсомнии, двигательной активности, эмоционального, когнитивного статуса пациентов с болевой формой диабетической полиневропатии; усовершенствовать тактику лечения путем использования мультимодальной терапии.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Проанализировать клинико-anamnestические данные пациентов с болевой формой диабетической полиневропатии.

2. Выявить и оценить распространенность, характер и степень тяжести коморбидной патологии (эмоциональные расстройства, инсомния, когнитивные нарушения) при болевой форме диабетической полиневропатии.

3. Оценить и сравнить эффективность стандартной и расширенной терапии в отношении боли и качества жизни при болевой форме диабетической полиневропатии.

4. Оценить и сравнить эффективность стандартной и расширенной терапии в отношении физической активности и эмоциональных нарушений при болевой форме диабетической полиневропатии.

5. Оценить эффективность стандартной и расширенной терапии инсомнии при болевой форме диабетической полиневропатии.

6. Разработать рекомендации по персонализированному лечению болевой формы диабетической полиневропатии на основании выявления и коррекции инсомнии, гиподинамии и эмоциональных расстройств.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка роли коморбидных патологий в формировании болевого синдрома при ДПН в пределах одной когорты пациентов. Определены частота и тяжесть инсомнии, уровень физической активности и гиподинамии, выраженность эмоциональных и когнитивных расстройств. Выявлено, что наиболее существенное влияние на субъективную оценку болевого синдрома оказывают тревога, депрессия и нарушения сна, при этом не отмечено существенной взаимосвязи между характеристиками течения СД, его осложнениями и интенсивностью невропатической боли.

Впервые научно обоснована эффективность мультимодального (комплексного) подхода в лечении невропатического болевого синдрома при ДПН. Разработана и внедрена в клиническую практику персонализированная тактика лечения инсомнии и гиподинамии, включающая, помимо коррекции уровня гликемии и подбора адъювантных анальгетиков, образовательную программу,

кинезиотерапию и поведенческую коррекцию инсомнии. Доказано, что на фоне комплексной терапии (расширенная терапия) наблюдается существенное снижение интенсивности невропатической боли, нормализация сна, уменьшение проявлений тревожности и депрессии, что приводит к улучшению показателей качества жизни пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформированный клинический фенотип пациентов с диабетической полиневропатией улучшит углубленное понимание врачей общего и специализированного профиля о неврологических проявлениях, закономерностях течения заболевания, особенностях коморбидной патологии, что нацелит на своевременную комплексную диагностику и выбор эффективной терапии.

При болевой форме диабетической полиневропатии обоснована целесообразность выявления гиподинамии, наличия инсомнии и степени нарушений сна, эмоциональных расстройств. В большинстве случаев пациенты акцентируют внимание на боли и не сообщают об изменениях сна, низкой физической активности и эмоциональных нарушениях, что предполагает их активное выявление врачом с целью последующей коррекции. Подтверждено отсутствие взаимосвязи между изменениями по ЭНМГ и интенсивностью невропатической боли, в то время как тонковолоконная полиневропатия, определенная путем КСТ, диагностировалась у большинства пациентов с БДПН.

Для практического здравоохранения важен разработанный и обоснованный мультимодальный подход в тактике ведения пациентов с БДПН. Доказано преимущество комплексного лечения с поведенческой коррекцией инсомнии и подбором индивидуального комплекса упражнений в течение 4-5 сессий за период стационарного лечения. Выбор комплексного лечения, включающего элементы КПТ и персонализированной кинезиотерапии, позволяет наиболее эффективно снизить интенсивность боли, повысить качество жизни, улучшить сон, физическую активность, уменьшить эмоциональные расстройства. Предложена методика

последовательных сессий для коррекции инсомнии и гиподинамии, позволяющая корректировать возникающие проблемы, подобрать персональный комплекс упражнений и преодолеть психологические барьеры для их выполнения.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с болевой диабетической полиневропатией, подтвержденной нейрофизиологическими методами (ЭНМГ, количественное сенсорное тестирование). Предметом исследования являлось изучение коморбидных патологий (инсомния, гиподинамия, эмоциональные нарушения и когнитивные расстройства) и эффективности их комплексной терапии у пациентов с БДПН.

Пациентам проводилось клиническое, подробное неврологическое, лабораторное и нейрофизиологическое обследование. Всем пациентам выполнялось анкетирование (перед лечением, через 3 месяца после лечения, через 6 месяцев после лечения) с использованием: Шкалы Общей Оценки Симптомов Невропатии (NTSS-9), шкалы депрессии Бэка, шкалы тревоги Спилбергера, Индекса тяжести инсомнии (ISI), Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), Международного опросника по физической активности (IPAQ-SF), опросника качества жизни SF-12.

Пациенты с помощью простой рандомизации (метод генерации случайных чисел) распределялись в 2 группы — стандартной (СТ) и расширенной терапии (РТ). Мероприятий по ослеплению не проводились. Все пациенты получали стационарное лечение согласно стандартном оказании медицинской помощи (коррекция гликемии, адьювантные анальгетики), дополнительно в группе СТ проводилось однократное занятие по гигиене сна и физической активности, в группе РТ — 3-4 индивидуальных занятия по кинезиотерапии с формированием персонального комплекса упражнений, а также 3-4 очных индивидуальных сессии по коррекции инсомнии в течение двух недель. Обеим группам проведены бустерные сессии (с анкетированием) через 3 и 6 месяцев.

Положения, выносимые на защиту

1. Интенсивность невропатического болевого синдрома у пациентов с болевой диабетической полиневропатией коррелирует со степенью тяжести эмоциональных нарушений, когнитивных расстройств и инсомнии.
2. Индивидуальные занятия кинезиотерапией у пациентов с болевой диабетической полиневропатией способствуют снижению невропатической симптоматики, уменьшают уровень тревоги и депрессии.
3. Использование образовательной программы с элементами когнитивно-поведенческой терапии в лечении пациентов с болевой диабетической полиневропатией улучшает качество сна, снижает тяжесть инсомнии, приводит к уменьшению интенсивности невропатического болевого синдрома.
4. Мультимодальный метод ведения пациентов с болевой диабетической полиневропатией, включающий когнитивно-поведенческую терапию и персонализированную кинезиотерапию, имеет существенные преимущества перед стандартными методами лечения, значительно повышает его эффективность, снижая интенсивность невропатической боли и улучшая качество жизни пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследования специальности, конкретно пунктам 5 (Заболевания периферической нервной системы), 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов, сформулированных положений и выводов, основана на достаточном количестве наблюдений; выполнении диссертационной работы согласно поставленной цели и задачам; использовании

современных методов диагностики (лабораторные исследования, электронейромиографическое исследование, количественное сенсорное тестирование) и лечения (контроль гликемии, применение адекватных дозировок адьювантных анальгетиков при необходимости, соблюдение необходимой длительности приема медикаментозной терапии, сочетание ее с немедикаментозными способами лечения, включая лечебную гимнастику и образовательную программу); подтверждена проверкой первичной документации, проведенной статистической обработкой данных (с использованием методов описательной, параметрической и непараметрической статистики).

Наиболее важные положения диссертации рассматривались и обсуждались на следующих конференциях:

XXIX Российская научно-практическая конференция «Медицина боли» (18-20 мая 2023 года, Уфа)

III Всероссийская научно-практическая конференция “Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях” (21-23 сентября 2023 года, Москва)

IV Российско-белорусская научно-практическая конференция «Лечение боли без границ» (6-7 октября 2023 года, Смоленск)

VIII Всероссийская (с международным участием) Научная конференция молодых ученых - «Будущее Нейронаук» (11 марта 2024 года, Казань)

Протокол апробации №3 от 02.10.2024 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна диссертационной работы, аналитическом обзоре научной литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность темы диссертационной работы. В рамках исследования автор осуществлял отбор пациентов, сбор данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни, выполнение соматического, неврологического обследований, тестирование пациентов по шкалам и опросникам, проведение комбинированного лечения. Автором была

создана база данных пациентов, выполнена статистическая обработка полученных результатов, их анализ и обобщение, формулировка выводов, написан текст диссертации. По теме проводимого исследования совместно с научным руководителем подготовлены доклады на научно-практических конференциях и опубликованы печатные работы в научных журналах.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 5 иных публикаций; 1 публикация в материалах международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, общих выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и трех приложений. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 17 рисунками. Список литературы состоит из 208 источников, из них 156 - на иностранных языках, 52 - на русском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о болевой форме диабетической полиневропатии

1.1.1 Определение, эпидемиология, клинические проявления диабетической полиневропатии

Сахарный диабет остается одним из наиболее распространенных заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах. Количество людей, страдающих этим заболеванием, стабильно растет. Согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation), к 2045 году каждый восьмой взрослый, что составит около 783 миллионов человек, будет иметь СД [95]. В Российской Федерации отмечаются сходные тенденции, кроме того, в современных исследованиях подчеркивается гиподиагностика СД: согласно результатам широкомасштабного российского эпидемиологического исследования (NATION), в стандартной клинической практике удается диагностировать только 54% пациентов с сахарным диабетом II типа [16]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в Российской Федерации составляет не менее 9 миллионов человек - около 6% населения, что значительно больше официальной статистики (3,23% населения РФ по данным на 01.01.2021 г.) [15, 17].

Диабетическая полиневропатия — одно из самых частых осложнений СД, возникающее у 50% пациентов [76]. Ее распространенность значительно возрастает среди пожилых людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа [145]. В ряде исследований показано, что ДПН широко распространена не только среди пациентов с СД 2 типа, но и у лиц с преддиабетом, где ее распространенность составляет от 10 до 30 % [156].

ДПН является гетерогенной группой заболеваний, которые различаются по механизмам развития, течению и клиническим проявлениям [21]. В зависимости от распределения симптомов, различают симметричную и асимметричную формы

ДПН. По клинической картине принято выделять сенсорную, сенсорно-моторную и автономную формы [3]. В клинической практике наиболее распространённой является дистальная симметричная сенсорная или сенсорно-моторная полиневропатия (ПНП), составляющая примерно 75% всех случаев ДПН [26, 156]. Данная форма часто сопровождается поражением автономной нервной системы, особенно при длительном течении СД: у 60% пациентов, страдающих СД более 15 лет, наблюдается повреждение автономных волокон [136].

Диагноз ДПН ставится, прежде всего, на основании клинических признаков поражения периферических нервов у пациентов с СД после исключения других возможных этиологий. К проявлениям ДПН относят ощущение онемения, покалывания, “мурашек”, боли, жжения, начинающиеся с дистальных отделов (с пальцев ног) и постепенно распространяющиеся проксимально [19]. Данные жалобы чаще всего усиливаются в вечернее время суток. При прогрессировании ДПН симптомы могут также проявиться и в верхних конечностях [156]. На поздних стадиях развития ДПН присоединяются моторные нарушения, характеризующиеся симметричным дистальным нижним парапарезом, прогрессирует расстройство глубокой чувствительности - у пациентов возникает сенситивная атаксия [1]. ДПН играет основополагающую роль в возникновении диабетической стопы и является главной причиной ампутаций нижних конечностей, не связанных с травмами [69].

В 40-50% случаях ДПН проявляется невропатической болью [177]. Это означает, что почти каждый пятый человек, страдающий СД, имеет болевую форму ДПН, что значительно снижает качество жизни пациентов и способствует увеличению числа случаев инвалидизации [50, 177]. Кроме того, приблизительно у 25% пациентов с СД первым проявлением заболевания является именно невропатическая боль, что требует повышенного внимания к этой проблеме со стороны специалистов различных медицинских специальностей [161].

Течение БДПН обладает рядом особенностей. Парадоксально, что повреждение нервных волокон в случае БДПН не просто способствует утрате функции соматосенсорной системы, но и вызывает ее перевозбуждение. Это, в свою очередь, приводит к усиленной чувствительности к болевым раздражителям

(гипералгезия), возникновению болевых реакций на стимулы, которые обычно не вызывают боли (аллодиния), а также к возникновению спонтанных болевых ощущений [20, 165].

1.1.2 Патогенез формирования невропатического болевого синдрома при диабетической полиневропатии

В основе СД лежит повышение уровня глюкозы крови. Это изменение особенно отрицательно сказывается на клетках, которые не могут эффективно регулировать усвоение глюкозы, в частности, на клетках эндотелия сосудов, шванновских клетках и нейронах периферической и центральной нервной систем [1]. Тем не менее, не все пациенты с сахарным диабетом страдают от ДПН. В результате проспективных исследований были определены факторы риска развития ДПН, к которым относятся: неадекватный контроль уровня глюкозы крови и общие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: гипертония, высокий уровень триглицеридов, ожирение и курение [58]. Несмотря на то, что генетические факторы имеют некоторое значение в определении индивидуальной предрасположенности к сахарному диабету, ключевыми причинами текущей глобальной эпидемии являются неправильное питание и отсутствие достаточной физической активности [157].

На сегодняшний день патофизиология ДПН еще недостаточно изучена. Однако известно, что гипергликемия и дислипидемия оказывают негативное воздействие на аксоны нервных клеток, спинальные ганглии, дорсальные корешки спинномозговых нервов и шванновские клетки. В данном процессе участвует множество механизмов, включая активацию полиольного пути, оксидативный стресс, активацию протеинкиназы С, а также образование конечных продуктов гликирования [117]. Гипергликемия в сочетании с сосудистыми факторами риска активируют вышеперечисленные пути, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия нервных клеток и их аксонов [97]. Кроме того, в последнее время особое внимание уделяется дислипидемии и высоким уровням триацилглицеринов,

которые являются источником неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) при сахарном диабете 2 типа. НЭЖК катаболизируются через процесс бета-окисления, что ведет к образованию ацетил-КоА и его дальнейшему преобразованию в токсичный ацилкарнитин, способствующий дегенерации аксонов. Окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к образованию активных форм кислорода, что, в свою очередь, ведет к метаболическому и окислительному стрессу. Все больше данных свидетельствует о том, что нарушение метаболизма сфинголипидов при СД 2 типа связано с формированием атипичных нейротоксичных дезоксисфинголипидов, которые также играют роль в повреждении нервных тканей [77].

Невропатическая боль возникает вследствие длительных неадаптивных структурных и функциональных изменений в соматосенсорной системе, вызванных повреждением периферического нерва [165]. Причины, по которым у одних людей с ДПН возникает болевой синдром, а у других пациентов с аналогичной стадией прогрессирования невропатия протекает без симптомов, пока не до конца изучены. Однако появляется все больше данных о факторах риска (демографических, метаболических, генетических), способствующих развитию БДПН. По-видимому, невропатическая боль ассоциирована с женским полом, возрастом и этнической принадлежностью [112]. Метаболические патологии, такие как ожирение, высокий уровень HbA1c, употребление алкоголя, длительность и тип СД, также могут увеличивать вероятность возникновения БДПН [189, 207].

Считается, что тонкие волокна, включая миелинизированные A δ -волокна и немиелинизированные C-волокна, которые отвечают за восприятие боли и температуры, играют ключевую роль среди периферических механизмов развития невропатического болевого синдрома [46]. Два обширных исследования, проведенные с помощью количественного сенсорного тестирования, выявили диагностически важное увеличение термочувствительности у пациентов с БДПН. Это свидетельствует о более выраженной дисфункции тонких волокон при болевой форме по сравнению с безболевым [160, 189]. Поражение тонких волокон приводит

к нейровоспалительной реакции, которая ведет к аккумуляции иммунных клеток и выделению воспалительных цитокинов. В свою очередь, это способствует возникновению эктопической активности нейронов. Развитие очагов эктопической активности приводит к избыточной ответной реакции на сенсорные стимулы в периферической и центральной нервной системах [78]. Исследования выявили, что наличие таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли, IL-6 и С-реактивный белок в сыворотке крови может служить индикатором прогрессирования ДПН [176].

Учеными доказано, что имеются четкие различия при болевой и безболевой формах ДПН на супраспинальных уровнях ноцицептивной системы. Так, обнаружены структурные и функциональные нарушения в спинномозговой, соматосенсорной, лимбической и таламической системах [186]. Кроме того, зарегистрированы изменения в высших центрах головного мозга, включая атрофию коры прецентральной извилины и островка, а также увеличение кровотока в передней поясной извилине головного мозга у пациентов с БДПН [170, 197]. До сих пор остаётся неясным, связаны ли описанные изменения центральной нервной системы (ЦНС) исключительно с афферентной импульсацией периферической нервной системы или же они представляют собой первичный механизм, который поддерживает болевой синдром при БДПН.

1.2 Факторы риска невропатической боли при диабетической полиневропатии

Количество научных работ, направленных на изучения факторов риска невропатической боли при ДПН, относительно невелико. Исследования показали, что на развитие СД может влиять ряд клинических, экологических и генетических факторов, некоторые из которых также ассоциированы ДПН. Среди них выделяют возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия, курение и окружность талии. Учитывая вероятное перекрытие факторов риска между СД и ДПН, можно предположить, что эти же факторы могут также способствовать

развитию болевой формы ДПН [112].

Два фактора, а именно пожилой возраст и женский пол, ассоциированы непосредственно с болевой ДПН [53]. Несмотря на отсутствие существенной значимости в практике врачей-клиницистов, данные факторы могут быть полезны для понимания патогенеза невропатической боли, а также для своевременного информирования пациентов о нахождении в группе риска. В частности, связь болевой формы ДПН с пожилым возрастом (>50 лет), вероятно, основана на длительности повреждения нервов и развития болевой симптоматики после начала СД, а также со снижением способности организма справляться с этим [130].

Тип СД и его продолжительность также длительно рассматривались в качестве факторов риска развития невропатического болевого синдрома. Однако два крупных исследования получили противоположные результаты относительно 1 и 2 типов СД [122, 130]. В отношении продолжительности СД научное сообщество пришло к консенсусу. Было обнаружено, что не продолжительность СД влияет на развитие болевой формы ДПН, а тяжесть течения полиневропатии, предшествующей развитию невропатической боли [189].

Плохой контроль гликемии и высокий уровень HbA1c, гипертония, ретинопатия, нефропатии, сердечно-сосудистые заболевания и глюкозурия также принято относит к факторам риска развития болевой формы ДПН [112]. Однако, поскольку данные состояния являются классическими осложнениями СД, из перекрестного анализа остается недостаточно выясненным, способствуют ли эти факторы риску и возникновению болевой ДПН или это просто сосуществующие патологии.

Наиболее многообещающими в качестве предикторов развития невропатической боли при ДПН долгое время считались сывороточные белки. Исследование 2024 года косвенно подтвердило данную теорию. Соотношение белковых молекул в группах болевой и безболевой ДПН не отличалось, однако выявлена взаимосвязь между рядом белков и тяжестью полиневропатии (которая была выше у пациентов с болевой ДПН). К белкам, обуславливающим тяжесть течения полиневропатии и, как следствие, больший риск развития невропатической

боли относят: TNFRSF12A, SCARB2, N2DL-2, SKR3, EFNA4, LAYN, CLM-1, CD38, UNC5C, GFR-alpha-1, JAM-B. Примечательно, что белки EFNA4 и UNC5C, по данным последних исследований, находятся в составе проводящих путей аксонов нервных клеток [61].

К числу факторов риска, способствующим появлению невропатической боли у больных с ДПН, относят недостаточную физическую активность, повреждения тонких нервных волокон, выявляемые с помощью количественного сенсорного теста (КСТ), гендерные и возрастные характеристики (чаще встречается у женщин), антропометрические показатели: повышенный вес тела, уровень сахара в крови и другие.

Злоупотребление алкоголем и курение не относят к факторам риска развития болевой формы ДПН. [53, 122, 130, 179]. В контексте образа жизни значимое влияние на формирование невропатической боли оказывает гиподинамия, повышение ИМТ и абдоминальный тип ожирения [18, 160].

1.3 Коморбидные расстройства и невропатическая боль при диабетической полиневропатии

Хотя исходные патологические изменения нервов локализуются на периферии, невропатическая боль также влияет и на ЦНС. Болевые импульсы модулируются восходящими и нисходящими путями как у людей, страдающих хроническими болевыми состояниями, так и у здоровых индивидов [143]. Поэтому при обследовании пациентов с болевой формой ДПН важно учитывать возможное наличие широкого спектра сопутствующих заболеваний, которые посредством механизмов центральной сенситизации могут приводить к усилению болевого синдрома, ухудшая течение основного заболевания и в целом, снижая качество жизни [152].

1.3.1 Инсомния

Несмотря на то, что механизм, по которому невропатическая боль влияет на

качество сна, является достаточно очевидным, последние исследования подчеркивают существование и обратной взаимосвязи [191]. Так, Нааск М. и коллеги продемонстрировали, что недостаток сна оказывает ингибирующее воздействие на опиоидную систему, основная функция которой заключается в анальгезии [107]. Аналогично было доказано, что депривация сна снижает пороги болевой чувствительности у здоровых индивидов [171].

Инсомния является самым частым нарушением сна среди людей с хроническим болевым синдромом [41, 89]. Также в исследовании 2021 года учеными отмечено, что безболевая форма ДПН тоже приводит к снижению качества сна [80]. По данным 3-его издания Международной классификации расстройств сна (ICSD-3) инсомния (или бессонница) - трудности с засыпанием, поддержанием сна или преждевременным пробуждением, сопровождающиеся дневными негативными последствиями, несмотря на наличие достаточных условий для сна [28, 40]. Нередко как пациенты, так и врачи недооценивают хроническую инсомнию, что при отсутствии должной диагностики и лечения приводит к повышению уровня стресса, тревожности, депрессии, зависимости от медикаментов, а также влияет на метаболические и иммунные функции организма [28, 113, 204]. Хроническая инсомния является значительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа [28, 162, 163]. Кроме того, имеются доказательства, что хроническая инсомния может способствовать появлению или усиливать прогрессирование различных болевых состояний [119, 174]. Нарушения сна влияют на процессы центральной сенситизации [181] и могут служить надежным предиктором для прогнозирования возникновения боли [99].

1.3.2 Эмоциональные нарушения

Ограничение социальной и физической активности, вызванное невропатической болью, способствует возникновению аффективных и тревожных расстройств [103, 169]. Согласно данным систематического обзора, около 25%

пациентов с БДПН, испытывают симптомы тревоги и депрессии [149]. Другое исследование продемонстрировало еще большую распространенность эмоциональных расстройств: депрессия наблюдалась у 46,7% пациентов с БДПН, тревожные расстройства - у 60,7% пациентов [174]. При этом эмоциональные нарушения также достоверно участвуют в хронизации невропатического болевого синдрома [116, 201]. Значимую роль в данном процессе играет катастрофизация боли, что ведет к изменениям в настроении, повышению уровню тревоги, что посредством механизмов центральной сенситизации, в свою очередь, усиливает восприимчивость к болевым ощущениям [31, 105]. По данным функциональной нейровизуализации, катастрофизация боли связана с нарушениями в областях ГМ, отвечающих за обработку болевой импульсации и её эмоциональное восприятие, а также с нарушениями в антиноцицептивной системе [137]. Таким образом, пациент попадает в порочный круг, выход из которого возможен только при внимательном отношении врача-клинициста к эмоциональным нарушениям при лечении БДПН [37, 86].

Тесная взаимосвязь между СД, хронической болью и эмоциональными расстройствами основана на общих биологических процессах - хроническое воспаление, нарушения нейроэндокринной регуляции, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция [51, 68]. Тем не менее, было доказано, что не диабет в целом, а именно ДПН повышает риски развития таких психиатрических патологий, как психотическое расстройство, биполярное расстройство, униполярная депрессия и/или тревожное расстройство [164]. Другое исследование с помощью множественного регрессионного анализа продемонстрировало, что именно БДПН в большей степени влияет на развитие депрессий в сравнении с другими осложнениями СД [87].

1.3.3 Когнитивные нарушения

По данным нейропсихологического тестирования, наличие болевого синдрома (как острого, так и хронического) значительно влияет на когнитивные

функции [132]. У пациентов с хронической болью часто наблюдаются трудности с концентрацией внимания, снижение памяти и замедление процессов обработки информации [13, 65]. В крупном мета-анализе продемонстрировано разнообразие когнитивных нарушений у пациентов с хроническим болевым синдромом, включая основные функции: внимание, скорость обработки информации, когнитивное торможение, ингибирующий контроль, кратковременную и долговременную память, а также когнитивную гибкость; а также более сложные исполнительные функции: способность к планированию, рассуждению и принятию решений, которые требуют одновременной активации нескольких когнитивных процессов. [66].

На анатомическом уровне у людей, страдающих хронической болью, обнаружено поражение подкорковых структур головного мозга, аналогичное встречающемуся у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [54]. Описано, что хроническая боль подавляет процессы нейропластичности в мозге, уменьшая объем серого вещества в дорсолатеральной и медиальной префронтальной коре, передней поясной извилине и островке - областях мозга, отвечающих за когнитивную и эмоциональную модуляцию боли [147].

Степень взаимного влияния хронической боли и когнитивных функций на настоящий момент остается неопределенной [30]. В большинстве исследований указывается, что интенсивность боли не играет значимой роли в развитии когнитивных нарушений [188]. Число исследований, направленных на изучение взаимосвязи невропатической боли и когнитивных нарушений, достаточно мало. Учитывая описанные ранее взаимосвязи и доказанное влияние сахарного диабета на головной мозг, оценка степени когнитивных нарушений и интенсивности невропатической боли у пациентов с БДПН представляется актуальной.

1.4 Диагностика болевой формы диабетической полиневропатии

Диагноз ДПН устанавливается на основании клинических симптомов и/или данных неврологического статуса, указывающих на нарушение функции

периферических нервных волокон у пациентов с СД [7, 45, 48] В основе диагностики ДПН лежит обнаружение характерных позитивных нейропатических симптомов: боли, жжение, онемение и парестезии [25]. Кроме того, важным аспектом является наличие негативной симптоматики, включающей уменьшение чувствительности различных модальностей, особенно болевой, температурной и вибрационной чувствительности, а также снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, в частности ахилловых [32, 156]. Дополнительные симптомы, связанные с поражением периферических симпатических волокон на стопах, включают сухость кожи, образование мозолей, а также изменения температуры и цвета кожи [3]. Судомоторная невропатия считается одним из наиболее ранних проявлений автономной диабетической полиневропатии, для нее характерно возникновение симметричного дистального гипо-, гипер- или ангидроза на стопах, что способствует формированию язв и развитию синдрома Шарко [27, 60].

