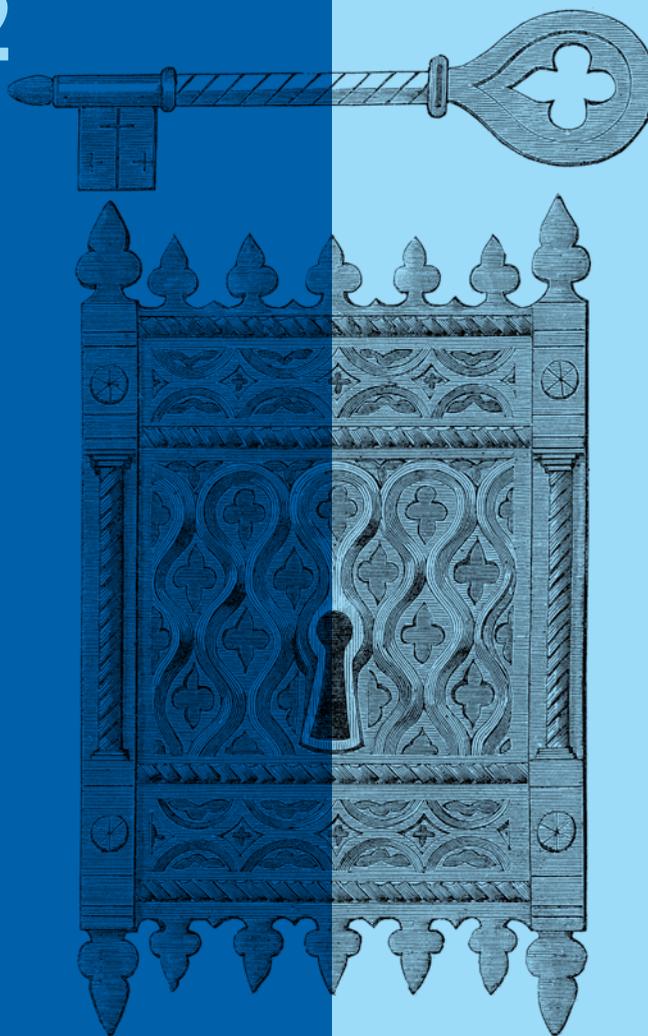


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **10** **ТОМ 18**
2022



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СПЕЦВЫПУСК
«Неврологические
осложнения у больных
эндокринопатиями»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Резюме

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 10. Эндокринология. Спецвыпуск
**«Неврологические осложнения
у больных эндокринопатиями»**

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления «Эндокринология»
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н.

Научный редактор спецвыпуска
Н.А. СУПОНЕВА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта «Эндокринология»
Г. МАНУКЯН
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 10. Endocrinology. Special Issue
**'Neurological Complications
in Patients with Endocrinopathies'**

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor for 'Endocrinology'
А.М. МКРТУМЯН, Prof., MD, PhD

Scientific Editor of the Special Issue
N.A. SUPONEVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager 'Endocrinology'
G. MANUKYAN
(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 23 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 23 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Н.А. СУПОНЕВА: «Мультидисциплинарный подход, реализуемый в новой российской модели организации реабилитационной помощи больным диабетом после инсульта, показывает наилучшие результаты» 6

Клиническая эффективность

А.М. МКРТУМЯН, А.Н. ОРАНСКАЯ
Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии 10

Обзор

Д.А. ИСКРА, В.В. АФАНАСЬЕВ, А.Р. ВОЛКОВА
Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии 18

Лекции для врачей

И.Е. ЛУНЕВА, Д.А. ГРИШИНА, Н.А. СУПОНЕВА
Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии 28

И.Е. ЛУНЕВА, Н.А. СУПОНЕВА
Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 38

Н.В. БЕЛОВА, Н.А. СУПОНЕВА, Д.А. ГРОЗОВА,
Д.Г. ЮСУПОВА, Е.В. ГНЕДОВСКАЯ
Актуальные вопросы диагностики и лечения карпального туннельного синдрома 46

Contents

People. Events. Dates

Professor N.A. SUPONEVA: “The Multidisciplinary Approach, Implementing in the New Russian Model of the Arrangement of the Assistance for Diabetic Patients after the Stroke, Shows the Best Results”

Clinical Efficacy

A.M. MKRTUMYAN, A.N. ORANSKAYA
Cocarnit – Highly Effective and Safe Approach to the Treatment of Diabetic Neuropathy

Review

D.A. ISKRA, V.V. AFANASYEV, A.R. VOLKOVA
Clinical and Pharmacological Substantiation of Diabetic Polyneuropathy Pathogenetic Therapy New Directions

Clinical Lectures

I.Ye. LUNEVA, D.A. GRISHINA, N.A. SUPONEVA
Modern Management of Diabetic Polyneuropathy

I.Ye. LUNEVA, N.A. SUPONEVA
Cognitive Disorders in People with Diabetes Mellitus

N.V. BELOVA, N.A. SUPONEVA, D.A. GROZOVA,
D.G. YUSUPOVA, E.V. GNEDOVSKAYA
Topical Issues in the Diagnosis and Treatment of Carpal Tunnel Syndrome

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

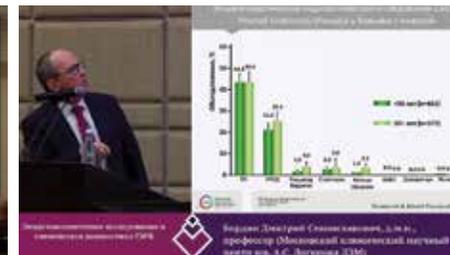


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Профессор Н.А. СУПОНЕВА: «Мультидисциплинарный подход, реализуемый в новой российской модели организации реабилитационной помощи больным диабетом после инсульта, показывает наилучшие результаты»



О клинических особенностях наиболее частых неврологических осложнений сахарного диабета, актуальных методах их диагностики и лечения, современных принципах реабилитации пациентов с острыми и хроническими заболеваниями нервной системы – в беседе с членом-корреспондентом РАН, профессором, д.м.н., директором Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) Натальей Александровной СУПОНЕВОЙ.

– Нервная и эндокринная системы тесно связаны, поэтому эндокринологические заболевания часто приводят к различным неврологическим расстройствам. Наталья Александровна, какие неврологические осложнения, вызванные эндокринной патологией, наиболее часто встречаются в неврологической практике?

– Неврологические осложнения наблюдаются практически при всем спектре эндокринных нарушений, они могут касаться как центральной, так и периферической нервной системы. Самые распространенные эндокринные заболевания чаще всего затрагивают когнитивную и эмоциональную сферу, вызывают периферические нейропатии. Но самым важным является то, что болезни эндокринной системы, в первую очередь сахарный диабет, повышают риск возникновения острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых важнейшее социальное значение имеют инсульт и хроническая ишемия мозга. Неврологические осложнения у больных сахарным диабетом в свою очередь отрицательно влияют на продолжительность и качество их жизни.

– Общеизвестно, что наиболее частым осложнением сахарного диабета со стороны центральной нервной системы является диабетическая энцефалопатия. Чем чревато данное заболевание?

– Сахарный диабет наносит удар по сосудам как крупного, так и мелкого калибра. Когда мы гово-

рим о хронических цереброваскулярных заболеваниях, то подразумеваем гипоперфузию, связанную с патологией мелких артерий, артериол, капилляров и венул. В патогенезе таких хронических нарушений лежит эндотелиальная дисфункция в сочетании с персистирующей гипергликемией. Клинические проявления в этих случаях возникают исподволь и часто дебютируют с эмоционально-волевыми нарушениями и расстройствами сна, которые в последующем способствуют прогрессированию когнитивных нарушений. Пациенты отмечают нарушения памяти, концентрации внимания, в дальнейшем снижаются умственная способность и критика. Наряду с лакунарными инфарктами, которые нередко протекают субклинически, хроническая ишемия мозга ведет к прогрессированию когнитивных нарушений и в конечном итоге к деменции. Если присоединяются расстройства координации, повышается риск падений, который усугубляется наличием диабетической периферической нейропатии. Следующие за этим травмы, дестабилизация общего состояния еще больше снижают качество жизни пациентов и усугубляют их инвалидизацию.