Для постановки диагноза ДПН (типичная форма со смешанным типом поражения нервных волокон) рекомендованы следующие критерии, сформированные на базе критериев P.J. Dyck от 2011 года [91, 187]:

1. Возможная ДПН характеризуется наличием негативных и позитивных неврологических симптомов по жалобам или данным неврологического статуса в стопах и голени;
2. Вероятная ДПН характеризуется наличием негативных и позитивных неврологических симптомов как со слов жалоб пациента, так и по данным неврологического статуса (2 и более признака);
3. Подтвержденная ДПН ставится при наличии вышеперечисленных критериев в совокупности с нарушениями по электронейромиографии (ЭНМГ);
4. Субклиническая ДПН характеризуется типичными изменениями по ЭНМГ в отсутствии соответствующих симптомов и признаков.

Если присутствуют симптомы и признаки ДПН, но результаты ЭНМГ остаются в норме, рекомендуется выполнение диагностических исследований для определения возможного поражения тонких нервных волокон. К таким тестам относятся: конфокальная микроскопия роговицы; биопсия кожи голени,

показывающая снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон; и количественное сенсорное тестирование с определением порогов болевой и температурной чувствительности [140].

Минимум у 10% пациентов с СД полиневропатия вызвана другими причинами, не связанными с диабетом, кроме того, до 50% случаев поражения периферической нервной системы при СД имеет по крайней мере один дополнительный фактор, способствующий изменению нервных волокон [47]. Показаниями для проведения расширенного дифференциального диагноза полиневропатий могут являться [6, 48, 70, 207]:

- СД 1 типа длительностью менее 5 лет;
- выраженная полиневропатия при отсутствии сопутствующих диабетических ретинопатии и нефропатии;
- преобладание моторных симптомов;
- асимметрия в симптомах и признаках;
- дебют с поражения верхних конечностей;
- быстрое развитие и прогрессирование симптомов;
- злоупотребление алкогольными напитками;
- медикаментозные и токсические воздействия (прием метформина > 3 лет и > 2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы);
- наследственный анамнез полиневропатий;
- наличие других неврологических синдромов.

1.5 Лечение болевой формы диабетической полиневропатии

Современные методы лечения ДПН включают контроль уровня глюкозы крови (преимущественно у больных с СД 1 типа), модификацию образа жизни (особенно у пациентов с СД 2 типа), а также лечение невропатического болевого синдрома при БДПН [96]. Строгий контроль гликемии у больных с СД 1 типа надежно снижает риск развития ДПН (уровень доказательности А) [56]. Целевые значения подбираются индивидуально [23]. Пациентам с СД 2 типа также

рекомендован контроль уровня гликемии, при этом целевой показатель HbA1c должен быть ниже 7,0% (уровень доказательности В) [24]. Роль контроля гликемии при СД 2 типа не столь велика, что возможно взаимосвязано с развитием у данной группы пациентов сопутствующих патологий - ожирение и дислипидемия, являющимися независимыми факторами риска развития ДПН [94].

В настоящее время существует множество доказательств, подтверждающих эффективность фармакотерапии в лечении нейропатической боли при ДПН [48]. Симптоматическое лечение не оказывает влияния на течение СД и ДПН, рекомендуется только для пациентов с нейропатическим болевым синдромом [44, 154]. Свои варианты симптоматической фармакотерапии пациентов с БДПН предлагают различные мировые ассоциации и сообщества. Однако все рекомендации сходятся в назначении габапентиноидов (габапентин, прегабалин), трициклических антидепрессантов (амитриптилин) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (дулоксетин, венлафаксин) в качестве препаратов первой линии терапии [67, 88, 159, 206, 208]. Американская академия неврологии (AAN) рекомендует блокаторы натриевых каналов, в частности, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин и лакосамид, в качестве дополнительных препаратов первой линии [159]. Некоторые рекомендации предлагают использовать трамадол и тапентадол как препараты 2 и 3 линии терапии [88, 156, 206]. Но более поздние гайдлайны Американской ассоциации клинической эндокринологии (AACE) и AAN не рекомендуют опиоидные анальгетики при лечении БДПН [67, 159]. Также во всех рекомендациях в качестве доказанной терапии разной линии упоминается пластырь с капсаицином 8%. Инфузии раствора лидокаина, которые ранее рассматривались в качестве терапии резистентных форм нейропатической боли при ПНП, не упоминаются в современных рекомендациях [67, 88, 159, 206, 208]. То же самое касается и альфа-липоевой кислоты, которая либо не упоминается, либо не рекомендуется в большинстве гайдлайнов, за исключением Немецкой диабетической ассоциации [206].

Выбор препарата первой линии терапии зависит от противопоказаний и сопутствующих заболеваний конкретного пациента. Пациентам с периферическими отеками и/или сердечной недостаточностью следует избегать назначения габапентиноидов. Прием трициклических антидепрессантов не рекомендован пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая аритмии и ишемическую болезнь сердца. Дулоксетин следует принимать с осторожностью при сопутствующих симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, вздутие живота), поскольку эти симптомы могут усиливаться. Необходимо учитывать возможные взаимодействия препаратов, например, корректировать дозу при нарушении функции почек [158]. Длительность принимаемой терапии определяется индивидуально, но не менее 3—6 месяцев.

В основе успешного лечения лежит обсуждение с пациентом терапевтической цели терапии, что снижает риск разочарования и, как следствие, усиления интенсивности боли. Показаниями к началу лечения служат: нарушение сна из-за болей и значительная интенсивность болевого синдрома (ВАШ > 40 мм) [48]. Среди целей лечения современными авторами выделяется: снижение интенсивности боли на 30–50% по шкалам ВАШ, ЧРШ; улучшение качества жизни; улучшение сна; поддержание социальной активности; укрепление работоспособности [158].

1.5.1 Физическая активность в лечении диабетической полиневропатии

Ключевую роль в лечении и профилактике СД 2 типа, преддиабета и метаболического синдрома играет коррекция образа жизни, включая диету и физическую активность, в сочетании с регулярным мониторингом липидного профиля и артериального давления. Снижение массы тела на 5% или более у пациентов с избыточным весом и ожирением положительно влияет на течение СД. В качестве варианта коррекции питания можно рассмотреть средиземноморскую диету, но наиболее эффективен индивидуализированный подход. При этом калорийность диеты, баланс белков, жиров и углеводов должны быть строго

адаптированы к целям конкретного пациента [56].

Хроническое течение болевого синдрома часто приводит к катастрофизации боли, что влечет за собой снижение физической активности, ухудшение общего самочувствия, качества жизни и трудоспособности пациентов [52, 82]. Лечение невропатического болевого синдрома при СД не всегда возможно с использованием адекватных дозировок адьювантных анальгетиков, что связано с другим распространенным осложнением СД - диабетической нефропатией. Исходя из этого, наиболее целесообразным становится использование комплексного подхода, который включает в себя как медикаментозное лечение невротической боли, так и коррекцию сопутствующих состояний, например – гиподинамии [83, 125, 144].

Недавние исследования показывают, что физическая активность помогает уменьшить интенсивность хронической боли, улучшает физическую форму, психологическое состояние и общее качество жизни пациентов [28, 102]. Физическая активность позволяет пациенту мотивированно участвовать в своем выздоровлении, тем самым пассивные и неэффективные стратегии преодоления болевых ощущений заменяются на более адаптивные [28, 42].

Все виды физических упражнений, включая аэробные, силовые тренировки, стабилизирующие упражнения и пилатес, демонстрируют эффективность в снижении боли и уровня инвалидизации в сравнении с отсутствием лечения или минимальным консервативным вмешательством [28, 137]. При этом пожилые люди зачастую не следуют рекомендациям по достаточному уровню физической активности, хотя любая активность (даже ниже установленных норм) снижает смертность на 22%, причем данный показатель увеличивается пропорционально росту активности [28, 120].

Имеются сведения, подтверждающие положительный эффект от кинезиотерапии и изменения образа жизни на течение различных болевых синдромов. Однако степень их эффективности при коррекции невропатической боли у пациентов с БДПН все еще недостаточно изучена [38, 141]. Физическая активность также выступает в роли регулирующего фактора при проблемах со сном

и эмоциональных нарушениях, рекомендована как метод лечения для пациентов с хронической инсомнией [129].

1.5.2 Коррекция инсомнии в лечении невропатического болевого синдрома

Коррекция инсомнии рассматривается как один из возможных подходов к лечению как невропатической боли при ДПН, так СД, в целом. По имеющимся данным литературы, хроническая инсомния влияет и на ход СД. Существует ассоциация между нарушениями сна и развитием СД 2 типа, а также увеличением риска развития его осложнений [168]. Следовательно, терапия нарушений сна может сыграть ключевую роль в предотвращении прогрессирования СД. Тем не менее, на данный момент диагностика и лечение инсомнии не входят в стандарт оказания медицинской помощи для людей с СД и его осложнениями.

Наибольшей доказательной базой в отношении лечения нарушений сна обладает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [110, 111, 123]. КПТ при инсомнии положительно воздействует на контроль уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа [55]. В нашей стране также подтверждена эффективность КПТ в лечении инсомнии у пациентов с болями скелетно-мышечной этиологии [29]. Основные элементы данной методики включают в себя психообразование о сне, соблюдение гигиены сна, поведенческие методы для контроля стимулов и ограничения времени сна, релаксационные техники и когнитивную терапию. Когнитивная терапия применяется для идентификации и коррекции дезадаптивных ошибочных убеждений, связанных с инсомнией, её влиянием на повседневную жизнь [28, 81, 162].

Исследования, применяющие когнитивно-поведенческую терапию инсомнии у пациентов с хроническими болевыми синдромами, демонстрируют улучшение качества сна, а также снижение уровней боли, депрессии, утомляемости и повышение трудоспособности [14, 28, 155, 183], а также указывают на необходимость интеграции поведенческих методов коррекции инсомнии в программы лечения хронических болевых синдромов [28, 137, 153].

В процессе терапии изменение привычек относительно сна часто связано с повышенной тревожностью и временным увеличением усталости пациентов, однако не ассоциировано с интенсивностью болевого синдрома. Наше исследование также подтверждает, что пациенты высоко ценят индивидуализированные подходы к лечению инсомнии и активно рекомендуют данные методы другим людям, страдающим хроническими болевыми синдромами [28, 128].

Таким образом, на фоне пандемии СД ранняя диагностика и оптимизация ведения пациентов с болевой формой ДПН является крайне актуальной проблемой. В патогенезе невропатической боли при ДПН обсуждаются как периферические, так и центральные механизмы. За счет последних реализуются процессы центральной сенситизации. Следовательно, интенсивность болевого синдрома может быть обусловлена множеством сопутствующих факторов, таких как эмоциональные нарушения, качество сна, когнитивные функции. Соответственно коморбидным патологиям необходимо уделять особую роль в процессе диагностики ДПН. Коррекция невропатической боли при ДПН, исходя из ее патогенетических основ, требует мультимодального подхода, включающего в себя контроль уровня гликемии, применение медикаментозной терапии невропатической боли, образовательную программу по изменению образа жизни, гигиену сна, кинезиотерапию и релаксационные методики (на основе КПТ). Роль перспективности комплексного подхода в лечении головных болей, скелетно-мышечных болевых синдромов широко освещена как зарубежной, так и в отечественной литературе. Невропатической боли уделяется намного меньшее внимание, а исследований, направленных на обоснование возможностей немедикаментозной терапии для коррекции БДПН, явно недостаточно. По имеющимся данным, на базе российской популяции такого рода научных исследований к моменту написания настоящей работы не проводилось. Недостаточно изученными остаются сравнительные аспекты эффективности лечения невропатической боли при ДПН с использованием стандартной терапии и мультимодального подхода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ

2.1 Общая характеристика пациентов

Проведение исследование осуществлялось на базе Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 и Клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В исследование включены 80 пациентов (первоначально в исследование было включено 92 пациента, 12 из которых были исключены в соответствии с критериями исключения), проходивших лечение в стационарах клиник.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- Пациенты с болевой диабетической полиневропатией, подтвержденной нейрофизиологическими методами (ЭНМГ, количественное сенсорное тестирование);
- Возраст больных от 18 до 65 лет.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- Наличие полиневропатии другой этиологии (наследственные невропатии, острые и хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии, токсические, парапротеинемические, паранеопластические полиневропатии);
- Дизимунные формы ДПН, инсулин-индуцированные невропатии (инсулиновые невриты);
- Возраст менее 18 и более 65 лет;
- Беременность, кормление грудью;
- Невозможность или нежелание участвовать в исследовании по какой-либо причине.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ от исследования;
- Выявление в процессе исследования тяжелого соматического, психического или другого неврологического заболевания, затрудняющего проведение исследования;
- Беременность;
- Нарушение пациентом процедур протокола исследования.

Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на боль, ощущения “покалывания”, жжения в стопах, судороги в ногах преимущественно в вечернее время суток. У всех пациентов был диагностирован СД. У всех пациентов при первичном опросе проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, проанализированы сопутствующие заболевания и возможности для развития других этиологий полиневропатии. Проведено исследование неврологического статуса.

Для оценки эффективности комплексной терапии невропатической боли при ДПН проводилось сравнение двух групп, а именно группы стандартной терапии (37 человек) (СТ) и группы расширенной терапии (43 человека) (РТ). Группы стандартной и расширенной терапии были равнозначны по всем исследуемым параметрам. Клиническая характеристика всех пациентов и каждой из групп в отдельности представлена в Таблице 1.

Из 80 пациентов с болевой формой ДПН у 61,25% (49/80) пациентов был СД 2 типа, у 30% (24/80) - СД 1 типа, у 2,5% (2/80) была диагностирована инсулинорезистентность, 3,75% (3/80) был диабет типа LADA, 1,25% (1/80) страдал диабетом типа MODY и у 1,25% (1/80) был определен панкреатогенный СД.

В общей когорте адьювантные анальгетики назначались 48,8% пациентов, из них 29 пациентов получали Габапентин, 9 пациентов получали Дулоксетин, 1 пациент получал комбинированную терапию Дулоксетином и Габапентином. Решение о назначении препаратов основывалось на интенсивности, периодичности невропатического болевого синдрома, степени влияния невропатического болевого синдрома на качество жизни пациента и согласии пациента на прием вышеуказанных препаратов. Выбор препарата зависел от следующих факторов:

- При нарушении функции почек (диабетическая нефропатия) назначался Габапентин в установленных инструкцией дозах;
- При наличии умеренных/выраженных сопутствующих депрессивных расстройств и отсутствии почечной дисфункции назначался Дулоксетин в максимальной дозировке 60 мг в сутки;
- При наличии в анамнезе пациента опыта приема Дулоксетина/Габапентина выбор был основан на эффективности ранее применяемой терапии;
- При отсутствии у пациента вышеуказанных факторов, назначался Габапентин в исходной дозировке 300 мг 3 раза в день с последующей титрацией препарата до минимально эффективной дозы (максимальная дозировка Габапентина, используемая в исследовании - 1800 мг/сутки).

Таблица 1 - Клиническая характеристика всех пациентов в целом, групп стандартной и расширенной терапии

-	Данные всех пациентов	Группа стандартной терапии	Группа расширенной терапии	p-value (между группами)
Пол: М/Ж	33.8% / 66.2% (27 / 53)	26.8% / 73.2% (11 / 30)	41.0% / 59.0% (16 / 23)	0.238
Возраст, лет	51.1 ± 12.0	52.5 ± 13.0	49.6 ± 10.8	0.276
ИМТ	29.2 ± 6.2	28.6 ± 6.1	29.9 ± 6.3	0.361
Тип диабета: 1 тип/2 тип	30.0% / 61.3% (24 / 49)	31.7% / 65.9% (13 / 27)	28.2% / 56.4% (11 / 22)	1.0
Время течения СД, лет	15.1 ± 9.8	15.3 ± 8.6	14.9 ± 11.0	0.856
Прием адъювантных анальгетиков: +/-	48.8% / 51.2% (39 / 41)	46.3% / 53.7% (19 / 22)	51.3% / 48.7% (20 / 19)	0.823
Автономная нейропатия: +/-	28.7% / 71.2% (23 / 57)	31.7% / 68.3% (13 / 28)	25.6% / 74.4% (10 / 29)	0.625

Продолжение Таблицы 1

Нефропатия: +/-	43.8% / 56.2% (35 / 45)	51.2% / 48.8% (21 / 20)	35.9% / 64.1% (14 / 25)	0.184
Ретинопатия: +/-	43.8% / 56.2% (35 / 45)	43.9% / 56.1% (18 / 23)	43.6% / 56.4% (17 / 22)	1.0

2.2 Методы исследования

Клинический неврологический осмотр пациентов был осуществлен в соответствии с установленными методиками исследования. Для оценки вибрационной чувствительности применялся камертон с частотой 128 Гц. Тактильная чувствительность изучалась при помощи монофиламента. В ходе исследования оценивались мышечный тонус и силы мышц в проксимальных и дистальных отделах конечностей с использованием 5-балльной шкалы. Для выявления субклинического снижения мышечной силы выполнялись функциональные тесты, такие как приседания, ходьба на носках и на пятках. Оценивалось наличие, симметричность вызываемых рефлексов. Проводилась проба Ромберга для выявления возможной сенситивной атаксии.

Диагноз «Подтвержденная диабетическая полиневропатия» ставился на основании клинических и нейрофизиологических критериев Р.Д. Дуск от 2011 года [91].

Всем пациентам выполнена ЭНМГ с помощью прибора «Электромиографнейроэкспедитор МБН, Россия» на базе Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Проводилось исследование функции чувствительных и двигательных волокон нервов нижних конечностей (малоберцовый, большеберцовый и икроножный нервы) с анализом следующих показателей: амплитуда М-ответа, амплитуда S-ответа, скорость проведения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам, резидуальная латентность.

Всем пациентам выполнено КСТ с использованием прибора “Анализатор для исследования температурной чувствительности «Термосенсотестер» ТСТ-01, МБН” на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Клиники нервных болезней им А.Я. Кожевникова). Исследовались пороги болевой и температурной чувствительности в зоне иннервации малоберцового нерва с 2-х сторон.

Для оценки исходных данных и последующего динамического мониторинга применялись стандартизированные опросники и шкалы. Клиническая оценка выраженности полиневропатического синдрома проводилась с использованием Шкалы Общей Оценки Симптомов Невропатии (Neuropathy Total Symptom Score - 9, NTSS-9) [63], Шкалы невропатических нарушений в ногах (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs, NIS-LL) [92], Торонтской шкалы оценки нейропатии (Toronto Clinical Neuropathy Score, TCNS) [71]. Важно отметить, что оценка по шкалам NIS-LL и TCNS происходит на основании данных неврологического статуса, а интерпретация шкалы NTSS-9 базируются на жалобах пациента. Во всех перечисленных шкалах итоговый результат оценивается по сумме баллов: чем выше итоговое значение, тем более выражена неврологическая симптоматика.

Всем пациентам, вне зависимости от наличия жалоб, исследовались когнитивные функции с использованием монреальской когнитивной шкалы – МКШ (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [150], по которой 26 и более баллов из 30 расценивается как норма, для пожилого возраста пограничным значением считается 23 балла; теста символично-цифрового кодирования [126], в котором нормой за 90 секунд для пожилых людей ориентировочно считается 45 и более баллов; теста слежения (часть В) [190] - максимальное время на выполнение данного теста 300 секунд, после чего выполнение задания прекращается; теста Мюнстенберга [22] - нормой в данном тесте считается обнаружение 20 и более слов из 25 возможных.

Эмоциональное состояние пациентов оценивалось по шкале депрессии Бэка [64], где на основе суммы баллов определяется тяжесть депрессивных расстройств: менее 9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10–18 – легкая депрессия, астено-

субдепрессивная симптоматика; 19-29 – умеренная депрессия; 30-63 – выраженная депрессивная симптоматика, не исключена эндогенность.

Кроме того, применялась шкала тревоги Спилбергера [180] (с оценкой реактивной тревожности и личностной тревожности). Итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 – 44 балла – умеренная; 45 и более - высокая.

Степень нарушений сна оценивалась с использованием Индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [146]. Для интерпретации результатов устанавливается сумма баллов, при этом 0–7 баллов соответствуют норме, 8-14 баллов – легким нарушениям сна, 15-21 баллов – умеренным, 22-28 баллов – выраженным.

Также применялся Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [74]. В данном опроснике суммирование результатов дает общий балл от 0 до 21, при этом значение менее 5 баллов соответствует хорошему качеству сна.

Для анализа физической активности был использован Международный опросник по физической активности (International Physical Activity Questionnaire - Short Form, IPAQ-SF) [85]. Гиподинамия у пациентов 18–39 лет устанавливается при сумме баллов меньше 21, у 40-65 лет - при сумме меньше 14 баллов, а у пациентов старше 65 лет- меньше 7 баллов.

Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника качества жизни SF-12 [197], при этом учитывалось деление данного опросника на сводные шкалы физического и психического здоровья (PCS-12 и MCS-12 соответственно). В данном опроснике среднее значение по популяции принимается равным 50, соответственно пациенты, набравшие более 50 баллов, имеют сравнительно лучшее здоровье, а пациенты, набравшие менее 50 баллов - худшее.

Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови, включая анализ липидного спектра, уровень гликированного гемоглобина. Анализировались такие показатели, как холестерин, триглицериды, ЛПНП,

ЛПОНП, ЛПВП, индекс атерогенности, АСТ, АЛТ, альбумин, билирубин, калий, натрий, кальций, креатинин, мочевая кислота, мочеви́на, общий белок, ТТГ, гликированный гемоглобин.

В процессе стационарного лечения пациенты были консультированы врачом-офтальмологом, врачом-эндокринологом с целью оценки поздних осложнений сахарного диабета: ретинопатия, нефропатия.

При подозрении на кардиальную автономную полиневропатию (жалобы на нестабильность цифр артериального давления, головокружение при перемене положения тела, тахикардия в покое) пациентам проводилась проба Вальсальвы.

2.3 Методы лечения

Пациенты, включенные в исследование, при помощи метода генерации случайных чисел (простая рандомизация) распределялись в 2 группы — стандартной (СТ) и расширенной терапии (РТ). Мероприятий по ослеплению не проводились.

Все пациенты получали стационарное лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи (коррекция гликемии, адъювантные анальгетики - габапентин/дулоксетин) в течение 10–14 дней.

Группа СТ получала однократную образовательную программу по гигиене сна и улучшению физической активности.

В группе РТ было проведено 3–4 индивидуальных занятия по кинезиотерапии с формированием персонального комплекса упражнений, а также 3–4 очных индивидуальных сессии по коррекции инсомнии в течение двух недель. Образовательная программа с элементами когнитивно-поведенческой терапии проводилось в отношении гигиены сна и эмоциональных расстройств.

Обеим группам проведены бустерные сессии (с анкетированием) через 3 и 6 месяцев. Длительность каждого занятия по кинезиотерапии составляла 30–40 минут, образовательной сессии по сну 30–40 минут, промежутки между занятиями 2-3 дня.

Индивидуальные занятия проводились после анкетирования в обеих группах. Содержание занятий представлено в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2 — Содержание занятий по кинезиотерапии

Номер занятия	Содержание
1 занятие	<p>Определение исходного уровня физической активности, образа жизни, ограничений для занятий физкультурой; Оценка интенсивности болевого синдрома; Оценка способов самостоятельной коррекции боли; Разъяснение целесообразности внедрения регулярных физических нагрузок, как важной части выздоровления; Упражнения на стопы в положении сидя в том числе с использованием вспомогательного инвентаря.</p>
2 занятие	<p>Получение обратной связи от пациента о предыдущем занятии; Ответы на возникшие вопросы, совместное повторение упражнений из занятия 1; Добавление еще трех упражнений на стопы и голени (в положении сидя и стоя); Рекомендация оптимальных видов физической активности.</p>
3 занятие	<p>Получение обратной связи от пациента о техниках предыдущей сессии; Ответы на возникшие вопросы, совместное повторение упражнений из 1 и 2 занятий; Добавление еще двух упражнений, направленных на поддержание баланса.</p>
4 занятие	<p>Систематизация всего комплекса, выполнение его под контролем врача; Создание письменного плана или схемы рекомендуемых упражнений или записанное видео на телефон; Рекомендация аэробных нагрузок, таких как ходьба, плавание, катание на велосипеде, не менее 150 минут в неделю; Обсуждение ограничения возможной физической активности у пациентов с СД.</p>

Программа включала упражнения для расслабления, растяжения и укрепления мышц нижних конечностей, а также упражнения на поддержание баланса. Были даны рекомендации для увеличения общей физической активности, включая постепенное добавление умеренных видов активности, интересующих пациента: ходьба до 30 минут в день, плавание, катание на велосипеде и танцы.

Также проводилась обучающая программа по ограничениям возможностей физической активности у пациентов с сахарным диабетом, в частности, о воздействии полиневропатии на чувствительность к боли, необходимости предотвращения травм и важности ежедневного осмотра кожных покровов стоп.

Детальный список упражнений, из которых формировался комплекс, представлен в Приложении А.

Таблица 3 — Содержание образовательных сессий при инсомнии

Номер сессии	Описание сессии
1 сессия	Ознакомление с физиологическими основами сна; Установка индивидуальных целей лечения; Обучение гигиене сна; Обучение контролю стимулов.
2 сессия	Получение обратной связи от пациента о предыдущей сессии; Обсуждение техники ограничения сна; Обсуждение техники прогрессирующей мышечной релаксации Э. Джекобсона; Обсуждение техники «Стоп».
3 сессия	Получение обратной связи от пациента о техниках предыдущей сессии; Обсуждение с пациентом реалистичных ожиданий по сну; Обучение техникам дыхания; Обучение технике управления образами.
4 сессия	Получение обратной связи от пациента о техниках предыдущей сессии; Обсуждение вопросов пациента, возникших за период обучения; Озвучивание возможности контакта с врачом по мессенджеру при возникновении вопросов и планирование бустерной сессии через 3 месяца.

Использованные техники представлены в Приложении Б. Правила гигиены сна изложены в Приложении В.