– Какие сегодня существуют эффективные инструменты помощи таким больным?

– Важнейшим инструментом помощи данной категории пациентов помимо соблюдения всех необходимых требований по лечению основного заболевания является



Актуальное интервью

ранняя диагностика осложнений диабета, своевременная терапия и профилактика их последствий. Очень важен комплексный подход, который включает не только меры нефармакологического и фармакологического воздействия, но и просветительскую деятельность.

– Диабетическая полинейропатия считается самым распространенным осложнением сахарного диабета со стороны периферической нервной системы. Какие методы диагностики позволяют дифференцировать полинейропатию от других заболеваний нервной системы и какие медикаментозные и немедикаментозные методы на сегодняшний день наиболее эффективны в ее лечении?

– Самые распространенные симптомы диабетической полинейропатии – нарушение чувствительности в стопах, неустойчивость при ходьбе и боль – встречаются и при других состояниях, не обусловленных диабетом. Среди них полинейропатии другого генеза, а также патология других составных частей периферического нейромоторного аппарата (корешков, сплетений). Так, похудание мышц ног, характерное для пациентов с большим стажем диабетической полинейропатии, может быть следствием иного состояния, например заболевания мышц или нижних мотонейронов. Именно поэтому во все времена самым важным остается аналитический взгляд врача на пациента с сахарным диабетом и его внимательное отношение к особенностям анамнеза и клинических симптомов. Роль терапевта, врача общей практики и эндокринолога, наблюдающих больного диабетом, будет состоять в том, чтобы заметить признаки диабетической нейропатии. Другая не менее важная их задача заключается в оценке того, насколько типичны эти проявления для диабета, нет ли каких-либо особенностей в этих неврологических нарушениях, которые требуют направления пациента к неврологу. К таким «красным флажкам»

можно отнести несоответствие неврологических жалоб степени тяжести, компенсации и стажу сахарного диабета, асимметрию клинических проявлений, двигательные расстройства и др. А задачей невролога будет критически оценить состояние пациента с неврологическими периферическими жалобами и, абстрагировавшись от диабета как наиболее вероятной причины этих нарушений, исключить другие состояния и заболевания, то есть в глазах невролога «диабетическая нейропатия» будет скорее диагнозом исключения.

Если диагноз «диабетическая полинейропатия» не вызывает сомнений, врач любой специальности должен дать пациенту соответствующие рекомендации. Среди них наиболее верные у специалиста, контроль гликемии, артериального давления и холестерина, уход за ногами, а также необходимое медикаментозное сопровождение. На сегодняшний день в арсенале врачей имеется мощная защита – α-липоевая кислота, доказавшая свою эффективность во многих рандомизированных плацебо-контролируемых длительных исследованиях и метаанализах. Для уменьшения нейропатического болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией используются препараты с высоким уровнем доказательности из группы антиэпилептических с противоболевым эффектом (габапентин, прегабалин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (дулоксетин) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин).

– В чем заключаются современные принципы реабилитационно-восстановительного лечения при полинейропатиях?

– Реабилитация при полинейропатиях направлена на решение нескольких задач. Прежде всего это дополнительное обезболивание и улучшение микроциркуляции

в тканях, а при наличии сопутствующих трофических нарушений – стимуляция репаративных процессов. Для этого рекомендуется проведение физиотерапии. Кинезотерапия (лечение движением) будет нацелена на улучшение ходьбы, тренировку равновесия и баланса и в целом на повышение выносливости. При увеличении риска падений в задачи реабилитации будет входить коррекция внешних средовых факторов, включая подбор удобной обуви, использование ортезов или опоры при ходьбе.

– Сахарный диабет признан фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Каков алгоритм оказания помощи таким пациентам?

– Сахарный диабет не только является дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, включая острые нарушения мозгового кровообращения. Известно, что инсульт у пациентов с диабетом обычно протекает тяжелее, чем у лиц с нормальным углеводным обменом, а последствия нарушения мозгового кровообращения – более инвалидизирующие. Было также показано, что состояние углеводного обмена до развития ишемического инсульта напрямую влияет на его исходы.

В ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) была проведена масштабная работа по анализу цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете 2 типа и разработаны алгоритмы диагностики гипергликемии и дифференцированного подхода к ведению данной категории пациентов. Для улучшения диагностики рекомендовано определять уровень гликированного гемоглобина у больных с острым инсультом при значениях гликемии 6,1 ммоль/л и выше даже в отсутствие сахарного диабета в анамнезе. Если гипергликемия в острейшем периоде инсульта не подтверждается повышенными значениями гликированного гемоглобина, данное состояние следует считать транзиторным и не назна-



Актуальное интервью

чать сахароснижающие препараты во избежание гипогликемий, которые вносят свой вклад в повреждение нейронов головного мозга.

– От чего зависит успех реабилитации больных диабетом после инсульта?

– Как было упомянуто ранее, определяющим для последствий инсульта при сахарном диабете является степень компенсации всех сердечно-сосудистых рисков у конкретного пациента до сосудистой катастрофы.

Эффективность реабилитационных мероприятий зависит от своевременности их начала и полноты применения.

Нельзя не отметить тот факт, что исходы реабилитации напрямую зависят и от мотивации пациента, что в свою очередь обусловлено его психоэмоциональным состоянием и исходным когнитивным уровнем. Именно поэтому сохранение здоровья, особенно ментального, у пациента с сахарным диабетом является важнейшей задачей. И все это, конечно, можно сделать эффективно только на ранних стадиях. А осложнения нужно профилактировать, потому что в ситуации, когда они развились, многое восстановить уже будет невозможно. Хочется подчеркнуть, что мультидисциплинарный подход, реализуемый в новой российской модели организации реабилитационной помощи, показывает наилучшие результаты.

– Поделитесь опытом организации помощи таким больным. Какие инновационные технологии способствуют восстановлению нарушений функций после инсульта и других заболеваний нервной системы?

– Сегодня мы располагаем большим арсеналом высокотехнологичного оборудования, позволяющего комплексно воздействовать на разные функциональные модальности. Современные реабилитационные устройства помогают интенсифицировать занятия, облегчить физи-

ческий труд инструкторов по лечебной гимнастике, увеличив при этом время эффективной тренировки, и за счет компьютеризированного программного обеспечения одновременно тренировать двигательную сферу, координацию, внимание и память. Вертикализация, которая показана уже в первые 24 часа от развития инсульта и нацелена на тренировку сердечно-сосудистой системы, также проводится с применением специальных устройств, что минимизирует риск травматизации и улучшает эффективность занятий. Все имеющиеся на сегодняшний день постинсультные реабилитационные возможности применяются в равной мере для больных диабетом и лиц без диабета. Как было установлено в ходе исследований, проведенных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва), именно для пациентов с диабетом и инсультом особенно важно начинать реабилитацию как можно раньше. Была показана эффективность тренировок по стимуляции опорных зон ступней в режиме ходьбы, которые можно применять с первых часов острого инсульта, как только пациент поступил в клинику, прошел необходимое обследование и получил первые жизненно важные назначения. Мы применяли отечественное оборудование и остались очень довольны надежностью его работы и полученными результатами.