2.4 Статистическая обработка результатов

Совокупные параметры когорты обрабатывали методом описательной статистики, которая выполнена для всех анализируемых величин в зависимости от

типа переменной. Для количественных переменных вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, а также минимальное и максимальное значения. При анализе качественных переменных оценивали частоту и долю (в %) от общего числа. Часть полученных данных представлена в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение, описывающее характерный разброс величины. При проведении статистических тестов сравнения различных групп для количественных параметров использовались t-тесты Стьюдента и Уэлча. Для оценки качественных параметров - тесты Фишера и Уилкоксона. С целью установления наличия линейной зависимости между показателями проведена оценка коэффициента корреляции Пирсона (r). Для сравнения показателей во времени использовался критерий Уилкоксона. При статистической обработке данных использовалась “SPSS Statistics v.23” (разработчик - IBM Corporation), программа Python.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка сочетанных заболеваний как факторов риска развития невропатического болевого синдрома

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) в когорте пациентов - $29,2 \pm 6,2$ кг/м² (min - 18,7 кг/м², max - 47,3 кг/м²). Среднее значение гликированного гемоглобина в исследуемой группе составило $9,0 \pm 2,0$ % (min - 5,8 %, max - 13,6 %). Средняя длительность СД в когорте $15,1 \pm 9,8$ лет (min - 10 месяцев, max - 51 год). При этом медиана времени дебюта диабетической ПНП - 3 года (min - 1 месяц, max - 22 года). Данный показатель разнится с медианой времени развития болевой симптоматики - 14 месяцев (min - 1 месяц, max - 15 лет). Следовательно, невропатическая боль может рассматриваться как вторичный симптом, возникающий на фоне общих проявлений ПНП. Среди болевой симптоматики преобладали ощущение “покалывания” - 86,2% (69/80) пациентов, ощущение “жжения” - 72,5% (58/80) и ноющие боли - 71,2% (57/80) пациентов. Крампии были выявлены у 55% (44/80) пациентов, стреляющие боли у 32,5% (26/80) пациентов, аллодиния была выявлена у 31,2% (25/80), а статическая гипералгезия - у 22,5% (18/80).

Взаимосвязи между выраженностью болевого синдрома и длительностью СД не обнаружено: по шкале NTSS-9 ($R = 0,0005$; $p > 0,1$). Длительность течения полиневропатии напрямую коррелировала с баллом по шкале NIS-LL ($R = 0,271$; $p = 0,015$), однако взаимосвязи с интенсивностью болевого синдрома по шкале NTSS-9 обнаружено не было ($R = 0,106$; $p > 0,1$). Диабетическая ретинопатия диагностирована у 43,8 % (35/80) пациентов; диабетическая нефропатия - у 44,3% (35/80) пациентов; автономная невропатия - у 28,7% (23/80) пациентов. Анализ групп пациентов с диабетической ретинопатией и без нее показал значимую разницу ($p < 0,01$) по шкалам, демонстрирующим объективное поражение периферических нервов (TCNS и NIS-LL), а по шкалам, оценивающим субъективное ощущение боли (NTSS-9), различия также регистрировались, но

менее статистически значимые ($p < 0.1$). В то же время анализ групп пациентов в разбиении по наличию автономной нейропатии (с ней и без нее) и по наличию нефропатии (с ней и без нее) не показал статистически значимых различий.

При рассмотрении разбиения пациентов по наличию эпизодов гипогликемии значимых отличий по невропатическим шкалам NTSS-9 ($p = 0,699$), NIS-LL ($p = 0,167$) и TCNS ($p = 0,651$) обнаружено не было. При рассмотрении разбиения пациентов по ощущению симптоматики гипогликемии значимых отличий по невропатическим шкалам NTSS-9 ($p = 0,635$), NIS-LL ($p = 0,316$) и TCNS ($p = 0,331$) также не выявлено. При рассмотрении вариабельности гликемии у пациентов (колебания глюкозы в течение суток более или менее 6 ммоль/л) по шкалам NTSS-9 ($p = 0,167$), NIS-LL ($p = 0,986$) и TCNS ($p = 0,413$) значимых отличий не было обнаружено. В рамках данного многофакторного анализа все p -value значительно превышают уровень значимости 0.05, что указывает на отсутствие статистически значимой связи между уровнем глюкозы крови (наличием гипогликемии, ощущением симптомов гипогликемии и вариабельностью гликемии в течение дня) и оценками по изучаемым неврологическим шкалам. Данные результаты позволяют предполагать, что гликемия (вне зависимости от ее характеристик) не играет существенной роли в изменении невропатических симптомов у исследуемой выборки пациентов.

Выявлена умеренная корреляция между ИМТ и шкалами объективной оценки неврологического статуса: NIS-LL ($R = 0,263$; $p = 0,018$) и TCNS ($R = 0,286$; $p = 0,01$). При этом стоит отметить, что корреляция между ИМТ и баллами по шкале субъективного восприятия болевых ощущений NTSS-9 гораздо слабее ($R = 0,142$; $p = 0,205$). Таким образом, при увеличении ИМТ возрастает степень повреждения нервных волокон, не связанная с субъективными болевыми ощущениями.

Обнаружена взаимосвязь между тяжестью ПНП и степенью выраженности коморбидных расстройств. Более низкие баллы по шкале ментального здоровья (отражающие неудовлетворённость, социальное состояние, пониженную жизненную активность) были ассоциированы с гиперболизированной оценкой болевого синдрома и других симптомов ПНП ($R = -0.398$; $p < 0,001$). MCS-12

косвенно отражает и эмоциональный компонент личности, что подтвердило более глубокое исследование эмоциональной сферы пациентов. Повышенный уровень личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) по шкале Спилбергера сопутствовал значимому усилению восприятия невропатической боли и ее гипероценке по шкале NTSS-9 (Таблица 4, Рисунок 1). Кроме того, обращают на себя внимания показатели личностной тревожности: ни один пациент не набрал по данной шкале меньше 30 баллов, что соответствует низкому уровню тревоги. Всего лишь 28,75 % (23/80) человек имели умеренную ЛТ, 71,25% (57/80) - высокую ЛТ. Оценка уровня депрессивных расстройств показала, что число больных депрессией, различной степени выраженности составило 70% (56/80), из которых 30% (24/80) соответствовало легкой депрессии, 13,75 % (11/80) - умеренной депрессии, 25% (20/80) - депрессии средней тяжести и 1,25 % (1/80) - тяжелой депрессии. При корреляционном анализе также была выявлена значимая взаимосвязь между степенью депрессивных расстройств и интенсивностью невропатической боли (Таблица 4). Корреляции со шкалами, отражающими объективное состояние нервной системы, обнаружено не было (Таблица 4), следовательно можно сделать вывод о негативном влиянии эмоциональных расстройств именно на самовосприятие симптоматики и уровень катастрофизации боли.

Таблица 4 - Корреляция выраженности ПНП и показателей, определяющих сочетанные заболевания пациента

-	РТ	ЛТ	шк. Бэка	PCS-12	MCS-12	ISI	PSQI	IPAQ-SF
NTSS-9	0,585 (p < 0,001)	0,569 (p < 0,001)	0,578 (p < 0,001)	-0,246 (p < 0,05)	-0,386 (p < 0,001)	0,592 (p < 0,001)	0,537 (p < 0,001)	0,009 (p > 0,8)
NIS-LL	0,103 (p > 0,1)	0,100 (p > 0,1)	0,106 (p > 0,1)	-0,251 (p < 0,05)	0,181 (p > 0,1)	0,158 (p > 0,1)	0,292 (p < 0,01)	-0,031 (p > 0,5)

Продолжение Таблицы 4

TCNS	0,261 (p < 0,05)	0,257 (p < 0,05)	0,257 (p < 0,05)	-0,176 (p > 0,1)	-0,007 (p > 0,8)	0,311 (p < 0,01)	0,325 (p < 0,01)	0,030 (p > 0,5)
Примечания 1 При помощи градиента показана теснота связи между показателями; 2 При коэффициенте корреляции Пирсона приближенном к "0" можно говорить об отсутствии линейной зависимости между величинами; 3 При приближении показателя к "+1" или "-1" можно судить о значимой прямой или обратной линейной зависимости соответственно. Зеленым цветом обозначена прямая зависимость, красным - обратная.								

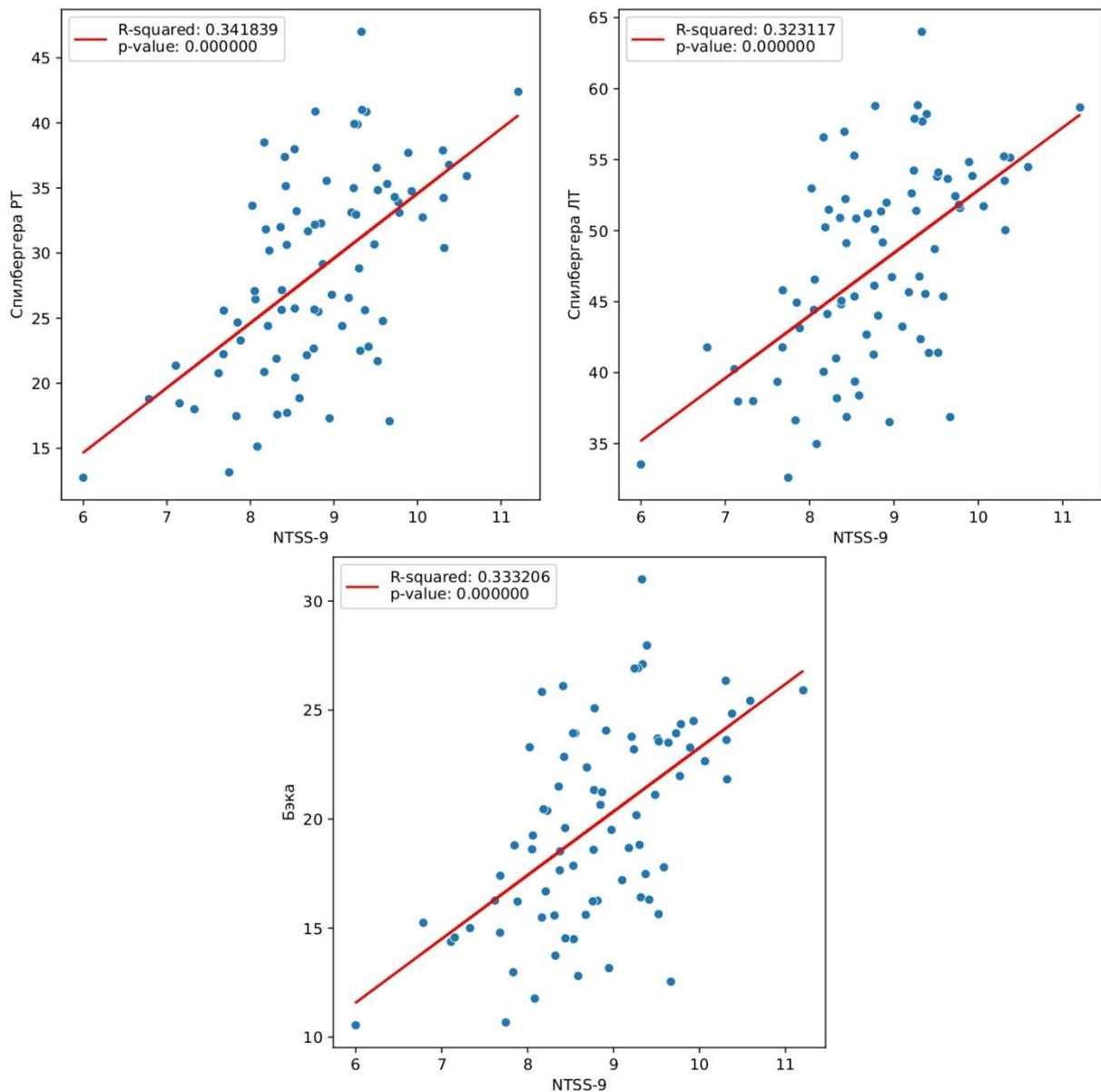


Рисунок 1 - Прямая линейная зависимость между эмоциональными нарушениями (шкала тревоги Спилбергера и шкала депрессии Бэка) и интенсивностью невротической симптоматики по шкале NTSS-9

На нарушения сна жаловалось больше половины пациентов (58,75%, 47/80). При этом, данные, полученные по ISI и PSQI продемонстрировали достоверную прямую взаимосвязь со шкалами субъективной оценки симптомов при ПНП (Таблица 4). Наиболее демонстративной является корреляция между баллами по NTSS-9 и ISI (Рисунок 2). Выраженная инсомния достоверно сопровождалась у пациентов высокоинтенсивной невропатической болью ($R = 0,592$; $p < 0,001$).

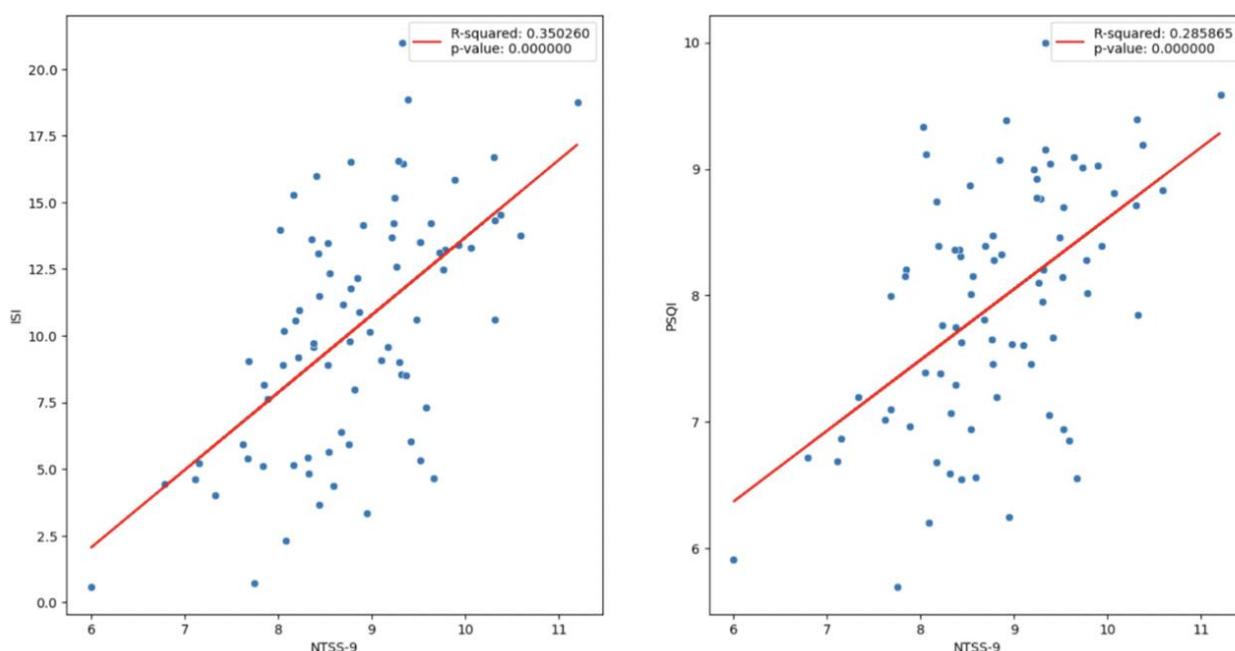


Рисунок 2 - Прямая линейная зависимость между нарушениями сна и интенсивностью невротической симптоматики по шкале NTSS-9

Уровень физической активности, оцененный как по шкале PSQI, так и косвенно по шкале PCS-12 влиял незначительно на выраженность ПНП (Таблица 4).

В когорте пациентов 80% (64/80) показали нормальные показатели по шкале MoCA (26 из 30 баллов и более), по тесту символьно-цифрового кодирования за 90 секунд больше 45 баллов набрали 48,75% (39/80), при выполнении теста слежения 97,5% (78/80) пациентов уложились в 300 секунд, а в тесте Мюнстенберга 63,75% (51/80) набрали больше 20 баллов. Выявлена умеренная корреляция между показателями когнитивных тестов и интенсивностью болевого синдрома.

Увеличение баллов по шкале NTSS-9, отражающее субъективную оценку выраженности жалоб пациента, соответствовало более низким показателям по шкале теста Мюнстенберга ($R = -0,224$; $p = 0,04$) и шкале символьно-цифрового кодирования ($R = -0,239$; $p = 0,03$). Взаимосвязь NTSS-9 и других шкал с тестом слежения была недостоверной ($p > 0,8$). Балл по шкале MoCA не коррелировал с интенсивностью болевого синдрома, однако обнаружена умеренная корреляция с баллами по шкалам TCNS ($R = -0,225$; $p = 0,046$) и NIS-LL ($R = -0,197$; $p = 0,081$).

Умеренная корреляция была обнаружена между показателями липидного спектра, а именно ЛПОНП, ЛПВП, индексом атерогенности и шкалами NTSS-9, NIS-LL и TCNS (Таблица 5). ЛПОНП и ЛПВП потенциально могут служить индикаторами развития/повышения интенсивности болевого синдрома при ДПН.

Таблица 5 - Взаимосвязь показателей липидного спектра с тяжестью ПНП и интенсивностью болевого синдрома

-	Холестерин	Триглицериды	ЛНП	ЛПОНП	ЛПВП	Индекс атерогенности
NTSS-9	-0,006 ($p > 0,8$)	0,018 ($p > 0,8$)	0,066 ($p > 0,5$)	0,027 ($p > 0,8$)	-0,150 ($p > 0,1$)	0,182 ($p > 0,1$)
NIS-LL	0,048 ($p > 0,5$)	0,179 ($p > 0,1$)	0,105 ($p > 0,1$)	0,216 ($p < 0,1$)	-0,235 ($p < 0,05$)	0,274 ($p < 0,05$)
TCNS	0,007 ($p > 0,8$)	0,217 ($p < 0,1$)	0,004 ($p > 0,8$)	0,244 ($p < 0,05$)	-0,202 ($p < 0,1$)	0,227 ($p < 0,05$)

Примечания
 1 При помощи градиента показана теснота связи между показателями;
 2 При коэффициенте корреляции Пирсона приближенном к "0" можно говорить об отсутствии линейной зависимости между величинами;
 3 При приближении показателя к "+1" или "-1" можно судить о значимой прямой или обратной линейной зависимости соответственно. Зеленым цветом обозначена прямая зависимость, красным - обратная.

При исследовании тонких А-дельта и С-волокон методом КСТ в зоне иннервации малоберцового нерва с 2-х сторон повышение порогов болевой и температурной чувствительности выявлено у 76,25% (61/80) пациентов, а признаки температурной дизестезии у 46,26% (37/80). Таким образом, абсолютное большинство пациентов с болевой формой ДПН имели поражение тонких нервных

волокон. По результатам ЭНМГ снижение амплитуд моторных ответов большеберцового и малоберцового нервов соответствовало повышению тяжести объективных неврологических нарушений у пациентов с ДПН (Рисунок 3). Однако с повышением интенсивности болевого синдрома степень выраженности аксонопатии не коррелировала ($p > 0.1$).

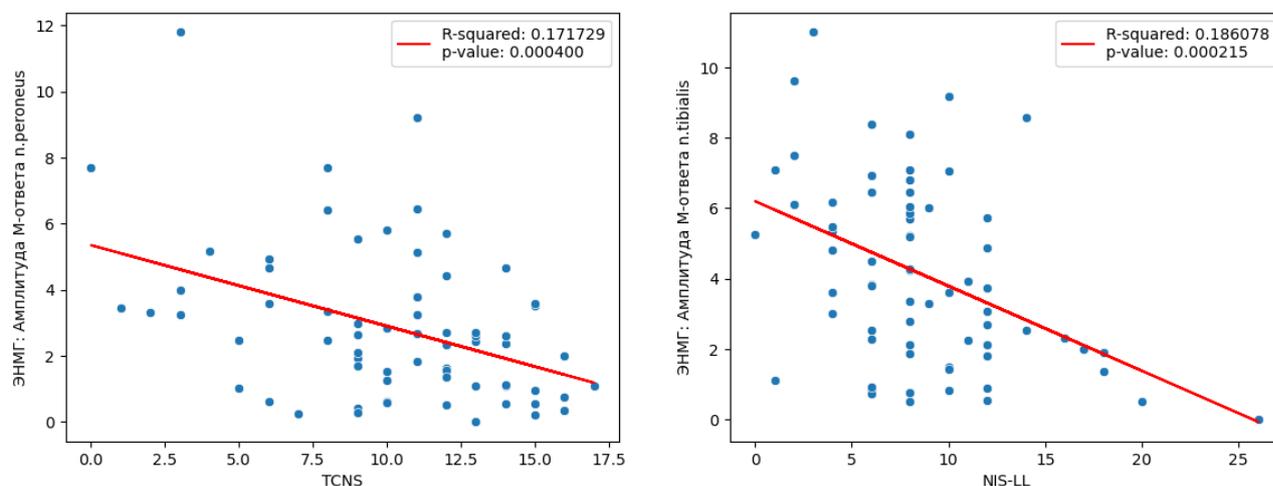


Рисунок 3 - Обратная линейная зависимость между снижением амплитуды М-ответа и интенсивностью симптомов ПНП при СД

При выделении групп пациентов с сахарным диабетом 1 типа и с сахарным диабетом 2 типа отмечались достоверно более выраженные негативные изменения по большинству показателей эмоционального статуса, нарушений сна и когнитивных нарушений в группе пациентов с СД 2 типа (Таблица 6).

Таблица 6 - Клиническая характеристика в группах пациентов с СД 1 типа и с СД 2 типа

-	СД 1 типа	СД 2 типа	p-value
NTSS-9	8.6 ± 0.9	8.8 ± 0.9	0,315
Спилбергера РТ	25.5 ± 6.9	30.2 ± 7.5	0,014
Спилбергера ЛТ	44.9 ± 6.4	48.9 ± 6.9	0,018
Бэка	18.1 ± 4.0	20.7 ± 4.6	0,093
SF-12: MCS-12	25.5 ± 1.1	25.4 ± 1.0	0,546
SF-12: PCS-12	45.7 ± 10.1	42.1 ± 10.1	0,174
PSQI	7.6 ± 0.8	8.1 ± 0.9	0,041
ISI	8.3 ± 3.7	11.2 ± 4.4	0,009
IPAQ-SF	20.4 ± 9.3	17.3 ± 9.2	0,18
NIS-LL	8.2 ± 4.2	9.5 ± 6.2	0,337
TCNS	9.7 ± 4.0	10.9 ± 3.5	0,189
MoCA (балл)	28.5 ± 1.6	26.5 ± 2.2	0
СЦК (балл)	48.6 ± 9.9	40.3 ± 11.7	0,006
Тест слежения (сек)	78.2 ± 27.5	119.1 ± 56.2	0,002
шкала Мюнстенберга	20.8 ± 5.0	19.184 ± 6.2	0,276

3.2 Клинические характеристики пациентов в группах стандартной и расширенной терапии

Пациенты в группе СТ и РТ существенно не отличались по интенсивности болевого синдрома, уровню физической активности, тяжести инсомнии, эмоциональным расстройствам, нарушению качества жизни при первичном опросе. Некоторые различия между группами были зафиксированы при когнитивном тестировании: в группе РС несколько лучшие показатели отмечались по тесту символично-цифрового кодирования ($p=0.05$). По остальным тестам когнитивного тестирования значимых различий между группами обнаружено не было. Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Клиническая характеристика пациентов в группах СТ и РТ

-	Стандартная терапия	Расширенная терапия	p-value (между группами)
NTSS-9	13.3 ± 4.1	12.9 ± 5.8	0.692
NIS-LL	9.3 ± 5.9	8.8 ± 5.2	0.690
TCNS	11.1 ± 3.1	9.8 ± 4.4	0.117
IPAQ-SF	18.4 ± 10.0	20.7 ± 10.8	0.320
SF-12: MCS-12	34.2 ± 6.9	34.6 ± 7.6	0.842
SF-12: PCS-12	43.7 ± 11.6	44.2 ± 8.9	0.820
Шкала Спилбергера (PT)	29.7 ± 7.3	30.0 ± 9.1	0.864
Шкала Спилбергера (JT)	48.2 ± 7.9	49.6 ± 8.7	0.452
Шкала Бэка	14.3 ± 7.6	14.4 ± 7.9	0.981
PSQI	6.8 ± 3.3	6.0 ± 3.2	0.288
ISI	10.7 ± 5.8	10.8 ± 5.8	0.945

Продолжение Таблицы 4

MoCA (балл)	26.8 ± 2.4	27.5 ± 1.9	0.175
СЦК (балл)	40.3 ± 11.4	45.4 ± 11.3	0.050
Тест слежения (сек)	112.8 ± 61.7	98.3 ± 37.2	0.215
тест Мюнстенберга (балл)	18.4 ± 7.1	20.8 ± 3.4	0.068

3.3 Результаты лечения в отношении боли и качества жизни в группах стандартной и расширенной терапии

В обеих группах на фоне лечения отмечалось снижение баллов по шкале NTSS-9 (отражающую выраженность полиневропатического синдрома: а именно частоты и интенсивности боли, жжения, покалывания, судорог, аллодинии и статической гипералгезии) через 3 и 6 месяцев по сравнению с данными первичного осмотра, но в группе РТ данное снижение было достоверно больше (через 3 месяца: $p=0.085$, через 6 месяцев: $p<0,001$). Результаты отражены в Таблице 8 и Рисунке 4.