Необходимо отметить, что имеющаяся на сегодняшний день система организации помощи больным с инсультом неразрывно связана с системой оказания помощи по медицинской реабилитации. Такая модель сразу же дала свои результаты: сократился койко-день, улучшились функциональные исходы, уменьшились инвалидизация и смертность. Конечно, еще многое нужно сделать, но очевидно, что направление выбрано правильно. Последние два года также реализована возможность получения высокотехнологичной реабилитационной помощи за счет средств государственной поддержки

(«квоты ВМП»), которую реализуют ведущие учреждения в области неврологии и нейрореабилитации.

– Каковы, на ваш взгляд, перспективные подходы к реабилитации лиц с острыми и хроническими заболеваниями нервной системы?

– Высокий потенциал имеют технологии виртуальной реальности, представляющей собой биологическую обратную связь нового формата (с частичным либо полным погружением).

Считаю перспективной дальнейшую разработку методов неинвазивной стимуляции мозга (транскраниальной магнитной, транскраниальной электрической) и внедрение ранее утвержденных и новых протоколов в клиническую практику.

Как показал наш опыт работы, использование инструментов воздействия на процессы нейропластичности головного мозга способствует получению хороших результатов не только на ранних, но и на поздних сроках инсульта, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Пока еще остаются в стороне от реабилитационного технологического процесса периферические нарушения, наблюдаемые при полинейропатиях. Думаю, что это дело ближайшего будущего.

Безусловно, важнейшей задачей является воспитание пула кадров в области реабилитации, которые могли бы наилучшим образом реализовывать задачи, заложенные в новую систему оказания помощи по медицинской реабилитации, над чем сегодня активно работает наше медицинское и педагогическое сообщество.

– Наталья Александровна, от имени редакции журнала поздравляем вас с назначением на должность директора Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Желаем успеха в реализации всех ваших замыслов и идей, неиссякаемой энергии, здоровья и благополучия! 🌟



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, А.Н. Оранская, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-16

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, опубликованным в 2022 г., количество больных диабетом превысило 500 млн. Подобная ситуация отмечается и в отношении распространенности предиабета. Таким образом, на сегодняшний день в мире насчитывается более 1 млрд лиц с нарушениями углеводного обмена.

Медико-социальную значимость сахарному диабету придают осложнения, среди которых существенную роль в нарушении со стороны различных органов и систем, а также качества жизни играет нейропатия. Современные методы лечения диабетической нейропатии позволяют добиться благоприятных результатов со значительным улучшением качества жизни пациентов.

Кокарнит относится к группе препаратов, улучшающих метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы. Четыре компонента в одной ампуле действуют одномоментно, однонаправленно, обладают синергизмом и потенцируют действие друг друга, что обеспечивает высокую эффективность лечения.

Ключевые слова: диабет, нейропатия, сенсомоторная полинейропатия, активные формы кислорода, тиамин, цианокобаламин, пиридоксин, кокарбоксилаза

Нейропатия – поражение периферических нервов, вызванное любыми причинами, кроме воспаления.

Нервные волокна подразделяют на три группы: моторные – отвечают за двигательные функции, сенсорные – обеспечивают чувствительность тканей, автономные (вегетативные) – необходимы для неосознанной регуляции деятельности тех или иных структур, например сосудов или внутренних органов.

В клинической практике выделяют мононейропатию – поражение одного нерва, множественную нейропатию – поражение нескольких нервов, локализованных в одной зоне, и полинейропатию – поражение нервов в различных зонах.

К самым частым видам нейропатии относятся диабетическая, токсическая, посттравматическая, вызванная остеохондрозом позвоночника или артритом.

Клинически нейропатия не характеризуется болью. Пациенты преимущественно жалуются на ощущение покалывания в зоне пораженного нерва, онемение,

нарушение чувствительности той или иной зоны, уменьшение подвижности в конечности (слабость при сжатии кулака). Автономная полинейропатия может проявляться нарушением потоотделения, пищеварения, функций мочеполовой системы и др. Это связано с нарушением передачи нервного импульса к мышцам, которые теряют способность нормально сокращаться, что и приводит к возникновению перечисленных выше симптомов.

Нейропатии развиваются в течение длительного периода времени, иногда годами оставаясь бессимптомными и недиагностированными. К провоцирующим факторам утяжеления их проявлений относят стресс, употребление алкоголя, обострение хронического заболевания.

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенной причиной развития нейропатий, среди которых самой распространенной считается диабетическая нейропатия – 50% случаев [1]. Согласно данным D. Ziegler и соавт., у 81,1% пациентов безболевого дистальная сен-



сорная диабетическая нейропатия не диагностируется своевременно [2], несмотря на то что в дебюте СД 2 типа проявления диабетической полинейропатии (ДПН) отмечаются у 20% [3]. Через шесть лет после выявления СД 2 типа у 21% больных регистрируются поражения центральной и периферической нервной системы [4]. Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2021 г. количество больных диабетом в мире достигло 537 млн. При этом отмечалось существенное увеличение частоты встречаемости СД с возрастом [5].

Однако статистика нарушений углеводного обмена не должна ограничиваться сбором данных в отношении распространенности СД, необходимо учитывать и случаи развития предиабета, количество которых, исходя из результатов исследования NATION, в пять раз превышает количество случаев СД [6]. У пациентов с предиабетом встречается билатеральное и симметричное поражение нервов нижних конечностей с градиентом выраженности нарушений от дистальных отделов до проксимальных, что характерно для пациентов с СД [7]. Диабетическая полинейропатия ассоциируется с возрастом риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, в том числе инсульта [8], а диабетическая автономная нейропатия является независимым фактором риска остро нарушения мозгового кровообращения, в том числе вследствие нарушения регуляции церебрального кровотока в сочетании с ангиопатией [9]. Сахарный диабет признан ведущей причиной развития периферических нейропатий [10].

Характерными клиническими симптомами ДПН являются дискомфорт, жжение, парестезии, онемение, аллодинии (боли при соприкосновении ног с бельем, одеждой и т.д.), гипералгезии (усиление чувствительности к болевым раздражителям). Это обусловлено тем, что в первую очередь поражаются сенсорные нервы. В случае прогрессирования заболевания повреждаются нервы верхних конечностей. Если в патологический процесс вовлекаются периферические нервы туловища, снижается чувствительность кожи в области груди и живота [11]. Изменения поверхностной чувствительности превосходят таковые глубокой чувствительности. Далее в патологический процесс вовлекаются двигательные нервы [12]. Прогрессирование повреждения периферических нервов приводит к потере всех видов чувствительности на фоне поражения чувствительных и проприоцептивных волокон. Утрата чувствительности обуславливает неспособность распознавания микротравм стоп и повышение риска изъязвлений и инфицирования с возможным формированием в дальнейшем глубоких язв и вовлечением в процесс костной ткани, что может привести к гангрене. У больных СД нетравматическая ампутация конечности проводится в 10–20 раз чаще, чем у не страдающих СД [13].

Болевая форма ДПН встречается в 40–50% случаев и ассоциируется со значительным снижением качества жизни [14].

В клинической практике СД давно признан междисциплинарным заболеванием из-за полиорганных метаболических процессов, развивающихся на фоне ги-