Таблица 8 - Изменение показателей выраженности полиневропатического синдрома за период наблюдения, $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)

-		Значения показателя в группах		-
		Стандартная терапия	Расширенная терапия	
Шкала	Период опроса			
NTSS-9	Перв.опрос	13.35 ± 4.13	12.90 ± 5.76	0.692
	Через 3 месяца	10.88 ± 3.74	8.11 ± 5.64	0.011
	Через 6 месяцев	13.13 ± 5.09	4.23 ± 2.80	<0.001

Продолжение Таблицы 8

NTSS-9	p-value	p-1 = 0.003 p-2 = 0.841 p-3 = 0.007	p-1 = 0,001 p-2 < 0,001 p-3 < 0,001	-
Примечания 1 p-1-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 3 месяца" 2 p-2-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 6 месяцев" 3 p-3-value - при сравнении значений показателей "Через 3 месяца" и "Через 6 месяцев" 4 p-value* - при сравнении значений показателей между группами				

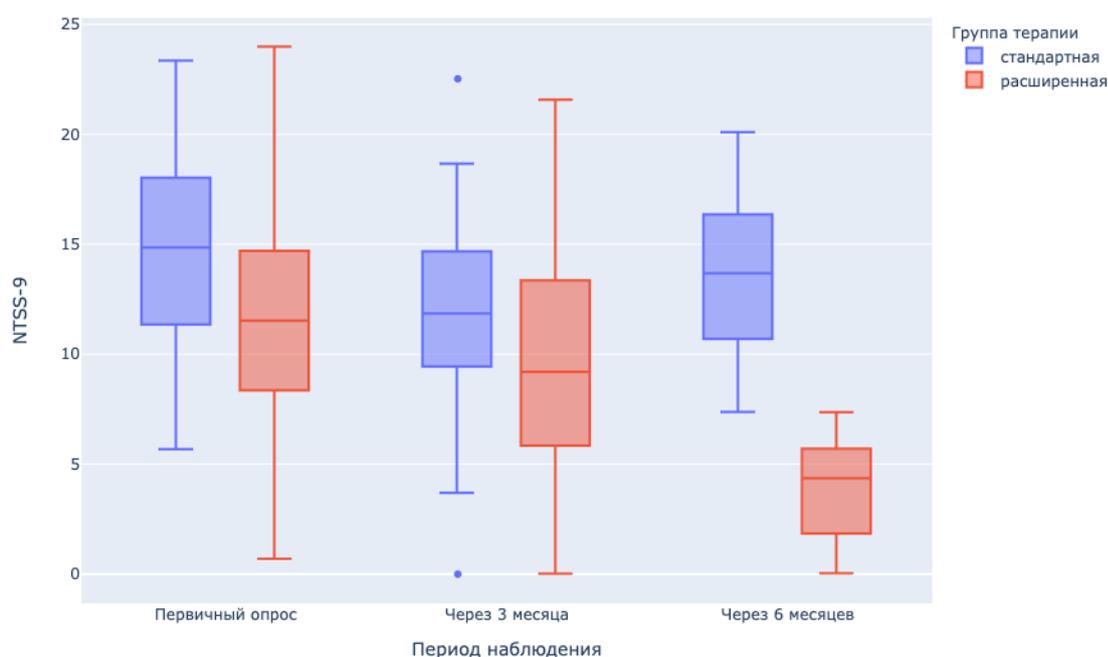


Рисунок 4 - Выраженность полиневропатического синдрома за период наблюдения в группах СТ и РТ

В обеих группах проведена оценка качества жизни при помощи опросника SF-12 с выделением физического и ментального компонентов. Выявлена положительная динамика в баллах по физическому компоненту здоровья в обеих группах, однако в группе РТ данная динамика через 3 и 6 месяцев была достоверно больше в сравнении с группой СТ ($p < 0,001$).

При оценке ментального компонента здоровья достоверно значимые улучшения через 3 и 6 месяцев наблюдались в обеих группах (для группы СТ: через 3 месяца $p < 0,001$, через 6 месяцев $p = 0.018$; для группы РТ: через 3 месяца $p < 0,001$, через 6 месяцев $p < 0,001$). Однако степень данного улучшения через 6

месяцев было достоверно больше в группе РТ ($p < 0,001$). Данные представлены в Таблице 9 и на Рисунках 5 и 6.

Таблица 9 - Психический и физический компонент качества жизни по опроснику SF-12 за период наблюдения, $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)

-		Значения показателя в группах		-
Шкала	Период опроса	Стандартная терапия	Расширенная терапия	p-value*
SF-12: PCS	Перв. опрос	43.72 \pm 11.63	44.25 \pm 8.92	0.820
	Через 3 месяца	32.72 \pm 10.05	44.55 \pm 8.02	<0.001
	Через 6 месяцев	35.93 \pm 3.57	49.00 \pm 8.26	<0.001
	p-value	p-1 < 0.000 p-2 < 0.000 p-3 = 0.017	p-1 = 0.812 p-2 = 0.035 p-3 = 0.025	-
SF-12: MCS	Перв. опрос	34.23 \pm 6.86	34.56 \pm 7.60	0.842
	Через 3 месяца	40.56 \pm 5.19	40.31 \pm 9.07	0.881
	Через 6 месяцев	38.45 \pm 4.89	47.56 \pm 7.38	<0.001
	p-value	p-1 < 0.001 p-2 = 0.009 p-3 = 0.063	p-1 = 0.006 p-2 < 0.000 p-3 < 0.001	-
Примечания				
1 p-1-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 3 месяца"				
2 p-2-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 6 месяцев"				
3 p-3-value - при сравнении значений показателей "Через 3 месяца" и "Через 6 месяцев"				
4 p-value* - при сравнении значений показателей между группами				

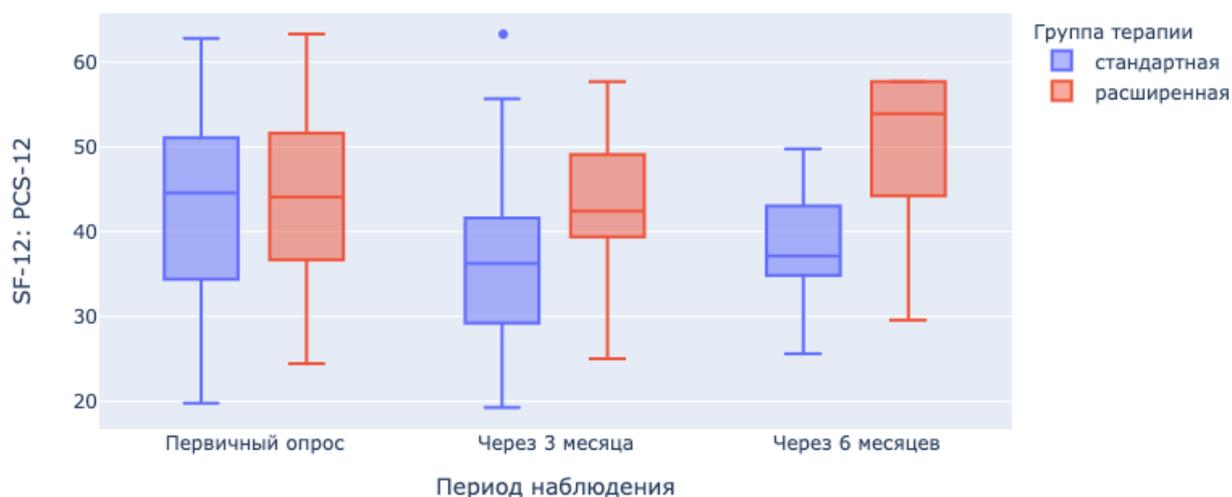


Рисунок 5 - Физический компонент качества жизни по шкале SF-12 при первичном опросе и в период наблюдения

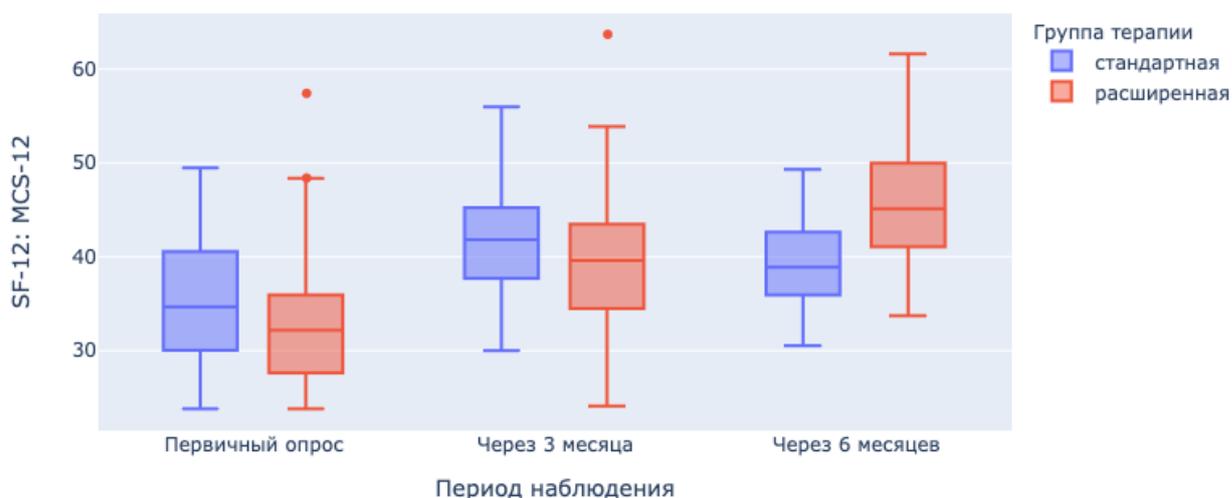


Рисунок 6 - Ментальный компонент качества жизни по шкале SF-12 при первичном опросе и в период наблюдения

3.4 Результаты лечения в отношении физической активности, тревоги и депрессии в группах стандартной и расширенной терапии

У пациентов как в группе СТ, так и в группе РТ было отмечено увеличение физической активности через 3 и 6 месяцев по шкале IPAQ-SF, что представлено в Таблице 10 и на Рисунке 7.

Таблица 10 - Физическая активность по опроснику IPAQ-SF за период наблюдения, $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)

		Значения показателя в группах		
Шкала	Период опроса	Стандартная терапия	Расширенная терапия	p-value*
IPAQ-SF	Перв. опрос	18.37 \pm 9.97	20.69 \pm 10.84	0.320
	Через 3 месяца	19.93 \pm 11.14	20.13 \pm 7.77	0.926
	Через 6 месяцев	20.29 \pm 12.05	23.67 \pm 6.30	0.123
	p-value	p-1 = 0.437 p-2 = 0.489 p-3 = 0.834	p-1 = 0.931 p-2 = 0.039 p-3 = 0.037	-
Примечания 1 p-1-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 3 месяца" 2 p-2-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 6 месяцев" 3 p-3-value - при сравнении значений показателей "Через 3 месяца" и "Через 6 месяцев" 4 p-value* - при сравнении значений показателей между группами				

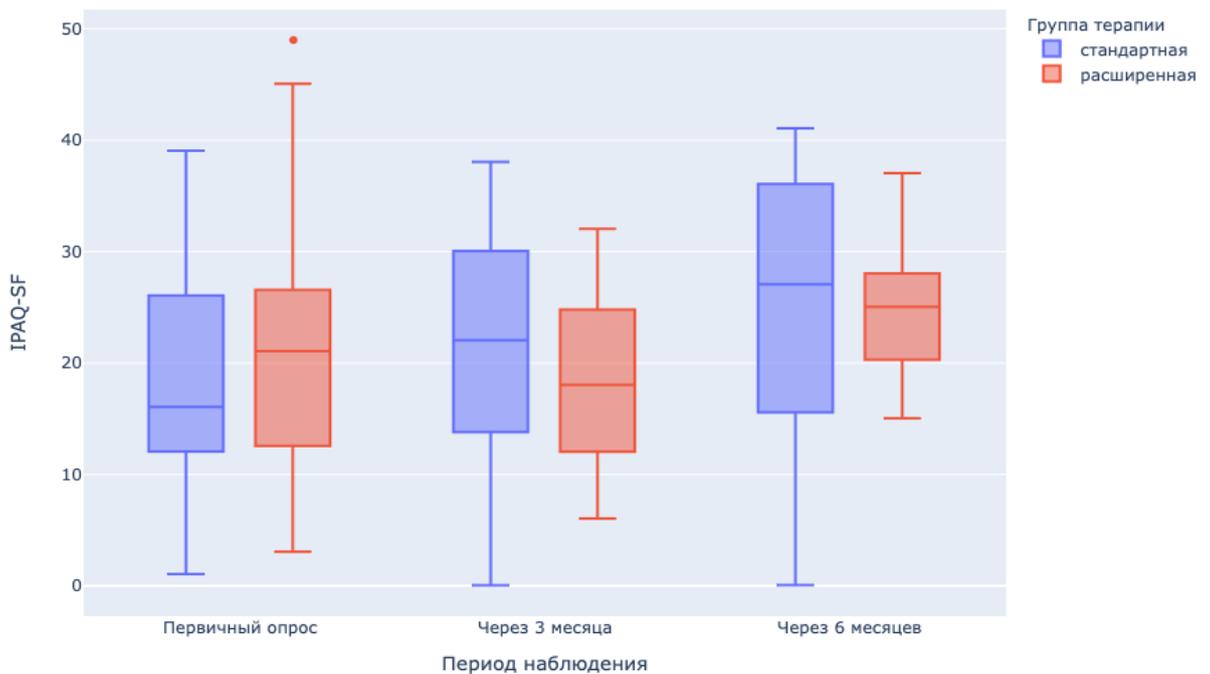


Рисунок 7 - Физическая активность по опроснику IPAQ-SF за период наблюдения

Наличие гиподинамии у исследуемых пациентов определялось на основе возраста и количества набранных баллов по шкале физической активности IPAQ-SF. В группе пациентов с РТ распространенность гиподинамии через 3 месяца снизилась статистически незначимо ($p=0,628$), но через 6 месяцев наблюдалось выраженное статистически значимое снижение количества пациентов с гиподинамией ($p=0,013$). В группе СТ отмечалось незначимое снижение распространенности гиподинамии через 3 месяца терапии ($p=0,235$), с последующим большим снижением через 6 месяцев, также незначительным ($p=0,149$). Распределение пациентов с гиподинамией и без в группах СТ и РТ в динамике отражены на Рисунке 8.

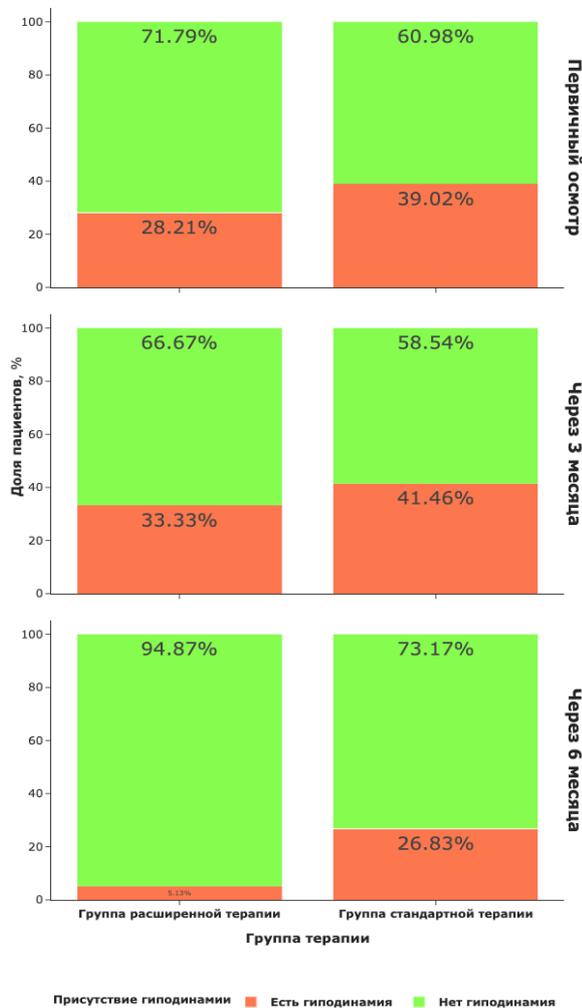


Рисунок 8 - Доля пациентов с гиподинамией и без гиподинамии в группах РТ и СТ за период наблюдения

При анализе групп пациентов по выраженности эмоциональных нарушений при первичном осмотре и через 3 и 6 месяцев отмечалось: снижение балла по шкале реактивной тревожности Спилбергера в обеих группах, при этом данное снижение в группе расширенной терапии было более статистически значимо; при оценке личностной тревожности по шкале Спилбергера в группе СТ не отмечалось положительной динамики, в тоже время в группе РТ личностная тревожность снизилась 49.64 ± 8.66 до 41.69 ± 9.26 через 3 месяца и до 31.49 ± 10.28 , что было статистически достоверно ($p < 0,001$ через 3 и 6 месяцев); по шкале депрессии Бэка также отмечалась положительная динамика лишь в группе РС, в то время как в группе СТ, наоборот, наблюдалось ухудшение симптомов депрессии. Данные оценки эмоционального состояния пациентов в динамике по группам РТ и СТ представлены в Таблице 11, Рисунках 9, 10 и 11.

Таблица 11 - Тревога и депрессия по данным шкала Спилбергера и Бэка в группах СТ и РТ в период наблюдения

-		Значения показателя в группах		-
Шкала	Период опроса	Стандартная терапия	Расширенная терапия	p-value*
Спилбергера РТ	Перв. опрос	29.68 ± 7.32	30.00 ± 9.08	0.864
	Через 3 месяца	27.10 ± 5.94	22.82 ± 8.92	0.013
	Через 6 месяцев	28.49 ± 5.46	18.23 ± 9.18	<0.001
	p-value	p-1 = 0.067 p-2 = 0.374 p-3 = 0.354	p-1 < 0.000 p-2 < 0.000 p-3 = 0.020	-
Спилбергера ЛТ	Перв. опрос	48.24 ± 7.89	49.64 ± 8.66	0.452
	Через 3 месяца	48.15 ± 5.78	40.31 ± 11.28	<0.001
	Через 6 месяцев	49.61 ± 6.53	31.90 ± 9.92	<0.001
	p-value	p-1 = 0.655 p-2 = 0.691 p-3 = 0.244	p-1 < 0.001 p-2 < 0.001 p-3 < 0.001	-

Продолжение Таблицы 11

Шкала Бэка	Перв. опрос	14.32 ± 7.64	14.36 ± 7.91	0.981
	Через 3 месяца	13.29 ± 6.15	10.54 ± 6.24	0.050
	Через 6 месяцев	20.93 ± 10.83	10.31 ± 6.66	<0.001
	p-value	p-1 = 0.400 p-2 = 0.002 p-3 = 0.002	p-1 = 0.007 p-2 = 0.007 p-3 = 0.837	-
Примечания 1 p-1-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 3 месяца" 2 p-2-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 6 месяцев" 3 p-3-value - при сравнении значений показателей "Через 3 месяца" и "Через 6 месяцев" 4 p-value* - при сравнении значений показателей между группами				

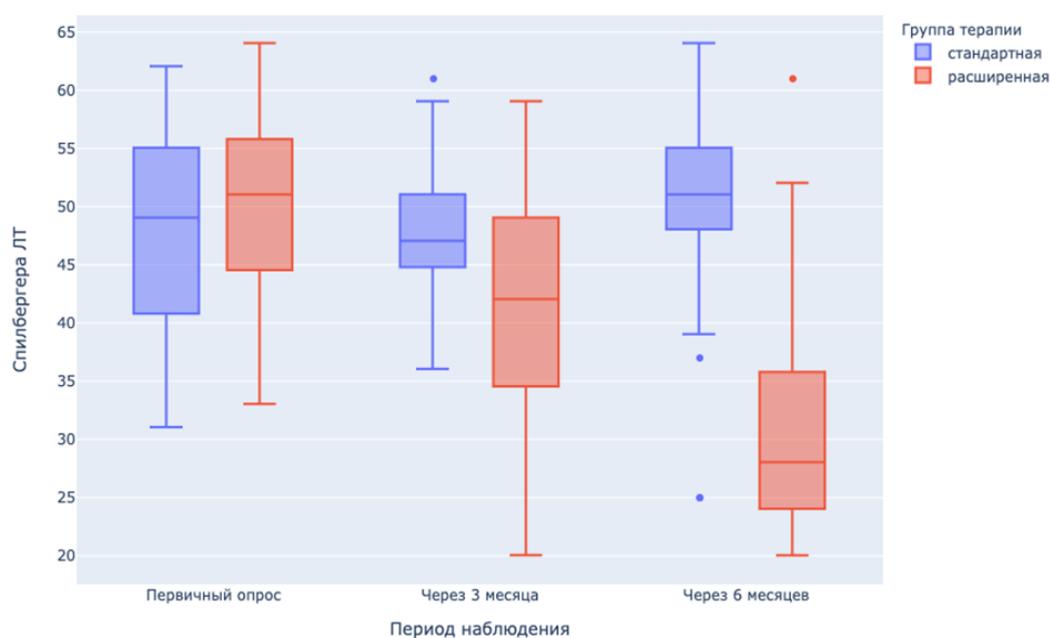


Рисунок 9 - Показатели личностей тревожности по шкале Спилбергера в период наблюдения в группах СТ и РТ

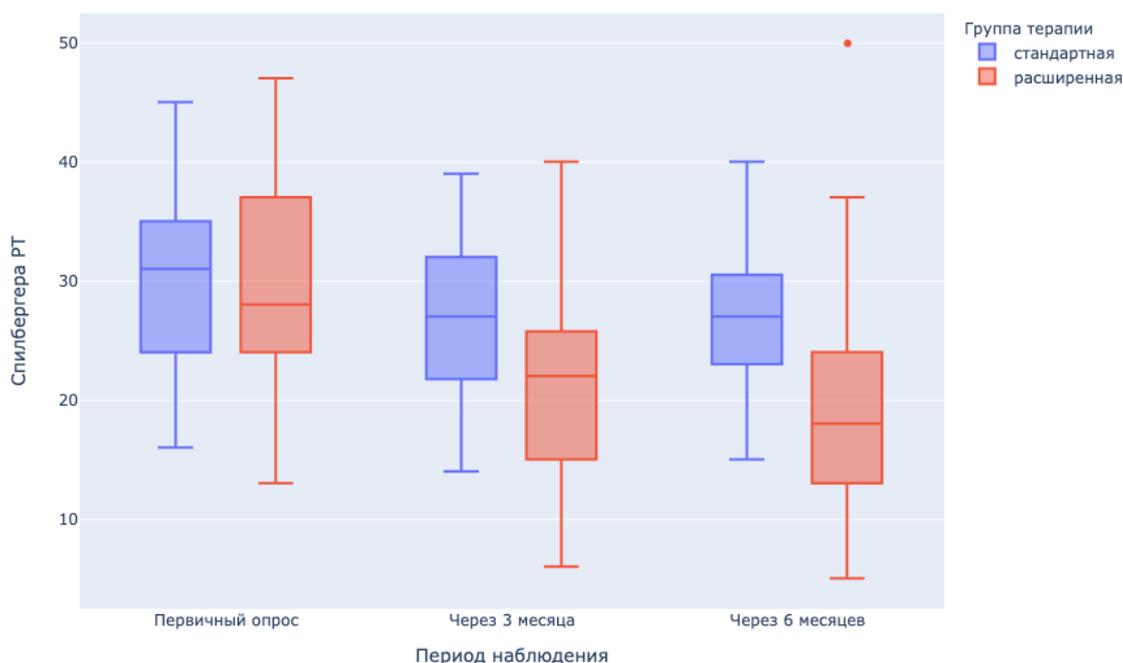


Рисунок 10 - Показатели реактивной тревожности по шкале Спилбергера в период наблюдения в группах СТ и РТ

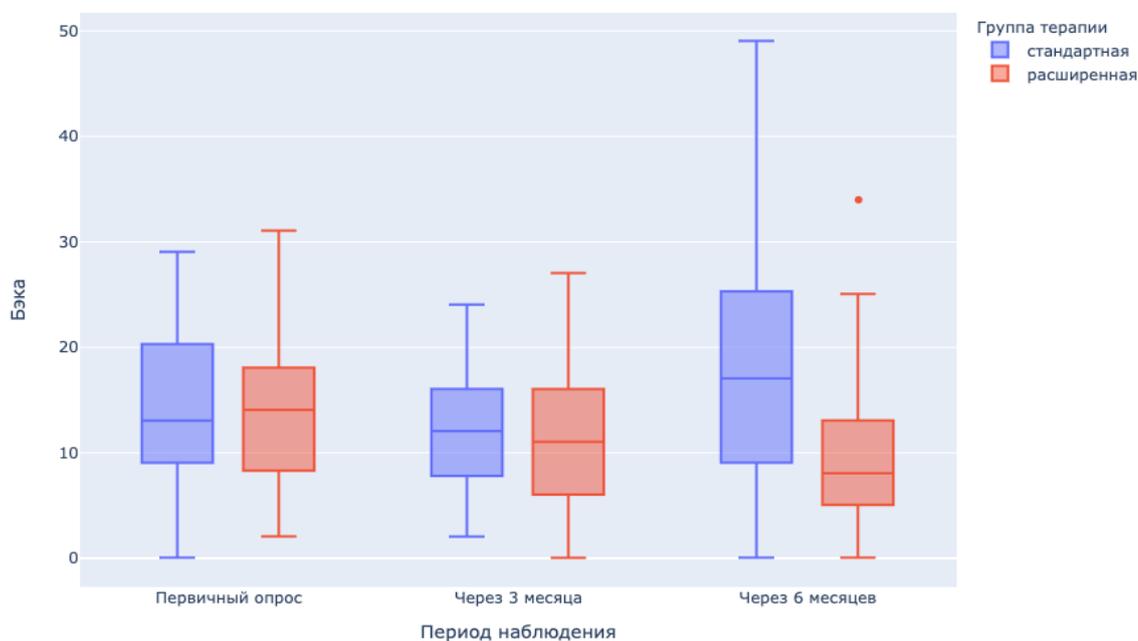


Рисунок 11 - Показатели уровня депрессии по шкале депрессии Бэка в период наблюдения в группах СТ и РТ

При сравнении двух групп пациентов по уровням личностной тревожности, разделенных на категории низкой, умеренной и высокой, статистически значимые различия при первичном опросе не были выявлены (p -value = 0,625). При этом, методом множественной проверки гипотез было выявлено, что в группе РТ

достоверно снизилось число пациентов с высоким уровнем личностной тревожности через 3 месяца ($\alpha=0,05/3=0,017$, $\min(p\text{-value}) = 0,003$) и 6 месяцев ($\alpha=0,05/3=0,017$, $\min(p\text{-value}) = 0,0001$) в сравнении с группой СТ. Процент пациентов с низким уровнем личностной тревожности также увеличился: при первичном опросе все пациенты в группе РТ имели умеренную или высокую личностную тревожность, через 3 месяца 15,38% пациентов предъявляли низкий уровень тревоги, а через 6 месяцев их число выросло до 58,97% (Рисунок 12).