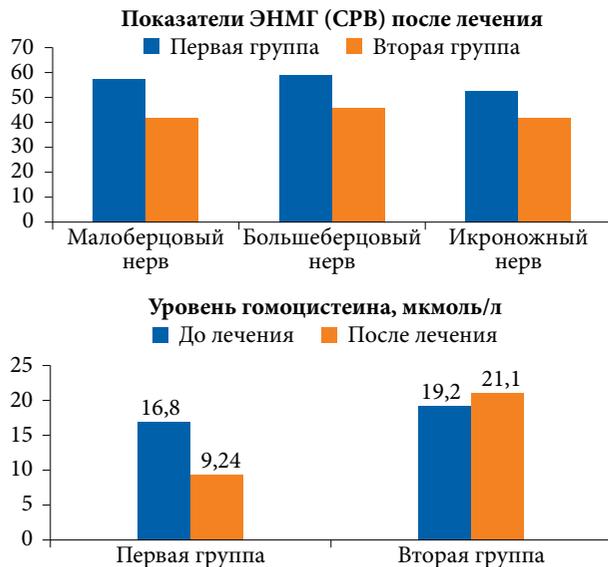
пергликемии и суточной патологической вариабельности гликемии, приводящих к формированию различных осложнений. Поражение периферической нервной системы отмечается от спинномозговых корешков до тонких нервных волокон, оно может проявляться изолированно и в сочетании с другими осложнениями заболевания [15].

Согласно определению, приведенному в десятом выпуске Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [16]. В документе также предложена классификация ДПН, согласно которой выделяют доклиническую стадию, стадию клинических проявлений и стадию осложнений. Четко определены группы риска: больные СД 1 типа, не достигающие целевой гликемии спустя пять лет от дебюта заболевания, и лица с СД 2 типа с момента диагностики заболевания.

Скрининг ДПН проводится у всех пациентов с СД 1 типа через пять лет от дебюта заболевания, у больных СД 2 типа – с момента установления диагноза. Скрининговое обследование должно проводиться ежегодно. Наиболее распространенным вариантом полинейропатии считается хроническая диабетическая дистальная симметричная сенсорная и/или сенсомоторная полинейропатия. Патогенез диабетической дистальной симметричной полинейропатии сложен и до конца неясен. Нервная система при СД поражается вследствие сложных многоуровневых метаболически-сосудистых нарушений.

В настоящее время существует несколько теорий патогенеза ДПН: метаболическая, сосудистая, генетическая, иммунная, и приоритет отдается микроангиопатиям [17, 18]. При ДПН за счет микрососудистых нарушений регистрируются диффузные поражения эндоневральных нервных волокон и периневрального пространства [19].

Нервная ткань – инсулиннезависимая ткань. При СД развивается хроническая гипергликемия и в нейронах существенно возрастает содержание глюкозы [12] с образованием конечных продуктов гликирования [20]. Необходимо подчеркнуть, что феномен метаболической памяти зависит от степени и продолжительности гипергликемии [21]. Среди механизмов повреждения периферических нервов в условиях хронической гипергликемии указывают активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, активацию протеинкиназы С, окислительного стресса, продукцию провоспалительных цитокинов и дефицит миоинозитола [22]. Увеличение активности полиолового пути приводит к усилению метаболизма сорбитола и фруктозы, при этом снижается концентрация миоинозитола (источника энергии нерва), что приводит к инактивации Na^+/K^+ -АТФазы и нарушению проведения нервного импульса. Активация протеинкиназы С ассоциируется с уменьшением активности Na^+/K^+ -АТФазы и стимуляцией простагландинов, которые отвечают за вазоконстрикцию.



Примечание. СРВ – скорость распространения возбуждения.

Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Накопление конечных продуктов гликирования в нервных клетках приводит к цитотоксичности. Конечные продукты гликирования могут индуцировать апоптоз шванновских клеток и высвобождение фактора некроза опухоли α [23, 24], модифицировать структурные протеины нервных волокон с образованием более ригидных форм, что приводит к нарушению аксонального транспорта и в конечном итоге к нейродегенерации. Нейродегенерация также может быть обусловлена повреждением пери- и эндоневральных сосудов в результате взаимодействия конечных продуктов гликирования с эндотелиальными клетками [25].

При СД развивается интраневральная гипоксия на фоне изменения реологических свойств крови, утолщения сосудистой стенки эндоневральных сосудов и изменения содержания в цитоплазме клеток фосфатных энергетических субстратов [17].