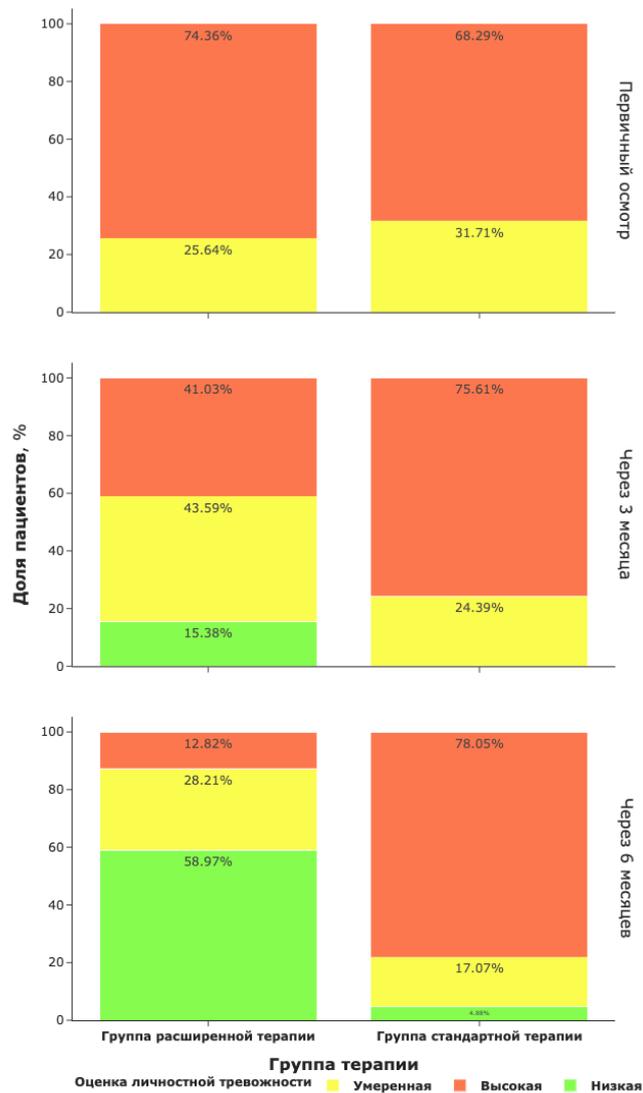


Рисунок 12 - Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести личностной тревоги по шкале тревоги Спилбергера при первичном визите, через 3 и 6 месяцев

При сравнении двух групп пациентов по уровням реактивной тревожности, разделенных на категории низкой, умеренной и высокой, методом множественной проверки гипотез, статистически значимые различия при первичном опросе не были выявлены ($\alpha=0.05/3=0.017$; $\min(p\text{-value}) = 0.155$). В группе РТ достоверно возросло число пациентов с низким уровнем реактивной тревожности через 3 месяца ($\alpha=0.05/3=0.017$, $\min(p\text{-value}) = 0.015$) и 6 месяцев ($\alpha=0.05/3=0.017$, $\min(p\text{-value}) = 0.0004$) в сравнении с группой СТ. Распределение по уровням реактивной тревожности в динамике представлено на Рисунке 13.

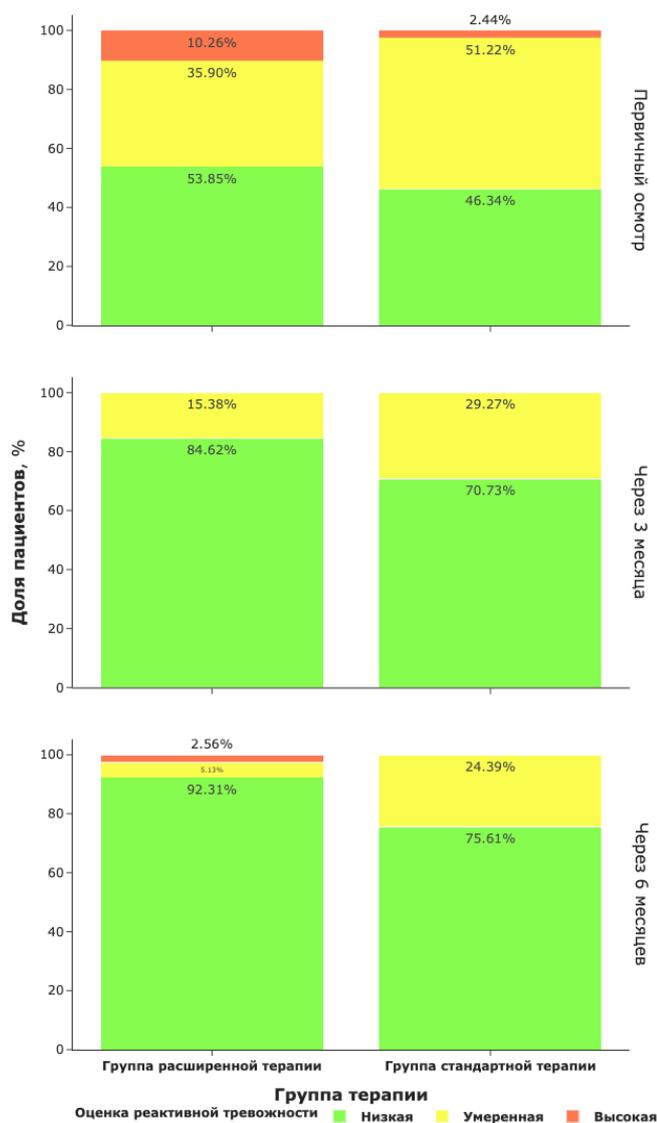


Рисунок 13 - Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести реактивной тревоги по шкале тревоги Спилбергера при первичном визите, через 3 и 6 месяцев

При анализе групп СТ и РТ в отношении распределения депрессивных расстройств, включая категории легкой, умеренной, выраженной, тяжелой депрессии и отсутствие депрессии, методом множественной проверки гипотез статистически значимые различия при начальном опросе не были обнаружены ($\alpha=0.05/10=0.005$, $\min(p\text{-value}) = 0,428$) (Рисунок 14).

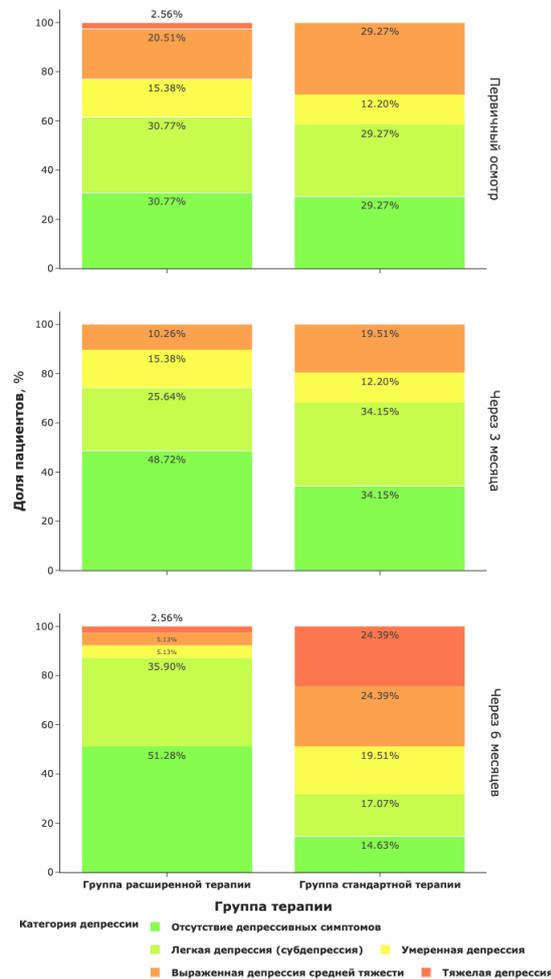


Рисунок 14 - Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести депрессивных расстройств по шкале депрессии Бека при первичном визите, через 3 и 6 месяцев

Через 3 месяца в группе РТ отмечалось значимое снижения уровня депрессивных расстройств ($\alpha=0.05/10=0.005$, $\min(p\text{-value}) = 0,0036$): процент пациентов с выраженными депрессивными расстройствами снизился с 20,51% при первичном визите до 7,69%, а число пациентов без депрессии возросло до 43,59%

(при исходном - 30,77%). Через 6 месяцев данная динамика в группе РТ сохранилась, число людей без депрессии достигло 56,41% ($\alpha=0.05/10=0.005$, $\min(p\text{-value}) = 0,0012$). Интересно отметить, что в группе СТ через 6 месяцев после первичного анкетирования число пациентов с депрессией средней степени тяжести и высоким уровнем депрессивных расстройств, наоборот, возросло.

3.5 Результаты лечения в отношении тяжести инсомнии и качества сна в группах стандартной и расширенной терапии

По шкале тяжести инсомнии ISI в группе РТ наблюдалось более значительное, статистически значимое улучшение сна при сравнении первичного опроса и анкетирования через 6 месяцев. По шкале качества сна PSQI в обеих группах наблюдалось схожее снижение показателей, однако только в группе расширенной терапии снижение было статистически значимо. Описанные данные представлены в Таблице 12 и на Рисунке 15.

Таблица 12 - Изменение показателей качества сна при первичном опросе, через 3 и 6 месяцев, $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение)

		Значения показателя в группах		p-value (между группами)
		Стандартная терапия	Расширенная терапия	
ISI	Первичный опрос	10.73 \pm 5.77	10.82 \pm 5.79	0.945
	Через 3 месяца	6.98 \pm 3.23	8.03 \pm 4.49	0.231
	Через 6 месяцев	12.85 \pm 9.42	4.87 \pm 3.59	<0.001
	p-value	p_1 = 0.001 p_2 = 0.306 p_3 = 0.003	p_1 = 0.009 p_2 < 0.000 p_3 = 0.003	-

Продолжение Таблицы 12

PSQI	Первичный опрос	6.81 ± 3.32	6.03 ± 3.21	0.288
	Через 3 месяца	4.79 ± 4.19	4.60 ± 3.34	0.819
	Через 6 месяцев	6.36 ± 6.22	2.78 ± 2.66	<0.001
	p-value	p-1 = 0.010 p-2 = 0.291 p-3 = 0.085	p-1 = 0.013 p-2 < 0.001 p-3 = 0.004	-
Примечания 1 p-1-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 3 месяца" 2 p-2-value - при сравнении значений показателей "Первичного опроса" и "Через 6 месяцев" 3 p-3-value - при сравнении значений показателей "Через 3 месяца" и "Через 6 месяцев" 4 p-value* - при сравнении значений показателей между группами				

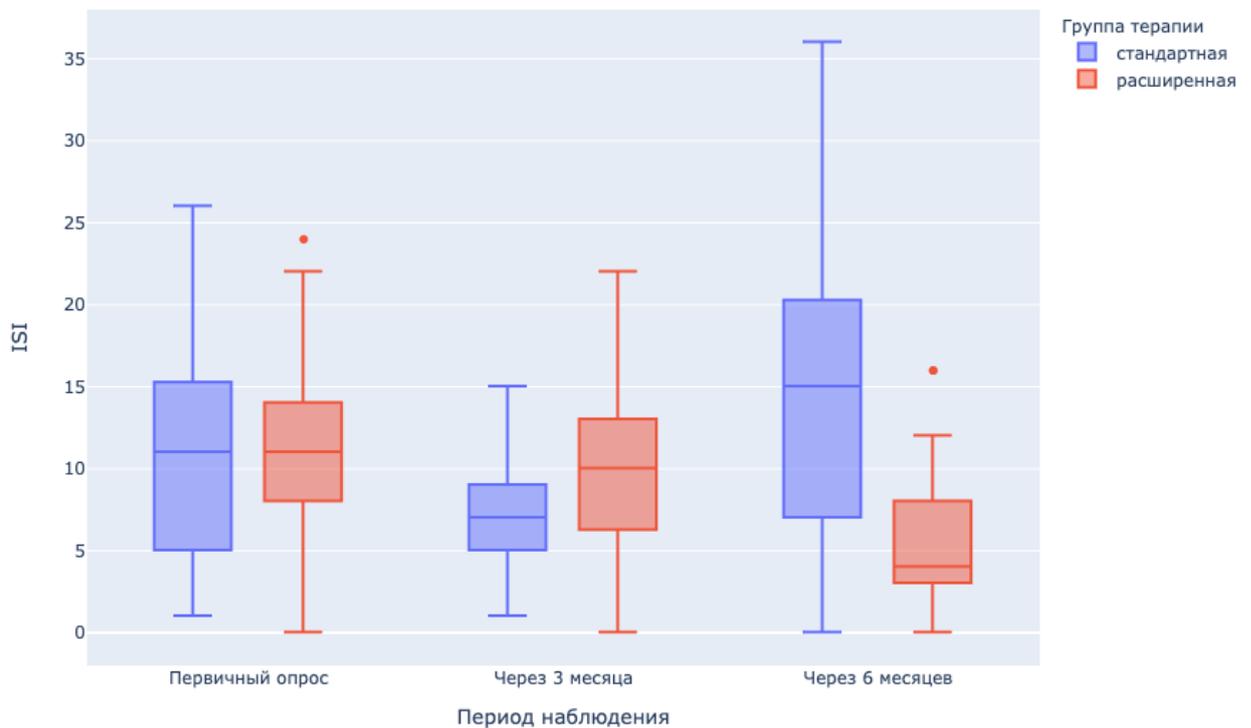


Рисунок 15 - Степень тяжести инсомнии по опроснику ISI в период наблюдения в группах СТ и РТ

При анализе двух групп пациентов по структуре тяжести инсомнии (ISI), при разделении на категории с легкими, умеренными и выраженными нарушениями, а также группы пациентов с нормальным сном, методом множественной проверки

гипотез не было обнаружено статистически значимых различий во время первичного опроса ($\alpha=0,05/9 = 0,0056$; $\min p\text{-value}=0,02$).

При рассмотрении тяжести инсомнии в динамике (ISI) лишь в группе РТ наблюдалась статистически значимая нормализация сна ($\alpha=0,05/9 = 0,0056$; $\min(p\text{-value}) = 0,0001$), которая проявлялась увеличением количества пациентов с нормальным сном. При этом в группе СТ число пациентов с умеренной и выраженной инсомнией через 6 месяцев осталось практически неизменным в сравнении с первым опросом ($\alpha = 0,05/9 = 0,0056$; $\min(p\text{-value}) = 0,0328$), что отражено на Рисунке 16.

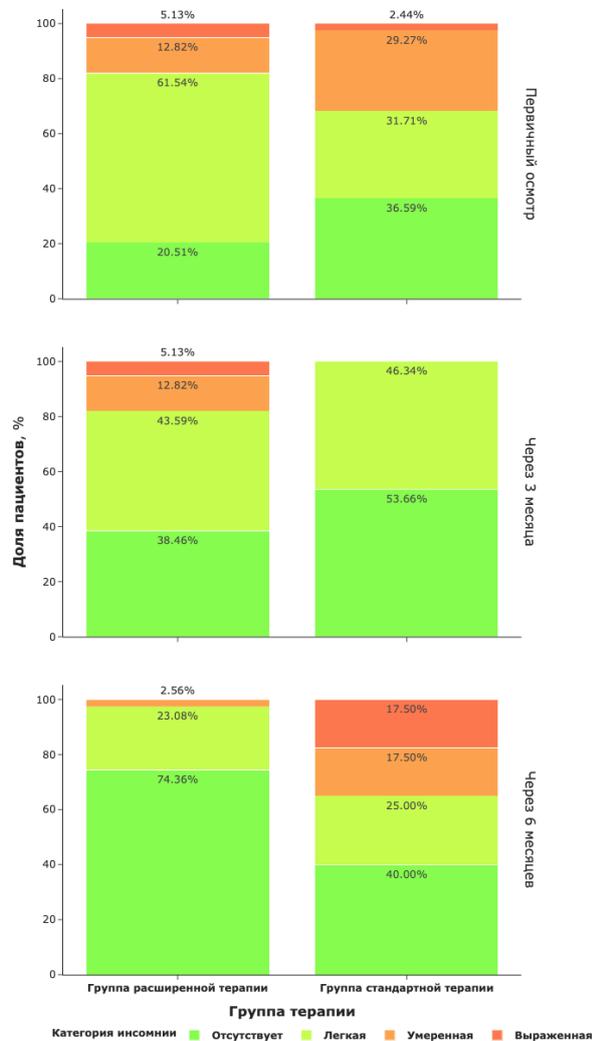


Рисунок 16 - Распределение пациентов по степени тяжести инсомнии (ISI) при первичном опросе и в период наблюдения в группах СТ и РТ

При первичной оценке качества сна плохое качество сна (PSQI >5 баллов) зафиксировано у 63,4% (26/41) пациентов в группе СТ и у 53,8% (21/39) пациентов в группе РТ. Таким образом, статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p=0,496$).

Сравнение результатов лечения по PSQI показало, что в группе СТ было статистически значимое изменение качества сна после 3 месяцев терапии ($p<0,01$), однако не отмечалось существенных изменений в период до 6 месяцев ($p=0,781$). В группе РТ наблюдалось статистически значимое улучшение сна как через 3 месяца терапии ($p = 0,002$), так и в период до 6 месяцев ($p<0,001$). Данные отражены в Таблице 10.

Пациенты с PSQI >5 баллов (плохое качество сна) преобладали в обеих группах при первичном опросе (Рисунок 17).

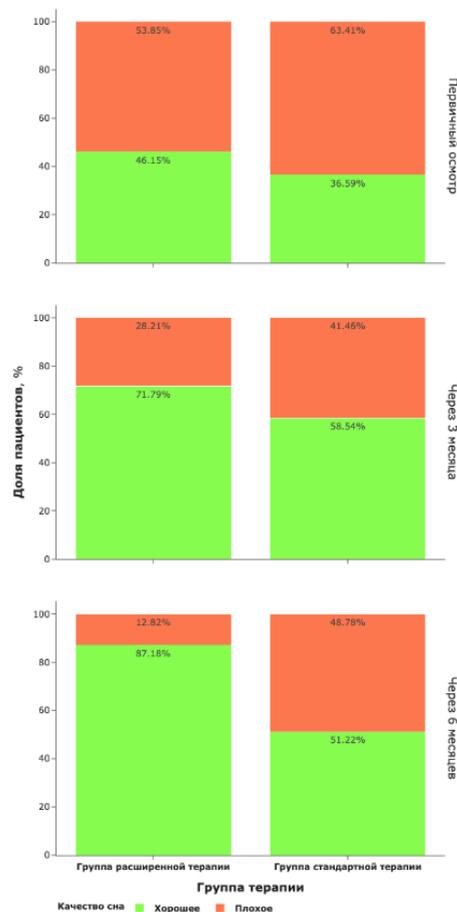


Рисунок 17 - Распределение пациентов по нарушению качества сна (PSQI) при первичном опросе и в период наблюдения в группах СТ и РТ

Кроме того, в обеих группах пациентов наблюдалось повышение частоты нормального сна через 3 месяца после первичного анкетирования ($p < 0,001$). В группе пациентов с РТ наблюдалось дополнительное улучшение при сравнении периода между 3 месяцами и 6 месяцами ($p = 0,09$), когда за тот же период в группе пациентов с СТ качество сна вернулось к изначальным показателям. Динамика распределения пациентов по нарушениям качества сна в группах СТ и РТ период наблюдения представлена на Рисунке 17.

3.6 Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 57 лет, при первичном опросе предъявляла жалобы на ощущение жжения в стопах, усиливающееся вечером и ночью, онемение в ногах до уровня середины голени, частые ночные болезненные судороги в ногах, редкие эпизоды несистемного головокружения при вертикализации.

В шестилетнем возрасте у пациентки был диагностирован СД 1-го типа. В течение последних 15 лет контроль уровня глюкозы крови осуществляется с использованием инсулиновой помпы, что включает непрерывное подкожное введение ультракороткодействующего аналога инсулина. При подобранной схеме сахароснижающей терапии, уровень гликированного гемоглобина поддерживался в пределах 6,5-7,5%. Значимыми были эпизоды тяжелой гипогликемии (до 1,8 ммоль/л), возникающие у пациентки 1-2 раза в месяц, и легкие гипогликемии, которые возникали 2-3 раза в неделю, особенно после физической активности.

Около десяти лет назад у пациентки впервые возникло онемение в пальцах стоп, которое со временем распространилось на стопы и голени. Семь лет назад пациентка начала ощущать неприятные ощущения в стопах, напоминающие "покалывание" и "мурашки", которые со временем перешли в жжение. Изначально боли беспокоили в основном вечером и сопровождались болезненными судорогами в икроножных мышцах. Однако за последние четыре года невропатические жалобы стали беспокоить пациентку постоянно. Ей неоднократно проводились курсы метаболической и витаминной терапии, которые приносили краткосрочное

облегчение. На момент первичного осмотра пациентка также принимала Габапентин по 300 мг три раза в день в течение четырёх месяцев, но это не привело снижению интенсивности болевого синдрома.

На момент осмотра в Клинике нервных болезней пациентка оценивала интенсивность своей боли в 6-7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При медицинском осмотре было отмечено наличие избыточной массы тела, ИМТ составил 25,9 кг/м². Также было проведено тестирование по шкале тревоги Спилбергера-Ханина, где уровень реактивной тревожности составил 22 балла (низкая), а личностной - 48 баллов (высокая). По шкале депрессии Бэка значимых отклонений не выявлено, результат составил 6 баллов. Кроме того, у пациентки обнаружено нарушение качества сна: оценка по PSQI показала 9 баллов. При первичном опросе пациентка получила 10 баллов по опроснику IPAQ-SF.

В неврологическом статусе отсутствовали патологии черепно-мозговых нервов, парезы и нарушения координации. В ходе обследования выявлены следующие изменения: сниженные коленные рефлексы, отсутствие ахилловых рефлексов с обеих сторон; гипестезия нижних конечностей начиная с середины голени, анестезия пальцев ног; ослабление вибрационной чувствительности с медиальных лодыжек до 3 баллов, с уровня коленных суставов - 5-6 баллов; положительная проба Ромберга. Когнитивное тестирование шкале MoCA показало максимальный результат в 30 баллов из 30 возможных. При ортостатической пробе выявлен положительный результат: снижение систолического АД с 135 мм рт.ст. до 110 мм рт. ст. снижение диастолического АД с 85 мм рт.ст до 70 мм рт.ст

В результатах общего анализа крови отклонений от нормы не обнаружено. Однако биохимический анализ крови показал значительное повышение уровня креатинина, достигающего 168 мкмоль/л при норме 44-97 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, метод СКД-ЕPI) составила 29 мл/мин/1.73 м². В общем анализе мочи зафиксировано повышение уровня общего белка до 0,293 г/л. Индикатор соотношения альбумин/креатинин равен 43,97 мг/ммоль, что значительно выше нормы (<3). Уровень гликированного гемоглобина составил 6,5%, что находится в пределах допустимых значений (<7,5%).

При проведении ЭМНГ выявлено симметричное аксональное повреждение моторных и сенсорных нервных волокон нервов нижних конечностей. В ходе КСТ, проведенного в зоне иннервации малоберцового нерва с обеих сторон, было отмечено понижение порогов болевой и температурной чувствительности, а также наличие признаков температурной дизестезии. Это свидетельствует о поражении тонких мало- и немиелинизированных нервных волокон. Проба Вальсальвы подтвердила результаты ортостатической пробы и зафиксировала кардиоваскулярную форму автономной невропатии.

На основании анамнеза, клинической картины, данных инструментальных и лабораторных методов исследования установлен клинический диагноз: Сахарный диабет 1-го типа. Дистальная симметричная преимущественно сенсорная диабетическая полиневропатия. Автономная кардиоваскулярная невропатия. Невропатический болевой синдром.

Во время нахождения в эндокринологическом стационаре пациентка получила комплексное лечение СД, которое, в первую очередь, было направлено на стабилизацию уровня глюкозы крови. Также ей была предложена обучающая программа, включающая диетические рекомендации и инструкции по уходу за стопами.

В контексте неврологического лечения пациентке было предложено изменить фармакотерапию для управления невропатической боли: Габапентин был отменен с заменой на максимально безопасную дозу Прегабалина, составляющую 150 мг один раз в день, с учетом повышенного уровня креатинина (168 мкмоль/л) и СКФ (СКД-EP1 - 29 мл/мин/1.73 м²), зафиксированных в биохимическом анализе крови. Также была подчеркнута важность использования компрессионного трикотажа как эффективного средства для профилактики ортостатических реакций.

Учитывая изначально ограниченные возможности медикаментозной терапии, особое внимание было уделено образовательной программе. С пациенткой были проведены четыре очных сессии, которые включали следующее: разработка 15-минутного индивидуального комплекса физических упражнений, предназначенного для самостоятельного выполнения в амбулаторных условиях, а

также элементы когнитивно-поведенческой терапии для стабилизации эмоционального состояния и улучшения качества сна. Давались советы по увеличению объема общей физической активности, в частности, рекомендовалось постепенно вводить в расписание умеренные физические нагрузки от 100 до 300 минут в неделю, выбирая виды деятельности, которые нравятся пациентке (например, ходьба, плавание, езда на велосипеде). В комплекс гимнастики входили упражнения на релаксацию, растяжку, укрепление мышц нижних конечностей и поддержание баланса. В рамках программы давались указания по гигиене сна, включая ограничение времени пребывания в постели, соблюдение распорядка дня, исключение дневного сна и формирование ритуала перед сном. Пациентка также была обучена методам релаксации, включая технику мышечной релаксации по Джекобсону и технику двухминутного контроля дыхания.

После выхода из стационара пациентка вернулась к своей профессиональной деятельности, регулярно занималась лечебной гимнастикой, следовала рекомендациям по физической активности, использовала техники релаксации и придерживалась правил гигиены сна. В результате комплексного лечения, через три месяца осмотр показал уменьшение невропатической боли в стопах до 2-3 баллов по шкале ВАШ. Также наблюдалось снижение уровня гиподинамии у пациентки (увеличение балла по шкале IPAQ-SF до 15). Кроме того, было зафиксировано улучшение эмоционального состояния: по опроснику Спилбергера-Ханина - 11 баллов по шкале реактивной тревожности (низкая), 31 балл по шкале личностной тревожности (умеренная). Показатели шкалы депрессии Бека остались неизменными - 6 баллов (норма). Индекс качества сна PSQI снизился с 9 до 5 баллов, что все еще указывает на нарушение качества сна, но уже с положительной динамикой.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что комплексная терапия болевой формой ДПН эффективно снижает интенсивность невропатической боли, нормализует сон, улучшает эмоциональное состояние и повышает уровень физической активности пациентов. Расширенный мультимодальный подход приносит значительные положительные результаты даже у пациентов с

ограничениями для приема лекарственной терапии, что указывает на целесообразность ее широкого использования в клинической практике при болевой форме диабетической полиневропатии [33].

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкая распространенность СД и его осложнений требует обеспечения надлежащего качества лечения данных пациентов. БДПН, являясь одним из наиболее инвалидизирующих осложнений, нуждается в тщательном обследовании со стороны врачей-специалистов, направленном, в первую очередь, на основное заболевание (СД), а также на коморбидные патологии. Расстройства сна, низкая физическая активность, эмоциональные нарушения часто не выявляются и не корректируются, что является барьером для эффективного лечения БДПН. Особенности инсомнии, эмоциональных расстройств и двигательной активности у пациентов с болевой диабетической полиневропатией остаются недостаточно изученными. Кроме того, вопрос формирования невропатической боли лишь в 30% случаев ДПН остается открытым в мировом научном сообществе, что требует дальнейшего исследования, анализа потенциальных факторов риска и оценки влияния сопутствующих состояний на развитие болевого синдрома.

Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии занимает 6-9 недель и доказала свою эффективность. Однако в настоящее время в системе здравоохранения не хватает специалистов для её активного применения, что подчеркивает необходимость дополнительного обучения методике и ее адаптации к клинической деятельности практикующих врачей [28]. Комплексный подход, объединяющий классические методы лечения, кинезиотерапию и образовательные программы, оказывается более эффективным в снижении интенсивности боли, нормализации сна, улучшении качества жизни и эмоционального состояния пациентов с болевой формой диабетической полиневропатии по сравнению с использованием исключительно стандартных методик.

В данном исследовании проведено изучение эффективности персонализированной кинезиотерапии и образовательной программы при инсомнии (с использованием методик из КПТ) у пациентов с болевой формой ДПН, с оценкой боли, связанным с ней эмоциональным состоянием пациентов, уровнем физической активности, качеством сна. В исследовании приняли участие 80

пациентов с установленной БДПН, средний возраст составил 51 год (27 мужчин и 53 женщины). Все пациенты получали стационарное лечение 7-14 дней, в течение которого проводилась коррекция гипергликемии, фармакотерапия боли при необходимости. В группе стандартной терапии проводилось однократное индивидуальное занятие с рекомендациями по улучшению физической активности, а в группе расширенной терапии — 3-4 индивидуальных занятий с формированием персонального комплекса упражнений для ежедневного выполнения. У пациентов с коморбидной инсомнией в группе стандартной терапии проводили однократную образовательную сессию по гигиене сна, а в группе расширенной терапии — несколько дополнительных сессий с образовательной программой по коррекции инсомнии.

В рамках данного исследования было проведено подробное фенотипирование группы пациентов с БДПН с учетом широкого спектра сопутствующих заболеваний. Характеристики течения СД (тип, длительность, уровень контроля глюкозы, уровень гликированного гемоглобина) не показали корреляции с интенсивностью болевого синдрома при сахарном диабете, что также подтверждается результатами аналогичных исследований [160]. Доминирование женщин в когорте (66,2%, или 53 из 80) тоже согласуется с результатами обширного международного многоцентрового перекрестного исследования [193].

Анализ антропометрических данных не выявил зависимость интенсивности болевого синдрома от ИМТ, взаимосвязь имела лишь с объективными данными неврологического статуса. В тоже время была обнаружена некоторая корреляция с показателями липидного спектра. В клинических исследованиях, изучающих связь между дислипидемией и ДПН, наблюдаются противоречивые результаты [75]. В то же время существуют убедительные доказательства того, что у грызунов, питающихся высокожировой диетой, приводящей к инсулинорезистентности и дислипидемии, развивался невропатический болевой синдром, при этом не фиксировалась выраженная гипергликемия [78, 195]. Одним из обсуждаемых механизмов развития невропатии, связанной с дислипидемией, является

нарушение функции митохондрий и аксонального транспорта в сенсорных нейронах [167].

В данном исследовании демонстрируется связь между нарушениями сна и интенсивностью болевого синдрома у пациентов с ДПН. Основной жалобой пациентов были частые ночные пробуждения, обусловленные как самими болями, так и необходимостью контроля за уровнем глюкозы. Эти проблемы со сном влияли на его качество, что в свою очередь, приводило к усилению болевого синдрома и катастрофизации восприятия своих жалоб пациентами. Наши результаты полностью соответствуют данным последних международных исследований [41]. В исследовании Harrison L. и соавторов обозначили усиленное восприятие боли как значительным фактором влияния инсомнии на интенсивность болевого синдрома [109]. Кроме того, последние исследования доказывают, что трудности со сном служат более точным предиктором возникновения болевого синдрома, чем наоборот [99]. В центре данного двустороннего взаимодействия ключевую роль играют нейротрансмиттеры, включая мелатонин, кортизол, норадреналин и дофамин. Они задействованы в управлении циркадными ритмами человека и регулировании восприятия боли [34].

В настоящее время активно обсуждается влияние когнитивных нарушений на прогрессирование ДПН и возникновение хронической боли. Нейронные системы головного мозга, отвечающие за когнитивные функции и восприятие боли, тесно связаны и оказывают взаимное регулирующее воздействие друг на друга. Наше исследование продемонстрировало ухудшение результатов при тесте Мюнстенберга и тесте символично-цифрового кодирования на фоне усиления невропатического болевого синдрома при ДПН. Интересно отметить, что тест слежения, ошибки в котором обычно свидетельствуют о нарушениях управляющей, не представил сложностей для представленной группы пациентов. Это свидетельствует о преобладании трудностей с концентрацией внимания и скоростью мыслительных процессов у пациентов с БДПН и предполагает возможное вовлечение в процесс медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины и других областей, задействованных в когнитивной и

эмоциональной регуляции боли [172]. Следует подчеркнуть, что новейшие исследования демонстрируют, что когнитивные нарушения имеют более тесную связь с продолжительностью болевого синдрома, чем с его интенсивностью. Сохранение болевого синдрома по прошествии каждых 2-х лет было связано с ростом вероятности возникновения когнитивных нарушений у пожилых пациентов на 21% [65].

Присутствие болевого синдрома у пациентов приводит к снижению их функциональной активности и уменьшению социальных связей, что негативно сказывается на качестве жизни и может способствовать появлению тревожных и депрессивных нарушений. Нами была выявлена связь между интенсивностью болевого синдрома и высокими уровнями тревоги и депрессии среди пациентов с БДПН, что поддерживает данную гипотезу. Кес D. и соавторы также обнаружили более высокую распространенность симптомов депрессии и тревоги при болевой форме ДПН по сравнению с ее безболевым вариантом [124]. Связь между депрессией и болью вероятно обусловлена общими нейробиологическими механизмами и системами нейромедиаторов, где важную роль играют норадреналин и серотонин. К тому же, в настоящее время интенсивно исследуется роль нейроглии в развитии этой коморбидности [134].

Самое обширное на данный момент исследование, выполненное международной группой ученых, показало сходные результаты. Используя метод машинного обучения с данными 1230 пациентов, ученые разработали модель, которая точно предсказывает развитие БДПН на основе идентифицированных факторов риска. К таким факторам отнесли депрессию, тревожность, высокий ИМТ, низкое качество жизни, молодой возраст и недостаточный контроль уровня глюкозы крови [62]. Анализ связи выявленных факторов риска с объективными данными, такими как неврологический статус или результаты ЭНМГ не проводился.

Следует также подчеркнуть, что многие из вышеупомянутых сочетанных заболеваний у пациентов с СД тесно связаны друг с другом. Например, большинство пациентов с депрессией или тревогой сталкиваются с проблемами со

сном. [79, 100]. В свою очередь, хроническая инсомния может способствовать снижению когнитивных функций [151]. Кроме того, депрессивное расстройство может усиливать риск развития когнитивных нарушений посредством нейровоспаления и атрофии головного мозга [171]. Таким образом, пациент с БДПН оказывается в “замкнутом круге”, из которого возможен выход лишь при тщательном сборе жалоб и анамнеза, уделяя внимание коморбидным состояниям и обеспечивая своевременное лечение не только основного заболевания, но и всех сопутствующих патологий.

Исследование показало, что кинезиотерапия является эффективной в рамках комплексного лечения ДПН. В ходе периода наблюдения было зафиксировано значимое уменьшение симптомов полиневропатии и интенсивности невропатической боли в группе, проходившей кинезиотерапию, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдалась положительная динамика в отношении эмоциональных расстройств, таких как депрессия и тревога, а также в снижении гиподинамии. Полученные результаты согласуются с выводами международных исследований, которые подчеркивают, что именно комплексный мультимодальный подход способствует поддержанию положительных результатов в лечении болевых синдромов на протяжении длительного времени [106, 173]. Также стоит отметить, что исследования экономической эффективности комплексных программ лечения хронической боли выявили значительное снижение затрат на здравоохранение после проведения терапии по сравнению с периодом до [175].

Многочисленные фундаментальные исследования подтверждают положительное воздействие физических упражнений на процессы регенерации периферических нервов. Это влияние в основном осуществляется через воздействие нейротрофинов. Например, исследование на мышах показало, что повышение уровня нейротрофического фактора мозга в спинномозговых ганглиях наблюдалось у животных, которые регулярно использовали беговое колесо в течение 3–7 дней [200].

Физическая активность занимает ключевое место в лечении СД и его осложнений. Установлено, что регулярные упражнения повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают управление уровнем глюкозы крови, благоприятно влияют на липидный профиль и общее состояние сердечно-сосудистой системы. Именно эти факторы в совокупности способствуют снижению риска развития СД 2-го типа и его осложнений [202]. Специально подобранные физические упражнения в сочетании с диетой могут способствовать восстановлению функций тонких нервных волокон у пациентов с ДПН [178].

В ряде исследований было доказано, что подходящие программы физических упражнений эффективны в терапии невропатического болевого синдрома [185, 205]. Это может быть обусловлено выделением эндорфинов и улучшением микроциркуляции в мышцах конечностей во время аэробных упражнений [205]. Подавление провоспалительных реакций, вызванное физической нагрузкой, вместе с восстановлением синтеза оксида азота (NO) и экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), а также модуляция потенциал-зависимых кальциевых каналов, предположительно способствуют восстановлению периферических нервов и уменьшению болевых ощущений [135]. Однако следует учитывать ряд ограничений при рассмотрении влияния физических упражнений на невропатическую боль [133].

После 10 недель аэробных и силовых упражнений у пациентов с БДПН не только отмечалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ, но также наблюдалось увеличение разветвления внутриэпидермальных нервных волокон в исследованиях биопсии кожи [127]. В дополнение, высокоинтенсивные интервальные тренировки показали большую эффективность в снижении боли и повышении толерантности к глюкозе у женщин с СД и ПНП по сравнению с умеренными аэробными тренировками [108]. При БДПН аэробные и силовые упражнения, проводимые три раза в неделю по 60 минут в течение 12 недель, в сочетании с приемом витамина D, показали более выраженную эффективность комбинированного лечения в снижении

интенсивности боли, покалывания и онемения в стопах по сравнению с группой, которая принимала только витамин D [148].

Тем не менее, 12-недельный курс разнообразных физических упражнений не повлиял на результаты электронейромиографического исследования моторных и сенсорных нервных волокон нижних конечностей [182]. Согласно результатам другого исследования, 8-недельный курс интенсивных комбинированных аэробных и силовых упражнений оказался безопасным для малоподвижных пациентов с СД 2-го типа и способствовал уменьшению интенсивности боли скелетно-мышечного происхождения, однако не оказал влияния на невропатическую симптоматику [84].

Согласно результатам обширного обзора литературы, в котором проанализировано 41 исследование, кинезиотерапия, проводимая более четырех недель, эффективна в лечении ДПН и таких ее симптомов, как нарушение походки, утрата равновесия и невропатическая боль [114]. Однако в рамках всех описанных исследований не рассматривалась роль эмоциональных нарушений в комплексном лечении пациентов с БДПН.

Полученные результаты показали высокую частоту встречаемости тревожных расстройств (100%) и депрессивных расстройств (70%) среди пациентов с БДПН, что находит подтверждение в данных других исследователей [166]. Распространенность тревоги и депрессии повышена не только у пациентов с невропатической болью, но и среди всех пациентов с СД [166]. Кроме того, установлено, что у пациентов с эмоциональными расстройствами процессы передачи болевых сигналов через ноцицептивную систему модифицированы в результате нарушений механизмов центральной сенситизации [101]. Это свидетельствует о двусторонней связи между данными патологиями [184]. Важность коррекции эмоциональных нарушений подчеркивается в практических руководствах ААН по лечению пациентов с БДПН [159].

Результаты проведенного исследования, указывающие на улучшение эмоционального состояния пациентов, совпадают с выводами других исследователей. В них отмечается, что кинезиотерапия положительно влияет на

психологическое состояние пациентов, снижая уровни депрессии и тревоги, а также уменьшая проявления катастрофизации и «болевого поведения» [10, 11]. Механизм данного взаимодействия остается неизвестным. Индивидуальный подход и внимание к пациенту со стороны врача могут играть значимую роль. Следовательно, образовательные программы для пациентов с ДПН являются важной составляющей лечения совместно с кинезиотерапией и психологическими методиками, включая когнитивно-поведенческую терапию.

Тревога, депрессия и сниженная мобильность пациентов ассоциированы с большей склонностью к инсомнии у пациентов с хроническими болевыми синдромами [194]. Хроническая инсомния, по результатам проведенного нами исследования встречалась у 71,2% пациентов с БДПН, что соответствует данным, опубликованным другими исследователями [98]. В одном из исследований было выявлено, что нарушения сна присутствуют у 68% пациентов, страдающих невропатической болью разнообразного происхождения [131]. Чаще всего, у пациентов с БДПН хроническая инсомния была связана с ночными пробуждениями, вызванными невропатическими болями и необходимостью проверки уровня глюкозы крови. Эти нарушения ухудшали качество сна, что в свою очередь усиливало болевые ощущения, в том числе через катастрофизацию своих симптомов [35, 41].

Значимая взаимосвязь между невропатической болью и нарушениями сна у пациентов с БДПН может иметь дополнительные причины. У лиц с СД влияние инсомнии может быть связано с изменениями в процессах метаболизма глюкозы и регулировании массы тела. Исследования показывают, что недостаточная продолжительность сна менее 5 часов в сутки и низкое качество сна связаны с возникновением СД 2 типа [59]. Кроме того, хроническая инсомния и синдром обструктивного апноэ сна также могут привести к развитию СД 2 типа [201].

Усиление ощущения жжения, судорог, болей в вечернее/ночное время суток у большинства пациентов с БДПН является дополнительным показателем невропатического характера болевого синдрома. Существует ряд гипотез, объясняющих это явление. Наиболее многообещающей, на данный момент,

является гипотеза зависимости выделения опиоидов, например, бета-эндорфина от циркадных ритмов, что приводит к флюктуации степени чувствительности ноцицептивной системы в течение суток [72, 119]. Другая теория базируются на чрезмерной восприимчивости к смене температуры окружающей среды, атмосферного давления и влажности воздуха у пациентов ДПН на фоне относительного отсутствия движения в конечностях в положении лежа [104].

В систематическом обзоре, анализирующем исследования, изучающие механизмы связи между сном и интенсивностью боли, подчеркивается важность эмоциональных нарушений [28, 199]. Отрицательное воздействие нарушений сна на уровень боли и качество жизни частично обусловлено психосоциальными факторами (повышение уровня тревоги, депрессии, развитие катастрофизации мыслей), что подтверждает необходимость использования психологических методов для коррекции эмоциональной составляющей и снижения боли [28, 43, 73].

Мультимодальная терапия, включающая комбинацию традиционных методов лечения (адьювантные анальгетики, контроль уровня глюкозы в крови), образовательной программы и техник когнитивно-поведенческой терапии, способствовала снижению тяжести нарушений сна у пациентов с болевой формой ДПН. Расширенная программа показала заметные преимущества по сравнению со стандартной программой, основанной на базовых рекомендациях по соблюдению гигиены сна. Обсуждение различных методов управления стрессом, поддержание приверженности к лечению и своевременная корректировка поведения стали возможны только благодаря серии последовательных сессий. Такой комплексный подход к лечению обеспечил улучшенный контроль над невропатической болью у пациентов с СД.

Применение в нашем исследовании углубленной обучающей программы по управлению сном демонстрирует существенную эффективность, что соответствует результатам других исследований, подтверждающих, что комбинированный подход, включающий поведенческие стратегии, контроль стимулов, методики ограничения сна и релаксационные техники, оказывается более результативным, чем базовая гигиена сна [28, 90, 115].

Использование разнообразных персонализированных поведенческих методов не только приводит к более продолжительному эффекту терапии, но и снижает вероятность рецидивов инсомнии [28, 29, 110]. Аналогичные выводы были сформулированы в другом исследовании, где анализировали эффективность однокомпонентных и комплексных поведенческих терапий хронической инсомнии с последующей оценкой через 3 месяца и 1 год. В группах, где применялись методы контроля стимулов и ограничения сна, были зарегистрированы положительные изменения в состоянии участников, однако в группе, использовавшей комплексную терапию, наблюдалось более выраженное снижение частоты рецидивов [93].

Эффективность КПТ в лечении инсомнии была подтверждена в ходе крупного мета-анализа и систематического обзора [192, 196]. В свете отрицательных побочных эффектов медикаментозного лечения и риска лекарственных взаимодействий наличие убедительных доказательств эффективности КПТ делает ее наиболее предпочтительным вариантом терапии первой линии для лечения инсомнии и хронической боли [39]. В то же время индивидуальный подход не только способствует долгосрочности результатов, но и уменьшает вероятность рецидивов [110].

Демонстрируемая в проведенном исследовании высокая эффективность комплексной терапии в сравнении с однократными инструкциями по гигиене сна соответствует как международному опыту [90] в области коррекции инсомнии, так и практике Клиники нервных болезней [9, 11].

Проведенное исследование продемонстрировало, что интеграция персонализированной кинезиотерапии в совокупности с элементами КПТ инсомнии в комплексное лечение БДПН значительно снижает интенсивность невропатической боли, повышает качество жизни, уменьшает степень инсомнии и снижает уровень эмоциональных нарушений. Комплексный подход, сочетающий кинезиотерапию и образовательную программу, ориентированную на контроль болевых ощущений и коррекцию нарушений сна, способствовал нормализации сна у пациентов с БДПН. Это, в свою очередь, привело к снижению интенсивности невропатической боли и увеличению функциональной активности у пациентов.

Расширенная программа показала значительное преимущество по сравнению со стандартным подходом, который включает лишь краткие рекомендации по гигиене сна и повышению уровня физической активности.

Проведение полноценных занятий с использованием техник КПТ и курс кинезиотерапии с инструктором ЛФК, на данный момент, не являются широко распространенными методами коррекции БДПН в реальной клинической практике. Это связано с нехваткой специалистов, имеющих опыт работы в КПТ болевых синдромов, нарушений сна и эмоциональных расстройств [28]. Методика, предложенная в нашем исследовании относительно малозатратна, состоит из 3-4 сеансов и включает в себя конкретные техники, что делает возможной ее внедрение к более широкому применению.

ВЫВОДЫ

1. Интенсивность невропатической боли при диабетической полиневропатии ассоциируется с диабетической ретинопатией, но не имеет прямой взаимосвязи с гликемией, длительностью сахарного диабета, индексом массы тела и показателями липидного обмена. Тяжесть диабетической полиневропатии ассоциируется с нарушением липидного обмена.

2. Большинство пациентов с болевой диабетической полиневропатией имеют тревожные расстройства (100%), депрессивные расстройства (70%) и нарушения сна (71,2%), увеличение выраженности которых повышает интенсивность болевого синдрома и восприятие невропатической боли. Снижение когнитивных функций отмечается у части (20%) пациентов и приводит к повышению субъективной оценки боли.

3. Расширенная терапия с использованием кинезиотерапии, образовательных программ, когнитивно-поведенческой терапии достоверно эффективнее, чем стандартная терапия, в отношении снижения интенсивности невропатического болевого синдрома (в 2,9 раза по NTSS-9), нормализации физических и ментальных аспектов качества жизни пациентов при диабетической полиневропатии (на 9,9% и 27,4 % соответственно по SF-12).

4. Расширенная терапия достоверно чаще, чем стандартная терапия, снижает число пациентов с гиподинамией (IPAQ-SF), уменьшает уровень тревожности (шкала тревоги Спилбергера) и депрессии (шкала депрессии Бэка).

5. Расширенная терапия улучшает состояние пациентов по шкале качества сна (PSQI) и тяжести инсомнии (ISI) не только в краткосрочной перспективе, но в отличие от стандартной терапии, сохраняет положительный эффект и через 6 месяцев терапии.

6. Наиболее эффективной тактикой коррекции болевой формы диабетической полиневропатии является персонализированный мультимодальный подход, основанный на образовательной программе, когнитивно-поведенческой терапии и кинезиотерапии, позволяющий получить долгосрочные клинические

результаты в снижении болевого синдрома, инсомнии, эмоциональных нарушений и повысить качество жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с болевой диабетической полиневропатией требуют комплексного обследования с оценкой коморбидной патологии. В рамках диагностики и ведения пациентов с болевой диабетической полиневропатией целесообразно уделять особое внимание эмоциональным расстройствам, когнитивному снижению, нарушениям сна. Это обусловлено значимым влиянием данных заболеваний на формирование невропатической боли при диабетической полиневропатии и дает дополнительные возможности для ее коррекции.

2. Пациенты с болевой диабетической полиневропатией в большинстве случаев самостоятельно не сообщают о низкой физической активности, нарушениях сна, что предполагает активный расспрос со стороны врача-клинициста, направленный на выявление гиподинамии и инсомнии, которые являются дополнительными факторами хронизации болевого синдрома.

3. Включение комбинации методов коррекции инсомнии, таких как, соблюдение гигиены сна, контроль стимула и ограничение сна, обучение основам сна и методам релаксации, является важной составляющей комплексной терапии пациентов с болевой диабетической полиневропатией.

4. Информирование об эффективности и безопасности кинезиотерапии, предоставление персонализированных рекомендаций и подбор упражнений под контролем специалиста способствуют повышению уровня физической активности, снижению катастрофизации при хронической боли, а также поддержанию соблюдения терапевтического курса на протяжении длительного времени у пациентов с болевой диабетической полиневропатией.

5. Разработанный мультимодальный подход к ведению пациентов с болевой диабетической полиневропатией, включающий образовательную программу, когнитивно-поведенческую терапию и кинезиотерапию, рекомендуется в практической деятельности специалистов для своевременного и оптимального оказания медицинской помощи с целью совершенствования лечебно-профилактических мероприятий.

6. Представленная в работе терапевтическая тактика с назначением методов медикаментозной и немедикаментозной терапии пациентов с болевой диабетической полиневропатией может быть полезна в клинической практике как врачей-неврологов, так и эндокринологов, терапевтов, специалистов других профилей для комплексного лечения заболевания и дополняет подходы стандартной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БДПН - болевая форма диабетической полиневропатии

ДПН - диабетическая полиневропатия

ИМТ - индекс массы тела

КПТ - когнитивно-поведенческая терапия

КСТ - количественное сенсорное тестирование

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПОНП -липопротеиды очень низкой плотности

ПНП - периферическая полиневропатия

РТ - расширенная терапия

СД - сахарный диабет

СИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СТ - стандартная терапия

СЦК - символично-цифровое кодирование

ЦНС - центральная нервная система

ЭНМГ - электронейромиография

ААН - Американская академия неврологии

ААСЕ - Американская ассоциация клинической эндокринологии

IPAQ-SF - Международный опросник по физической активности (International Physical Activity Questionnaire - Short Form)

ISI - индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index)

PSQI- Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index)

NTSS-9 - Шкала общей оценки симптомов невропатии (Neuropathy Total Symptom Score - 9)

NIS-LL - Шкалы невропатических нарушений в ногах (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs)

TCNS - Торонтской шкалы оценки нейропатии (Toronto Clinical Neuropathy Score)

SF-12 - опросник качества жизни

МоСА – монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмеджанова, Л. Т. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению / Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра // Медицинский Совет. — 2022. — Т. 16. — № 23. — С. 86-92.
2. Ахмеджанова, Л. Т. Калейдоскоп полинейропатии: как поставить диагноз. / Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра, А.И. Исайкин // Эффективная фармакотерапия. — 2023. — Т. 19. — № 38.— С. 46-62.
3. Диабетическая автономная нейропатия: современные подходы к диагностике и лечению. / Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра, А.В. Перетечикова, О.А. Солоха [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18. — № 32. — С. 32-38.
4. Диабетическая полиневропатия: современный взгляд на проблему. / Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра, О.А. Солоха, Е.А. Чернышева // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18. — №. 43. — С. 46-62.
5. Трудный пациент с полиневропатией: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ассоциированная с сахарным диабетом 1-го типа. / Л.Т. Ахмеджанова, Е.В. Мандра, Т.А. Янакаева, О.А. Солоха // Медицинский Совет. — 2023. — №. 10. — С. 46-62.
6. Бакулин, И. С. Современные подходы к ведению пациентов с хронической полиневропатией /И.С. Бакулин, М.Н. Захарова // Нервные болезни. –2016. – №3. – С. 48-54.
7. Диабетическая дистальная полинейропатия обзор современных рекомендаций / В.Б. Бреговский, В.Н. Храмин, И.Ю. Демидова, И.А. Строков [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т.9 – №1. – С.60-68
8. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов / Г.Р. Галстян, Е.Г. Старостина, Н.Н. Яхно, И.В. Гурьева [и др.] // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 19. – № 4. – С. 305-327.

9. Головатюк, А.О. Эффективность дистанционных методов когнитивно-поведенческой терапии хронической инсомнии и возможности применения комбинированных подходов. / А.О. Головатюк, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2023. — Т. 123. — №. 5/2. — С. 58-62.

10. Головачева, А. А. Кинезиотерапия при хронической боли в спине и сочетанной головной боли напряжения / А.А. Головачева, В.А. Головачева // Российский неврологический журнал. — 2023. — Т. 28. — № 3. — С. 61-68.

11. Головачева, В. А. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение / В.А. Головачева, А.А. Головачева, В.Л. Голубев // Медицинский Совет. — 2021. — № 10. — С. 164-170.

12. Головачева, В. А. Эффективный комплексный подход к ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в нижней части спины и болями других локализаций / В.А. Головачева, А.А. Головачева // Медицинский Совет. — 2024. — № 3. — С. 108-116.

13. Головачева, В. А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью / В.А. Головачева, В.А. Парфенов, А.А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017. — Т. 9. — № 4. — С. 55-59.

14. Данилов, А.Б. Когнитивно-поведенческая терапия хронической боли/ А.Б. Данилов, Е.А. Корабельникова. - М.: АММ-пресс, 2015. — 328 с. — Текст : непосредственный.

15. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова., А.В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — № 3. — С. 204-221.

16. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 104-112.

17. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, М.Ш., Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 2S. – С. 4-102.

18. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом / О.Е. Зиновьева, Т.М. Остроумова ТМ, М.В. Коняшова, Н.А. Горбачев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2021. — Т.13. — № 5. – С. 116-122.

19. Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией/ П.Р. Камчатнов, К. П. Рудольфович, М.А. Евзельман, Е. М. Адольфович // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 81-84.

20. Камчатнов, П. Р. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете. / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, М.А. Евзельман // Нервно-мышечные заболевания. – 2016. – Т.6. – № 2. – С. 20-26.

21. Камчатнов, П. Р. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, М.А. Евзельман // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4. – № 33. – С. 29-33.

22. Касьянов, С.А. Психологические тесты / С.А. Касьянов. - М. : Эксмо, 2006. – 336 с. - ISBN 978-5-699-03239-6. – Текст : непосредственный.

23. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2022. – с. 183/ Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/286_1 (дата обращения: 17.08.2024). – Текст : электронный.

24. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2020. – с. 187/ Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1 (дата обращения: 17.08.2024). – Текст : электронный.

25. Котов, С.В. Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к лечению и профилактике / Котов С.В, Рудакова И.Г. // Альманах клинической медицины. –

2016. – Т. 44. – № 3. – С. 380-386.

26. Диабетическая асимметричная проксимальная нейропатия/ С.В. Котов, И.Г. Рудакова, Е.В. Исакова, Ю.А. Белова [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 1. – С. 59.

27. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция) /С.В. Котов, И.Г. Рудакова, Е.В. Исакова, Т.В. Волченкова//РМЖ. – 2017. – № 11. – С. 822–830.

28. Ламкова, И.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической болью в спине с оценкой и коррекцией инсомнии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Ламкова Ирина Асламбиевна ; науч. рук. В.А. Парфёнов; ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» – М., 2022. – 122 С.

29. Ламкова, И. А. Инсомния при хронической неспецифической люмбалгии / И.А. Ламкова, В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2021. — Т. 13. — № 5. – С. 62-67.

30. Латышева, Н. В. Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Д.В. Осипова // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 34-42.

31. Ловчев, И. М. Катастрофизация и хроническая боль: современный взгляд на проблему / И.М. Ловчев // Российский Журнал Боли. – 2023. – Т. 21. — № 1. – С. 60-72.

32. Лунева, И.Е. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии / И.Е. Лунева, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т.18. – №10. – С. 28–36.

33. Мандра, Е.В. Мультимодальный подход к лечению болевой формы диабетической нейропатии / Е.В. Мандра, А.Д. Ким // Consilium Medicum. - 2024. - Т. 26. - №11. - С. 759-762.

34. Коморбидные расстройства и факторы риска нейропатической боли при дистальной диабетической полинейропатии. / Е.В. Мандра, В.А. Парфенов, Л.Т. Ахмеджанова, В.В. Фадеев [и др.] // Российский Журнал Боли. — 2024. — Т. 22 — №. 2. — С. 41-48.

35. Интенсивность нейропатической боли и тяжесть инсомнии при диабетической полинейропатии. / Е.В. Мандра, В.А. Парфенов, Л.Т. Ахмеджанова, В.В. Фадеев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2024. — Т. 124 – №. 5/2. — С. 87-92.

36. Кинезиотерапия при болевой форме диабетической полиневропатии. / Е.В. Мандра, В.А. Парфенов, Л.Т. Ахмеджанова, Е.С. Шулакова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2024. — Т. 16 – №. 4. — С. 21-27.

37. Парфенов, В.А. Хроническая боль и её лечение в неврологической практике / В.А. Парфенов, В.А. Головачева. - 2-е изд. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 288 с. - ISBN 978-5-9704-7632-1. – Текст : непосредственный.

38. Парфенов, В.А. Эффективность кинезиотерапии при хронической неспецифической люмбалгии / В.А. Парфенов, И.А. Ламкова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – №3.

39. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии: консенсус экспертов. / М.Г. Полуэктов, Е.С. Акарачкова, Е.В. Довгань, О.В. Котова О.В [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2023. — Т.123 — №. 5/2. — С. 1-9.

40. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М.Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, В.М. Авербух [и др.] // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – No. 2. – С. 41—51.

41. Полуэктов, М.Г. Нарушения сна при острой и хронической боли. / М.Г. Полуэктов, А.О. Головатюк // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2021. — Т.13. — № 3. — С.125–130.

42. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению / А.П. Рачин, М.Н. Шаров, А.А. Аверченкова [и др.] // РМЖ. — 2017. — № 9. С. 625–631.

43. Рачин, А.П. Психотерапия боли / А.П. Рачин, К.А. Якунин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 192 с. - ISBN 978-5-9704-6368-0. – Текст : непосредственный.

44. Полиневропатия при сахарном диабете: теория и практика / Н.А.

Супонева, Н.В. Бэдэнэу, Г.И. Мойсак, П.М. Асадуллаева [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13. – № 1. – С. 96-103.

45. Танащян, М. М. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции / М.М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев // Медицинский совет. – 2017. – № 17. – С. 72-80.

46. Полиневропатия и предиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции / М.М. Танащян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, Д.А. Гришина // Нервные болезни. – 2016. – №2. – С. 24-28.

47. Храмин, В. Н. Дифференциальный диагноз полинейропатий при сахарном диабете / В.Н. Храмин // Медицинский Совет. – 2021. – № 12. – С. 256-265.

48. Храмин, В.Н. Болевая диабетическая полинейропатия: диагностика и лечение с позиций доказательной медицины / В.Н. Храмин, О.С. Давыдов // Российский журнал боли. – 2021. – Т.19. – №4. – С.44-59.

49. Храмин, В.Н. Болевая диабетическая полинейропатия: от клинических рекомендаций к повседневной практике / В.Н. Храмин, И.Ю. Демидова, А.Н. Завьялов // Медицинский Совет. — 2019. — №4. — С. 52-60.

50. Диагностика диабетической полиневропатии в первичном звене здравоохранения / В.Н. Храмин, И.А. Строков, О.С. Давыдов, М.В. Чурюканов // Российский журнал боли. — 2021. — Т.19 — №.2. — С. 47-53.

51. Юсупова, Д.Г. Особенности клинической диагностики эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом / Д.Г. Юсупова, Н.А. Супонева // Эффективная фармакотерапия. –2023. – Т.19. –№3. – С. 36–40.

52. Яхно, Н.Н. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин // Вестник РАМН. – 2012. — №9.

53. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K / С. А. Abbott, R. А. Malik, E. R. E. van Ross, J. Kulkarni [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – № 10. – P. 2220-2224.

54. Pain in dementia / W. Achterberg, S. Lautenbacher, B. Husebo, A. Erdal [et al.] // *Pain Reports*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. e803.

55. The effects of cognitive behavioral therapy for insomnia in people with type 2 diabetes mellitus, pilot RCT part II: diabetes health outcomes / M. M. Alshehri, S. A. Allothman, A. M. Alenazi, J. L. Rucker [et al.] // *BMC endocrine disorders*. – 2020. – Vol. 20. – The effects of cognitive behavioral therapy for insomnia in people with type 2 diabetes mellitus, pilot RCT part II. – № 1. – P. 136.

56. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – 5. Lifestyle Management. – № Suppl 1. – P. S46-S60.

57. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024 / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care*. – 2024. – Vol. 47. – 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care. – № Suppl 1. – P. S231-S243.

58. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark / S. T. Andersen, D. R. Witte, E.-M. Dalsgaard, H. Andersen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years. – № 5. – P. 1068-1075.

59. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis / T. Anothaisintawee, S. Reutrakul, E. Van Cauter, A. Thakkinstian // *Sleep Medicine Reviews*. – 2016. – Vol. 30. – Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development. – P. 11-24.

60. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy / S. Azmi, I. N. Petropoulos, M. Ferdousi, G. Ponirakis [et al.] // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – P. F1000 Faculty Rev-186.

61. Eleven neurology-related proteins measured in serum are positively correlated to the severity of diabetic neuropathy / E. Bäckryd, A. Themistocleous, A. Larsson, T. Gordh [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 17068.

62. Classification of painful or painless diabetic peripheral neuropathy and

identification of the most powerful predictors using machine learning models in large cross-sectional cohorts / G. Baskozos, A. C. Themistocleous, H. L. Hebert, M. M. V. Pascal [et al.] // *BMC medical informatics and decision making*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 144.

63. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy / E. J. Bastyr, K. L. Price, V. Bril, MBBQ Study Group // *Clinical Therapeutics*. – 2005. – Vol. 27. – Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6. – № 8. – P. 1278-1294.

64. Beck, A. T. Beck Depression Inventory–II / A. T. Beck, R. A. Steer, G. Brown // Institution: American Psychological Association. – 2011. – URL: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/t00742-000> (date accessed: 23.08.2024). – Text : electronic.

65. Bell, T. Persistence of pain and cognitive impairment in older adults / T. Bell, C. E. Franz, W. S. Kremen // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2022. – Vol. 70. – № 2. – P. 449-458.

66. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis / C. Berryman, T. R. Stanton, K. Jane Bowering, A. Tabor [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – Evidence for working memory deficits in chronic pain. – № 8. – P. 1181-1196.

67. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update / L. Blonde, G. E. Umpierrez, S. S. Reddy, J. B. McGill [et al.] // *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2022. – Vol. 28. – American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline. – № 10. – P. 923-1049.

68. Association of Depression and Anxiety With the Accumulation of Chronic Conditions / W. V. Bobo, B. R. Grossardt, S. Virani, J. L. St Sauver [et al.] // *JAMA network open*. – 2022. – Vol. 5. – № 5. – P. e229817.

69. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections / A. J. M. Boulton, D.

G. Armstrong, M. J. Hardman, M. Malone, [et al.]. – Arlington (VA) : American Diabetes Association, 2020. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554227/> (date accessed: 21.08.2024). – Text : electronic.

70. Boulton, A. J. M. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy / A. J. M. Boulton, F. A. Gries, J. A. Jervell // *Diabetic Medicine*. – 1998. – Vol. 15. – № 6. – P. 508-514.

71. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy / V. Bril, S. Tomioka, R. A. Buchanan, B. A. Perkins [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2009. – Vol. 26. – № 3. – P. 240-246.

72. Bruguerolle, B. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy / B. Bruguerolle, G. Labrecque // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – Vol. 59. – № 9-10. – P. 883-895.

73. Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function: A Test of Direct and Indirect Pathways / H. J. Burgess, J. W. Burns, A. Buvanendran, R. Gupta [et al.] // *The Clinical Journal of Pain*. – 2019. – Vol. 35. – Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function. – № 7. – P. 569-576.

74. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman [et al.] // *Psychiatry Research*. – 1989. – Vol. 28. – The Pittsburgh Sleep Quality Index. – № 2. – P. 193-213.

75. Calcutt, N. A. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? / N. A. Calcutt // *Pain*. – 2020. – Vol. 161. – Diabetic neuropathy and neuropathic pain. – № Suppl 1. – P. S65-S86.

76. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments / B. C. Callaghan, H. T. Cheng, C. L. Stables, A. L. Smith [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2012. – Vol. 11. – Diabetic neuropathy. – № 6. – P. 521-534.

77. Diabetic neuropathy: what does the future hold? / B. C. Callaghan, G. Gallagher, V. Fridman, E. L. Feldman // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63. – Diabetic neuropathy. – № 5. – P. 891-897.

78. Calvo, M. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain / M. Calvo, J. M. Dawes, D. L. H. Bennett // *The Lancet. Neurology*. – 2012. – Vol. 11. – № 7. – P. 629-642.

79. Carney, C. E. *Insomnia and Anxiety* / C. E. Carney, J. D. Edinger // New York : Springer, 2010. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1434-7> (date accessed: 23.08.2024). – Text : electronic.

80. Association between Sleep Quality and Painless Diabetic Peripheral Neuropathy Assessed by Current Perception Threshold in Type 2 Diabetes Mellitus / D. Choi, B.-Y. Kim, C.-H. Jung, C.-H. Kim [et al.] // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2021. – Vol. 45. – № 3. – P. 358-367.

81. Clarke, K. Treatment of chronic insomnia in adults / K. Clarke, N. Orlov, C. Soong // *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*. – 2024. – Vol. 70. – № 3. – P. 176-178.

82. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management / D. J. Clauw, M. N. Essex, V. Pitman, K. D. Jones // *Postgraduate Medicine*. – 2019. – Vol. 131. – Reframing chronic pain as a disease, not a symptom. – № 3. – P. 185-198.

83. Cohen, S. P. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances / S. P. Cohen, L. Vase, W. M. Hooten // *Lancet (London, England)*. – 2021. – Vol. 397. – Chronic pain. – № 10289. – P. 2082-2097.

84. Effect of different exercise training intensities on musculoskeletal and neuropathic pain in inactive individuals with type 2 diabetes - Preliminary randomised controlled trial / E. R. Cox, T. Gajanand, N. W. Burton, J. S. Coombes [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 164. – P. 108168.

85. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity / C. L. Craig, A. L. Marshall, M. Sjöström, A. E. Bauman [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2003. – Vol. 35. – International physical activity questionnaire. – № 8. – P. 1381-1395.

86. Dale, R. Multimodal Treatment of Chronic Pain / R. Dale, B. Stacey // *The Medical Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 100. – № 1. – P. 55-64.

87. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities / C. D'Amato, R. Morganti, C. Greco, F. Di Gennaro [et al.] // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2016. – Vol. 13. – № 6. – P. 418-428.

88. Neuropathy / Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, V. Bril, A. Breiner, B. A. Perkins [et al.] // *Canadian Journal of Diabetes*. – 2018. – Vol. 42 Suppl 1. – P. S217-S221.

89. Dopheide, J. A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy / J. A. Dopheide // *The American Journal of Managed Care*. – 2020. – Vol. 26. – Insomnia overview. – № 4 Suppl. – P. S76-S84.

90. Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education / C. L. Drake, D. A. Kalmbach, J. T. Arnedt, P. Cheng [et al.] // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42. – Treating chronic insomnia in postmenopausal women. – № 2. – P. zsy217.

91. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity / P. J. Dyck, J. W. Albers, H. Andersen, J. C. Arezzo [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2011. – Vol. 27. – Diabetic polyneuropathies. – № 7. – P. 620-628.

92. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort / P. J. Dyck, J. L. Davies, W. J. Litchy, P. C. O'Brien // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49. – № 1. – P. 229-239.

93. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment / J. D. Edinger, J. T. Arnedt, S. M. Bertisch, C. E. Carney [et al.] // *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 17. – Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults. – № 2. – P. 263-298.

94. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments / M. A. Elafros, H. Andersen, D. L. Bennett, M. G.

Savelieff [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2022. – Vol. 21. – Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy. – № 10. – P. 922-936.

95. Facts & figures. – URL: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/> (date accessed: 21.08.2024). – Text : electronic.

96. Diabetic neuropathy / E. L. Feldman, B. C. Callaghan, R. Pop-Busui, D. W. Zochodne [et al.] // *Nature Reviews. Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 41.

97. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain / E. L. Feldman, K.-A. Nave, T. S. Jensen, D. L. H. Bennett // *Neuron*. – 2017. – Vol. 93. – New Horizons in Diabetic Neuropathy. – № 6. – P. 1296-1313.

98. Ferini-Strambi, L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review / L. Ferini-Strambi // *Pain and Therapy*. – 2017. – Vol. 6. – Neuropathic Pain and Sleep. – № Suppl 1. – P. 19-23.

99. Finan, P. H. The association of sleep and pain: an update and a path forward / P. H. Finan, B. R. Goodin, M. T. Smith // *The Journal of Pain*. – 2013. – Vol. 14. – The association of sleep and pain. – № 12. – P. 1539-1552.

100. Franzen, P. L. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications / P. L. Franzen, D. J. Buysse // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2008. – Vol. 10. – Sleep disturbances and depression. – № 4. – P. 473-481.

101. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future / R. J. Gatchel, D. D. McGeary, C. A. McGeary, B. Lippe // *The American Psychologist*. – 2014. – Vol. 69. – Interdisciplinary chronic pain management. – № 2. – P. 119-130.

102. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews / L. J. Geneen, R. A. Moore, C. Clarke, D. Martin [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 4. – Physical activity and exercise for chronic pain in adults. – № 4. – P. CD011279.

103. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders / M. M. J. G. Gerrits, P. van Oppen, H. W. J. van Marwijk, B. W. J. H. Penninx [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – № 1. – P. 53-59.

104. Gilron, I. Chronobiological characteristics of neuropathic pain: clinical

predictors of diurnal pain rhythmicity / I. Gilron, J. M. Bailey, E. G. Vandekerckhof // *The Clinical Journal of Pain*. – 2013. – Vol. 29. – Chronobiological characteristics of neuropathic pain. – № 9. – P. 755-759.

105. Impact of pain and catastrophizing on the long-term course of depression in the general population: the HUNT pain study / M. Glette, T. C. Stiles, M. P. Jensen, T. I. L. Nilsen [et al.] // *Pain*. – 2021. – Vol. 162. – Impact of pain and catastrophizing on the long-term course of depression in the general population. – № 6. – P. 1650-1658.

106. Chronic Pain: An Update of Clinical Practices and Advances in Chronic Pain Management / S. Guven Kose, H. C. Kose, F. Celikel, S. Tulgar [et al.] // *The Eurasian Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 54. – Chronic Pain. – № Suppl1. – P. 57-61.

107. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications / M. Haack, N. Simpson, N. Sethna, S. Kaur [et al.] // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 45. – Sleep deficiency and chronic pain. – № 1. – P. 205-216.

108. Hamed, N. Effect of high intensity interval training on diabetic obese women with polyneuropathy: a randomized controlled clinical trial / N. Hamed, N. Raouf // *Physical Therapy and Rehabilitation*. – 2014. – Vol. 1. – P. 4.

109. Exploring the associations shared by mood, pain-related attention and pain outcomes related to sleep disturbance in a chronic pain sample / L. Harrison, S. Wilson, J. Heron, C. Stannard [et al.] // *Psychology & Health*. – 2016. – Vol. 31. – № 5. – P. 565-577.

110. Comparative efficacy of behavior therapy, cognitive therapy, and cognitive behavior therapy for chronic insomnia: a randomized controlled trial / A. G. Harvey, L. Bélanger, L. Talbot, P. Eidelman [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2014. – Vol. 82. – Comparative efficacy of behavior therapy, cognitive therapy, and cognitive behavior therapy for chronic insomnia. – № 4. – P. 670-683.

111. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia / J. Haynes, M. Talbert, S. Fox, E. Close // *Southern Medical Journal*. – 2018. – Vol. 111. – № 2. – P. 75-80.

112. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus / H. L. Hébert, A. Veluchamy, N. Torrance, B. H. Smith // *Pain*. – 2017. – Vol. 158. – № 4. – P. 560-568.

113. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis / E. Hertenstein, B. Feige, T. Gmeiner, C. Kienzler [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2019. – Vol. 43. – Insomnia as a predictor of mental disorders. – P. 96-105.

114. Holmes, C. J. The Application of Exercise Training for Diabetic Peripheral Neuropathy / C. J. Holmes, M. K. Hastings // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 21. – P. 5042.

115. Hood, H. K. Cognitive-behavioral therapy for chronic insomnia / H. K. Hood, J. Rogojanski, T. G. Moss // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2014. – Vol. 16. – № 12. – P. 321.

116. Hooten, W. M. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment / W. M. Hooten // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2016. – Vol. 91. – Chronic Pain and Mental Health Disorders. – № 7. – P. 955-970.

117. Hosseini, A. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives / A. Hosseini, M. Abdollahi // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2013. – Vol. 2013. – Diabetic neuropathy and oxidative stress. – P. 168039.

118. A Scoping Review of the Diurnal Variation in the Intensity of Neuropathic Pain / S. Hu, I. Gilron, M. Singh, A. Bhatia // *Pain Medicine (Malden, Mass.)*. – 2022. – Vol. 23. – № 5. – P. 991-1005.

119. Hu, L. Sleep as a Therapeutic Target for Pain Management / L. Hu, E. J.-H. Wang // *Current Pain and Headache Reports*. – 2023. – Vol. 27. – № 6. – P. 131-141.

120. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis / D. Hupin, F. Roche, V. Gremeaux, J.-C. Chatard [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2015. – Vol. 49. – № 19. – P. 1262-1267.

121. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy / Z. Iqbal, S. Azmi, R. Yadav, M. Ferdousi [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2018. – Vol. 40. – Diabetic Peripheral Neuropathy. – № 6. – P. 828-849.

122. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with

diabetes mellitus in the Middle East region / S. Jambart, Z. Ammache, F. Haddad, A. Younes [et al.] // *The Journal of International Medical Research*. – 2011. – Vol. 39. – № 2. – P. 366-377.

123. Kathol, R. G. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: Confronting the Challenges to Implementation / R. G. Kathol, J. T. Arnedt // *Annals of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 165. – Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia. – № 2. – P. 149-150.

124. Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: A multicentre observational cross-sectional study / D. Kec, A. Rajdova, J. Raputova, B. Adamova [et al.] // *European Journal of Pain (London, England)*. – 2022. – Vol. 26. – Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy. – № 2. – P. 370-389.

125. Chronic Pain: A Complex Condition With a Multi-Tangential Approach / I. Kela, C. L. Kakarala, M. Hassan, R. Belavadi [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – Chronic Pain. – № 11. – P. e19850.

126. The Symbol Digit Modalities Test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians / K. M. Kiely, P. Butterworth, N. Watson, M. Wooden // *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*. – 2014. – Vol. 29. – The Symbol Digit Modalities Test. – № 8. – P. 767-775.

127. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy / P. M. Kluding, M. Pasnoor, R. Singh, S. Jernigan [et al.] // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2012. – Vol. 26. – № 5. – P. 424-429.

128. Koffel, E. Exploring the Meaning of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia for Patients with Chronic Pain / E. Koffel, E. Amundson, J. P. Wisdom // *Pain Medicine (Malden, Mass.)*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 67-75.

129. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review / M. A. Kredlow, M. C. Capozzoli, B. A. Hearon, A. W. Calkins [et al.] // *Journal of Behavioral Medicine*. – 2015. – Vol. 38. – The effects of physical activity on sleep. – № 3. – P. 427-

449.

130. Al-Quliti, K.W. Predictors of Painful Diabetic Neuropathy in Saudi Patients with Type 2 Diabetes: A Case-Control Study / K.W. Al-Quliti // *Journal of Pain & Relief*. – 2015. – Vol. 4. – Predictors of Painful Diabetic Neuropathy in Saudi Patients with Type 2 Diabetes. – № 3. – P. 1-3.

131. Pregabalin as mono- or add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain: a post-marketing prescription-event monitoring study / C. Lampl, C. Schweiger, B. Haider, A. Lechner // *Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 257. – Pregabalin as mono- or add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain. – № 8. – P. 1265-1273.

132. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? / N. I. Landrø, E. A. Fors, L. L. Våpenstad, Ø. Holthe [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – № 7. – P. 972-977.

133. Leitzelar, B. N. Exercise and Neuropathic Pain: A General Overview of Preclinical and Clinical Research / B. N. Leitzelar, K. F. Koltyn // *Sports Medicine - Open*. – 2021. – Vol. 7. – Exercise and Neuropathic Pain. – № 1. – P. 21.

134. Role of neuroglia in neuropathic pain and depression / Q. Liu, R. Li, W. Yang, R. Cui [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 174. – P. 105957.

135. Mechanisms of exercise for diabetic neuropathic pain / J. Luo, H.-Q. Zhu, B. Gou, Y.-L. Zheng // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 975453.

136. Maffi, P. The Burden of Diabetes: Emerging Data / P. Maffi, A. Secchi // *Developments in Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 60. – The Burden of Diabetes. – P. 1-5.

137. The added value of cognitive behavioral therapy for insomnia to current best evidence physical therapy for chronic spinal pain: protocol of a randomized controlled clinical trial / A. Malfliet, T. Bilterys, E. Van Looveren, M. Meeus [et al.] // *Brazilian Journal of Physical Therapy*. – 2019. – Vol. 23. – The added value of cognitive behavioral therapy for insomnia to current best evidence physical therapy for chronic spinal pain. – № 1. – P. 62-70.

138. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain:

A systematic review / A. Malfliet, I. Coppieters, P. Van Wilgen, J. Kregel [et al.] // *European Journal of Pain* (London, England). – 2017. – Vol. 21. – Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain. – № 5. – P. 769-786.

139. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain / A. Malfliet, K. Ickmans, E. Huysmans, I. Coppieters [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3. – № 7. – P. 1063.

140. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy / R. A. Malik, A. Veves, S. Tesfaye, G. Smith [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2011. – Vol. 27. – Small fibre neuropathy. – № 7. – P. 678-684.

141. Manojlović, D. The effectiveness of aerobic exercise for pain management in patients with fibromyalgia / D. Manojlović, E. I. Kopše // *European Journal of Translational Myology*. – 2023. – Vol. 33. – № 3. – P. 11423.

142. Manual - Test Anxiety Inventory. – URL: <https://www.mindgarden.com/test-anxiety-inventory/295-tai-manual.html> (date accessed: 23.08.2024). – Text : electronic.

143. Spinal Disinhibition in Experimental and Clinical Painful Diabetic Neuropathy / A. G. Marshall, C. Lee-Kubli, S. Azmi, M. Zhang [et al.] // *Diabetes*. – 2017. – Vol. 66. – № 5. – P. 1380-1390.

144. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations / X. Moisset, D. Bouhassira, J. Avez Couturier, H. Alchaar [et al.] // *Revue Neurologique*. – 2020. – Vol. 176. – Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain. – № 5. – P. 325-352.

145. Molina, M. The Prevalence of Neuropathy in Seniors (≥ 65 Year Old) with and without Diabetes, a Population Study (PD1.010) / M. Molina, Q. Shi, J. Li. – Text : electronic // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – № 7_supplement. – URL: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.80.7_supplement.PD1.010 (date accessed: 23.08.2024).

146. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia

Cases and Evaluate Treatment Response / C. M. Morin, G. Belleville, L. Bélanger, H. Ivers // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34. – The Insomnia Severity Index. – № 5. – P. 601-608.

147. Nadar, M. S. The Cognitive Functions in Adults with Chronic Pain: A Comparative Study / M. S. Nadar, Z. Jasem, F. S. Manee // *Pain Research & Management*. – 2016. – Vol. 2016. – The Cognitive Functions in Adults with Chronic Pain. – P. 5719380.

148. The Comparison between Effects of 12 weeks Combined Training and Vitamin D Supplement on Improvement of Sensory-motor Neuropathy in type 2 Diabetic Women / M. Nadi, S. M. Marandi, F. Esfarjani, M. Saleki [et al.] // *Advanced Biomedical Research*. – 2017. – Vol. 6. – P. 55.

149. Anxiety, depression and sleep disorders in patients with diabetic neuropathic pain: a systematic review / C. Naranjo, L. Del Reguero, G. Moratalla, M. Hercberg [et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2019. – Vol. 19. – Anxiety, depression and sleep disorders in patients with diabetic neuropathic pain. – № 12. – P. 1201-1209.

150. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – The Montreal Cognitive Assessment, MoCA. – № 4. – P. 695-699.

151. Factors Influencing Cognitive Impairment in Neuropathic and Musculoskeletal Pain and Fibromyalgia / B. Ojeda, M. Dueñas, A. Salazar, J. A. Mico [et al.] // *Pain Medicine (Malden, Mass.)*. – 2018. – Vol. 19. – № 3. – P. 499-510.

152. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications / D. J. Pak, R. J. Yong, A. D. Kaye, R. D. Urman // *Current Pain and Headache Reports*. – 2018. – Vol. 22. – Chronification of Pain. – № 2. – P. 9.

153. Sleep, insomnia and mental health / L. Palagini, E. Hertenstein, D. Riemann, C. Nissen // *Journal of Sleep Research*. – 2022. – Vol. 31. – № 4. – P. e13628.

154. Patel, K. Diabetic neuropathies / K. Patel, H. Horak, E. Tiryaki // *Muscle & Nerve*. – 2021. – Vol. 63. – № 1. – P. 22-30.

155. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study / W. R. Pigeon, J. Moynihan, S. Matteson-Rusby, C. R.

Jungquist [et al.] // Behaviour Research and Therapy. – 2012. – Vol. 50. – Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia. – № 11. – P. 685-689.

156. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, A. J. M. Boulton, E. L. Feldman, V. Bril [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40. – Diabetic Neuropathy. – № 1. – P. 136-154.

157. Prabodha, L. B. L. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review / L. B. L. Prabodha, N. D. Sirisena, V. H. W. Dissanayake // International Journal of Endocrinology. – 2018. – Vol. 2018. – Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy. – P. 8641942.

158. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management / F. G. Preston, D. R. Riley, S. Azmi, U. Alam // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2023. – Vol. 16. – Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. – P. 1595-1612.

159. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee / R. Price, D. Smith, G. Franklin, G. Gronseth [et al.] // Neurology. – 2022. – Vol. 98. – Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy. – № 1. – P. 31-43.

160. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study / J. Raputova, I. Srotova, E. Vlckova, C. Sommer [et al.] // Pain. – 2017. – Vol. 158. – Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy. – № 12. – P. 2340-2353.

161. Rastogi, A. Novel treatment modalities for painful diabetic neuropathy / A. Rastogi, E. B. Jude // Diabetes & Metabolic Syndrome. – 2021. – Vol. 15. – № 1. – P. 287-293.

162. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia / D. Riemann, C. Baglioni, C. Bassetti, B. Bjorvatn [et al.] // Journal of Sleep Research. – 2017. – Vol. 26. – № 6. – P. 675-700.

163. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment

of insomnia 2023 / D. Riemann, C. A. Espie, E. Altena, E. S. Arnardottir [et al.] // Journal of Sleep Research. – 2023. – Vol. 32. – The European Insomnia Guideline. – № 6. – P. e14035.

164. Is diabetic neuropathy associated with increased risk of developing mental disorders? / C. Rohde, N. B. Finnerup, N. Schmitz, T. S. Jensen [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2022. – Vol. 186. – № 5. – P. K39-K43.

165. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy / D. C. Rosenberger, V. Blechschmidt, H. Timmerman, A. Wolff [et al.] // Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996). – 2020. – Vol. 127. – Challenges of neuropathic pain. – № 4. – P. 589-624.

166. Roy, T. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review / T. Roy, C. E. Lloyd // Journal of Affective Disorders. – 2012. – Vol. 142 Suppl. – Epidemiology of depression and diabetes. – P. S8-21.

167. Disorders of mitochondrial dynamics in peripheral neuropathy: Clues from hereditary neuropathy and diabetes / A. E. Rumora, M. G. Savelieff, S. A. Sakowski, E. L. Feldman // International Review of Neurobiology. – 2019. – Vol. 145. – Disorders of mitochondrial dynamics in peripheral neuropathy. – P. 127-176.

168. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature / S. B. J. Schipper, M. M. Van Veen, P. J. M. Elders, A. van Straten [et al.] // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64. – Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes. – № 11. – P. 2367-2377.

169. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy / D. Selvarajah, T. Cash, A. Sankar, L. Thomas [et al.] // Diabetes & Vascular Disease Research. – 2014. – Vol. 11. – № 4. – P. 218-225.

170. Magnetic Resonance Neuroimaging Study of Brain Structural Differences in Diabetic Peripheral Neuropathy / D. Selvarajah, I. Wilkinson, M. Maxwell, J. Davies [et al.] // Diabetes care. – 2014. – Vol. 37.

171. Senba, E. A key to dissect the triad of insomnia, chronic pain, and depression / E. Senba // Neuroscience Letters. – 2015. – Vol. 589. – P. 197-199.

172. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological

distress independent of the level of physical impairment / R. Severeijns, J. W. Vlaeyen, M. A. van den Hout, W. E. Weber // *The Clinical Journal of Pain*. – 2001. – Vol. 17. – № 2. – P. 165-172.

173. Shi, Y. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress / Y. Shi, W. Wu // *BMC medicine*. – 2023. – Vol. 21. – Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain. – № 1. – P. 372.

174. Sleep and pain sensitivity in adults / B. Sivertsen, T. Lallukka, K. J. Petrie, Ó. A. Steingrimsdóttir [et al.] // *Pain*. – 2015. – Vol. 156. – № 8. – P. 1433-1439.

175. Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program: a collaboration between Florida Blue and Mayo Clinic Florida / C. D. Sletten, S. Kurklinsky, V. Chinburapa, S. Ghazi // *Pain Medicine (Malden, Mass.)*. – 2015. – Vol. 16. – Economic analysis of a comprehensive pain rehabilitation program. – № 5. – P. 898-904.

176. Sloan, G. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy / G. Sloan, D. Selvarajah, S. Tesfaye // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2021. – Vol. 17. – № 7. – P. 400-420.

177. A new look at painful diabetic neuropathy / G. Sloan, P. Shillo, D. Selvarajah, J. Wu [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 144. – P. 177-191.

178. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy / A. G. Smith, J. Russell, E. L. Feldman, J. Goldstein [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – № 6. – P. 1294-1299.

179. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function / V. Spallone, R. Morganti, C. D'Amato, L. Cacciotti [et al.] // *European Journal of Pain (London, England)*. – 2011. – Vol. 15. – № 2. – P. 153-160.

180. Spielberger, C. D. Test Anxiety Inventory / C. D. Spielberger; eds. I. B. Weiner, W. E. Craighead – New York: Wiley, 2010. – P. 1-1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470479216.corpsy0985> (date accessed:

17.08.2024) – Text : electronic.

181. Starkweather, A. The Role of Sleep in Pain Management / A. Starkweather // Topics in Pain Management. – 2018. – Vol. 33. – P. 1-7.

182. Randomized Controlled Trial of Physical Exercise in Diabetic Veterans With Length-Dependent Distal Symmetric Polyneuropathy / E. B. Stubbs, M. A. Fisher, C. M. Miller, C. Jelinek [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 51.

183. Tang, N. K. Y. Hybrid cognitive-behaviour therapy for individuals with insomnia and chronic pain: a pilot randomised controlled trial / N. K. Y. Tang, C. E. Goodchild, P. M. Salkovskis // Behaviour Research and Therapy. – 2012. – Vol. 50. – Hybrid cognitive-behaviour therapy for individuals with insomnia and chronic pain. – № 12. – P. 814-821.

184. Effects of mood on pain responses and pain tolerance: an experimental study in chronic back pain patients / N. K. Y. Tang, P. M. Salkovskis, A. Hodges, K. J. Wright [et al.] // Pain. – 2008. – Vol. 138. – Effects of mood on pain responses and pain tolerance. – № 2. – P. 392-401.

185. Effect of various exercise protocols on neuropathic pain in individuals with type 2 diabetes with peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis / S. P. Tatikola, V. Natarajan, V. K. Desai, A. R. Asirvatham [et al.] // Diabetes & Metabolic Syndrome. – 2022. – Vol. 16. – Effect of various exercise protocols on neuropathic pain in individuals with type 2 diabetes with peripheral neuropathy. – № 9. – P. 102603.

186. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging / S. Tesfaye, D. Selvarajah, R. Gandhi, M. Greig [et al.] // Pain. – 2016. – Vol. 157 Suppl 1. – Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests. – P. S72-S80.

187. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management / S. Tesfaye, L. Vileikyte, G. Rayman, S. H. Sindrup [et al.] // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2011. – Vol. 27. – Painful diabetic peripheral neuropathy. – № 7. – P. 629-638.

188. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence / V. Tesio, D. M. E. Torta, F. Colonna, P. Leombruni [et

al.] // *Arthritis Care & Research.* – 2015. – Vol. 67. – Are fibromyalgia patients cognitively impaired? – № 1. – P. 143-150.

189. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy / A. C. Themistocleous, J. D. Ramirez, P. R. Shillo, J. G. Lees [et al.] // *Pain.* – 2016. – Vol. 157. – The Pain in Neuropathy Study (PiNS). – № 5. – P. 1132-1145.

190. Tombaugh, T. N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education / T. N. Tombaugh // *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists.* – 2004. – Vol. 19. – Trail Making Test A and B. – № 2. – P. 203-214.

191. The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms / D. H. Tomim, F. M. Pontarolla, J. F. Bertolini, M. Arase [et al.] // *Molecular Neurobiology.* – 2016. – Vol. 53. – The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats. – № 3. – P. 1706-1717.

192. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis / J. M. Trauer, M. Y. Qian, J. S. Doyle, S. M. W. Rajaratnam [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2015. – Vol. 163. – Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia. – № 3. – P. 191-204.

193. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy / A. Truini, V. Spallone, R. Morganti, S. Tamburin [et al.] // *Pain.* – 2018. – Vol. 159. – № 12. – P. 2658-2666.

194. Insomnia among patients with chronic pain: A retrospective study / M. Ueda, T. Tetsunaga, T. Tetsunaga, K. Nishida [et al.] // *Medicine.* – 2024. – Vol. 103. – Insomnia among patients with chronic pain. – № 32. – P. e39113.

195. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1 / A. M. Vincent, J. M. Hayes, L. L. McLean, A. Vivekanandan-Giri [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – Dyslipidemia-induced neuropathy in mice. – № 10. – P. 2376-2385.

196. Cognitive behavioral therapy for insomnia improves sleep and decreases pain in older adults with co-morbid insomnia and osteoarthritis / M. V. Vitiello, B. Rybarczyk, M. Von Korff, E. J. Stepanski // *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official*

publication of the American Academy of Sleep Medicine. – 2009. – Vol. 5. – № 4. – P. 355-362.

197. Ware, J. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity / J. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // *Medical Care*. – 1996. – Vol. 34. – A 12-Item Short-Form Health Survey. – № 3. – P. 220-233.

198. Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain / K. Watanabe, S. Hirano, K. Kojima, K. Nagashima [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2018. – Vol. 89.

199. Sleep and Pain: A Systematic Review of Studies of Mediation / D. Whibley, N. AlKandari, K. Kristensen, M. Barnish [et al.] // *The Clinical Journal of Pain*. – 2019. – Vol. 35. – Sleep and Pain. – № 6. – P. 544-558.

200. Cooperative Roles of BDNF Expression in Neurons and Schwann Cells Are Modulated by Exercise to Facilitate Nerve Regeneration / J. Wilhelm, M. Xu, D. Cucoranu, S. Chmielewski [et al.] // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32. – P. 5002-9.

201. Yuan, S. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study / S. Yuan, S. C. Larsson // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63. – An atlas on risk factors for type 2 diabetes. – № 11. – P. 2359-2371.

202. Diabetic Polyneuropathy and Physical Activity in Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study / S. Zaccaria, P. Di Perna, L. Giurato, C. Pecchioli [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – Diabetic Polyneuropathy and Physical Activity in Type 1 Diabetes Mellitus. – № 20. – P. 6597.

203. Clinical Characteristics of Patients with co-Existent Diabetic Peripheral Neuropathy and Depression: A Systematic Review / M. Zafeiri, C. Tsioutis, Z. Kleinaki, P. Manolopoulos [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. – 2021. – Vol. 129. – Clinical Characteristics of Patients with co-Existent Diabetic Peripheral Neuropathy and Depression. – № 2. – P. 77-85.

204. Zhai, L. Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies / L. Zhai, H. Zhang, D. Zhang // *Depression and Anxiety*. – 2015. –

Vol. 32. – Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. – № 9. – P. 664-670.

205. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus / Y.-H. Zhang, H.-Y. Hu, Y.-C. Xiong, C. Peng [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Exercise for Neuropathic Pain. – P. 756940.

206. Diabetic Neuropathy / D. Ziegler, J. Keller, C. Maier, J. Pannek // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. – 2021. – Vol. 129. – № S 01. – P. S70-S81.

207. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study) / D. Ziegler, R. Landgraf, R. Lobmann, K. Reiners [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 139. – P. 147-154.

208. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations / D. Ziegler, S. Tesfaye, V. Spallone, I. Gurieva [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 186. – Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice. – P. 109063.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. УПРАЖНЕНИЯ

Начальный уровень сложности

1. Подъемы на носки

- Стойте прямо, руки на бедрах, при необходимости опирайтесь на стул.
- Медленно поднимитесь на носки, задержитесь в этом положении на несколько секунд.
- Медленно опуститесь обратно.
- Повторите 10-15 раз.

2. Сгибание и разгибание пальцев ног

- Сидя, расслабьте стопы.
- Медленно сгибайте пальцы, затем медленно разгибайте.
- Прodelайте 10-15 повторений.

3. Вращение стопами

- Сидя, поднимите одну ногу.
- Вращайте стопой по часовой стрелке, затем против. По 10 вращений в каждую сторону.
- Смените ногу.

4. Растяжка икроножных мышц

- Встаньте лицом к стене, одна нога перед другой.
- Задняя нога прямая, колено передней согнуто.
- Тянитесь вперед, держа пятку задней ноги на полу.
- Задержитесь в позиции на 20-30 секунд. Повторите на другую ногу.

5. Изменение веса с носка на пятку

- Стоя, переносите вес с носков на пятки, медленно раскачиваясь вперед и назад.
- Можно опираться руками на стул.
- Прodelайте это 10-15 раз.

6. Роллинг стопы

- Сидя, поставьте теннисный мяч под стопу.
- Медленно катайте мяч от пятки к носку и обратно с умеренным усилием.

- Прodelайте это 2-3 минуты для каждой стопы.

Средний уровень сложности

1. Латеральные махи ногой

- Держитесь за стул или стену.
- Поднимите одну ногу в сторону, опустите, не касаясь пола.
- Повторите 10 раз, затем смените сторону.

2. Баланс на одной ноге

- Станьте прямо, слегка приподнимите одну ногу от пола.
- Постарайтесь удержать равновесие как можно дольше, можно использовать стену для поддержки.
- Повторите на другой ноге.

3. Приседы на стул

- Стоя спиной к стулу, делайте приседания до момента, когда ягодицы коснутся стула.
- Старайтесь не отрывать пятки от пола.
- Выполните 10-15 приседаний.

4. Поднятие ноги, лежа

- Лежа на спине, поднимите одну ногу вверх, держите прямо.
- Задержитесь на несколько секунд, медленно опустите.
- Повторите 10 раз каждой ногой.

5. Ходьба на пятках

- Стойте прямо, вытяните руки перед собой для равновесия.
- Поднимите стопы так, чтобы вес тела был на пятках.
- Идите так 10-15 шагов.

Продвинутый уровень сложности

1. Приседания на одной ноге

- Со стулом сзади для безопасности.
- Слегка согните одну ногу в колене, на которой стоите.
- Выполните 5-10 приседаний. Повторите на другую ногу.

2. Упражнения с резиновым биндажом

- Обмотайте бандаж вокруг стопы, выполните растяжку, захватив за конец бандажа.

- Тянитесь так, чтобы чувствовать растяжение.

- Удерживайте 20-30 секунд на каждую сторону.

3. Ходьба по линии

- Проведите линию на полу и попытайтесь ходить строго по ней.

- Делайте это 1-2 минуты.

Упражнения подбирались индивидуально в зависимости от степени тяжести полиневропатического синдрома, физической подготовки пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ТЕХНИКИ РЕЛАКСАЦИИ

Техника мышечной релаксации по Э. Джекобсону

Техника мышечной релаксации по Джекобсону, также известная как прогрессивная мышечная релаксация, является высокоэффективной методикой для уменьшения стресса и тревоги. Методика базируется на чередовании напряжения и последующего расслабления различных мышечных групп.

Подготовка к выполнению:

- Найдите тихое и спокойное место, где вас никто не потревожит.
- Примите удобное положение: можно лечь на спину или сесть на стул с хорошей опорой для спины.

Выполнение:

1. Дыхание и начальная концентрация:

- Сделайте несколько глубоких, медленных вдохов и выдохов.
- Закройте глаза, чтобы лучше сосредоточиться на ощущениях в теле.

2. Последовательное напряжение и расслабление мышц:

- Начните с нижних конечностей. Туго напрягите мышцы стоп, удерживайте напряжение на счет до пяти, а затем расслабьте их, концентрируясь на ощущениях расслабления.

- Постепенно продвигайтесь вверх по телу: напрягите мышцы икр, бедер, ягодиц, живота, рук, плеч, шеи и лица, каждый раз удерживая напряжение на счет до пяти, а затем расслабляясь.

- При напряжении каждой группы мышц сосредоточьтесь на ощущениях напряжения, а при расслаблении – на ощущениях расслабления и тепла.

3. Финальное расслабление:

- После работы со всеми группами мышц, проведите общее расслабление, снова сделав несколько глубоких вдохов и выдохов.

- Постарайтесь ощутить, как напряжение покидает ваше тело, и на его месте появляется чувство покоя и легкости.

После упражнения:

4. Медленно откройте глаза и встаньте, когда почувствуете готовность.
5. Пробуйте практиковать технику ежедневно, увеличивая время занятий по мере необходимости и комфорта.

Повторение и регулярность:

- Рекомендуется практиковать мышечную релаксацию по Джекобсону ежедневно, особенно в периоды повышенного стресса.
- Регулярное выполнение упражнений улучшает навык распознавания и контроля мышечного напряжения и помогает в управлении стрессовыми реакциями.

Техника Стоп

Техника "Стоп" используется для уменьшения дистресса, связанного с навязчивыми мыслями, которые не только нереалистичны, но и непродуктивны, вызывая при этом чувство тревоги. Техника базируется на замечании и сознательном прекращении негативных мыслей или чувств. Это своего рода умственный способ вмешательства, который помогает прервать стрессовую или тревожную цепочку реакций в своем развитии.

Осознание

1. Осознайте момент, когда вы начинаете переживать негативные мысли или чувства. Это может быть страх, тревога, стресс или повторяющиеся деструктивные утверждения.
2. Обратите внимание на физические симптомы, связанные с этими мыслями или ощущениями, например, напряжение, учащенное сердцебиение, потливость.

Прекращение

1. В момент осознания негативных мыслей скажите себе вслух: "Стоп!" Это слово должно быть ясным и решительным сигналом к прекращению дальнейшего развития тревожных мыслей.
2. Вы можете научиться представлять себе стоп-сигнал, например, красный знак стоп или рука, поднятая в жесте остановки, чтобы усилить эффект.

Замена

1. После того как вы остановили негативное мышление, сразу же замените его на более позитивное или реалистичное утверждение. Например, вместо: "Я не справлюсь". Скажите себе: "Я сделаю все, что в моих силах. Я уже справлялся с подобным ранее".
2. Сосредоточьтесь на дыхании, сделайте несколько глубоких, успокаивающих вдохов и выдохов, чтобы помочь своему телу расслабиться и уменьшить физическое напряжение.

Возвращение к текущему моменту

1. Направьте свое внимание на что-то внешнее – на текущее занятие, на окружающую обстановку или предметы вокруг вас.
2. Оцените свое состояние после применения этой техники, заметьте, что чувствуете и как ваше отношение к ситуации изменилось.

Практика и повторение:

- Практикуйте технику регулярно. Чем чаще вы будете использовать эту стратегию в различных ситуациях, тем эффективнее она будет работать в моменты сильного стресса или тревоги.

Техника “Река мыслей”

"Река мыслей" включает в себя визуализацию, где мысли представляются как листья или другие предметы, плавающие по реке. Задача заключается в том, чтобы наблюдать за этими предметами (мыслями), отпуская их и позволяя им свободно плыть по течению реки, не вовлекаясь в них и не пытаясь контролировать их направление.

Подготовка

1. Найдите уединенное и спокойное место, где вас никто не потревожит.
2. Примите удобную позу — можно сесть или лечь так, чтобы тело чувствовало себя расслабленным.

3. Сделайте несколько глубоких вдохов, чтобы достичь состояния спокойствия.

Визуализация

1. Закройте глаза и представьте перед собой реку. Четко визуализируйте её берега, воду и окружающую среду.

2. Теперь представьте, что Ваши мысли — это листья или небольшие веточки, которые плывут по реке.

Наблюдение за мыслями

1. Каждый раз, когда в вашем уме появляется определенная мысль, представьте, как она падает на поверхность реки и начинает медленно плыть по течению.

2. Проводите каждую мысль взглядом, наблюдая за тем, как она удаляется, пока не исчезнет из поля зрения.

3. Старайтесь не сопротивляться мыслям и не задерживать их. Просто позвольте им идти своим ходом.

Возвращение в реальность

1. Когда почувствуете, что готовы закончить упражнение, сделайте несколько глубоких вдохов и плавно вернитесь к ощущению своего тела.

2. Откройте глаза, постепенно адаптируясь к окружающей среде.

3. Дайте себе несколько минут на то, чтобы восстановиться.

Повторение и применение

- Практикуйте эту технику регулярно, особенно когда чувствуете, что ваш ум переполнен или вы испытываете повышенную тревожность.

- Эта техника может быть полезной также в моменты ожидания или переживания стресса, помогая оставаться более сосредоточенным и спокойным.

Техника двухминутного контроля дыхания

Техника двухминутного контроля дыхания основывается на сознательном регулировании дыхания. Упражнение состоит в том, чтобы на протяжении двух минут выполнять глубокие, размеренные вдохи и выдохи, что способствует расслаблению и уменьшению негативных эмоций.

Подготовка:

1. Найдите тихое место, где вас никто не потревожит.
2. Примите удобное положение: можно сесть на стул с прямой спиной, удобно расположиться на полу в позе сидя или лечь.

Выполнение:

1. Начало упражнения:

- Закройте глаза, чтобы минимизировать внешние раздражители.
- Сделайте несколько естественных вдохов и выдохов, чтобы "войти" в ритм.

2. Контроль дыхания:

- Медленно сделайте глубокий вдох через нос, сосчитайте до четырех.

Представьте как грудная клетка расширяется в боковых и задних отделах на уровне нижних ребер, легкие наполняются воздухом.

- Задержите дыхание на счет до четырех.
- Медленно выдыхайте через рот на счет до шести, стараясь полностью опорожнить легкие. На выдохе мысленно «отпускаем» тревоги и заботы.
- Повторите этот цикл вдоха, задержки и выдоха в течение двух минут.

3. Завершение упражнения:

- По прошествии двух минут медленно начните делать более естественные вдохи и выдохи.
- Откройте глаза и медленно адаптируйтесь к окружающей среде.
- Постарайтесь сохранить ощущение спокойствия на протяжении дня.

Повторение и регулярность:

- Практикуйте эту технику ежедневно, особенно в моменты повышенного стресса или тревоги.
- Можно выполнить упражнение несколько раз в день, если чувствуете необходимость.

Эта техника может быть особенно эффективной в качестве быстрого метода для восстановления эмоционального равновесия и снижения воздействия стрессовых ситуаций. Обучение регуляции дыхания может помочь в

долгосрочной перспективе управлять реакцией на стресс и улучшить общее психическое состояние.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ГИГИЕНА СНА

1. Регулярное расписание сна:

– Стремитесь ложиться спать и просыпаться в одно и то же время каждый день, включая выходные дни.

– Избегайте длительного пребывания в постели без сна, при невозможности уснуть более 20 минут встаньте с постели и займитесь любыми альтернативными делами до появления ощущения сонливости, после чего вернитесь в постель и повторите попытку уснуть.

2. Оптимальные условия сна:

– Обеспечьте прохладную, темную и тихую спальню.

– Температура в комнате должна быть комфортной, рекомендуется около 18-22 градусов Цельсия.

– Используйте шторы или маску для сна для блокировки света, а также рассмотрите использование берушей для снижения шума.

3. Комфортная постель:

– Матрас, подушки и одеяло должны позволять быстро расслабиться, не должны доставлять неудобств.

– Постельное белье должно быть приятным на ощупь и подходящим по сезону.

– Кровать должна подходить по размеру.

4. Избегание стимулирующих факторов:

– Ограничьте употребление кофеина и никотина, особенно во второй половине дня.

– Избегайте тяжелой пищи и больших порций за 2-3 часа до сна.

– Избегайте приема алкоголя вечером. На фоне улучшения засыпания парадоксальная реакция частых пробуждений.

– Старайтесь не курить перед сном и ночью.

5. Отказ от дневного сна:

– Если бессонница мешает ночному сну, старайтесь избегать дневного сна.

– Если дневной сон необходим, ограничьте его 20–30 минутами и не спите после 3 часов дня.

6. Ритуал отхода ко сну:

– Создайте последовательность действий (ритуал) перед сном, повторяющийся ежедневно, позволяющий переключиться и мысленно настроиться на сон.

7. Ограничение использования электронных устройств:

– Избегайте синего света от экранов телефонов, компьютеров и телевизоров за час до сна.

– Рассмотрите использование режима "Ночной экран" на устройствах, который уменьшает синий свет.

8. Привычки, способствующие расслаблению:

– Чтение книги или прослушивание спокойной музыки может помочь расслабиться и подготовиться ко сну.

– Необходимо работать, есть или смотреть телевизор вне постели, желательно в другой комнате, чтобы ассоциировать спальню только со сном.

9. Физическая активность:

– Повысьте уровень вашей ежедневной активности.

– Регулярная умеренная активность, такая как ежедневные полуторачасовые прогулки, может способствовать быстрому засыпанию и улучшить глубину сна.

– Старайтесь избегать интенсивных физических упражнений за 3-4 часа перед отходом ко сну.