Ключевой медиатор адаптации к низкому напряжению кислорода – HIF-1 обеспечивает баланс окислительно-восстановительного гомеостаза, подавляя избыточное митохондриальное производство активных форм кислорода при хронической гипоксии. Гипергликемия подавляет HIF-1 посредством HIF-пролилгидроксилазного зависимого механизма, что приводит к избыточной продукции митохондриальных активных форм кислорода за счет усиления митохондриального дыхания, опосредованного пируватдегидрогеназной киназой 1. При диабете стабильность и функция HIF-1 сложно подавляются, регрессия HIF-1 играет центральную роль в перепроизводстве митохондриальных активных форм кислорода. Восстановление функции HIF-1 ослабляет гиперпродукцию активных форм кислорода, несмотря на стойкую гипергликемию, и обеспечивает защиту от апоптоза и повреждения почек. Выявлено,

что вторичная по отношению к гипергликемии подавленная функция HIF-1 способствует перепроизводству митохондриальных активных форм кислорода с прямыми патогенными эффектами [27].

Развитие окислительного стресса и избыточное образование активных форм кислорода в условиях глюкозотоксичности являются общими механизмами повреждения не только нервной ткани, но и сосудов [28].

Помимо вышеперечисленных процессов необходимо учитывать, что при нарушении углеводного обмена возрастает потребность в витамине B_1 (тиамине) и создаются условия для развития его дефицита.

Тиамин подавляет пути биосинтеза гексозамина, предупреждая развитие диабетической кардиомиопатии, что было доказано у животных с экспериментальным диабетом [29]. У больных СД 2 типа бенфотиамин (липофильный тиаминдифосфат) в дозе 1050 мг/сут предупреждает развитие эндотелиальной микро- и макрососудистой дисфункции и окислительного стресса [30]. При СД происходит повышенное выведение с мочой витамина B_2 (рибофлавина), уменьшение его усвоения [31]. Кроме того, усиливаются нарушения в обмене витамина В при этом в зависимости от стадии и степени тяжести СД [32, 33].

Витамин B_6 (пиридоксин) обеспечивает нормальный обмен белков, синтез тормозного медиатора центральной нервной системы γ -аминоасляной кислоты (ГАМК), адреналина и других медиаторов, необходим для использования железа при синтезе гемоглобина. Возрастание потребления белка, на практике наблюдаемое у больных СД, приводит к увеличению потребности в этом витамине [34]. Дефицит пиридоксальфосфата в плазме крови отмечается приблизительно у 25% пациентов независимо от продолжительности заболевания, пола и возраста [35].

Витамин B_{12} (цианокобаламин) необходим для синтеза нуклеиновых кислот, белков, для деления клеток, в том числе кровяных, предупреждения гемолиза, продукции миелиновой оболочки нервов, обеспечения синтеза различных соединений, в том числе ацетилхолина, предотвращения жирового перерождения клеток и тканей паренхиматозных органов (печени) [34, 36]. Большинство пациентов с СД 2 типа – лица средней и старшей возрастных групп, среди которых распространенность дефицита цианокобаламина составляет от 5 до 40% [37]. Необходимо также отметить, что одним из самых распространенных препаратов для лечения СД 2 типа является метформин. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованному в 2012 г., длительное применение метформина приводит к формированию дефицита витамина B_{12} . Дефицит витамина B_{12} вызывает гипергомоцистеинемия, которая способствует развитию атеросклероза.

При микроальбуминурии дефицит витаминов группы В носит более выраженный характер.

Витамины B_1 , B_6 и B_{12} составляют группу так называемых нейротропных витаминов, обеспечивающих нормальную структуру и функцию нервных клеток и препятствующих их повреждению при сахарном диа-



бете [34, 36]. Основой успешного лечения СД является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемии. Кроме того, это позволяет предотвратить или отсрочить развитие осложнений у пациентов с СД 1 типа и/или замедлить их прогрессирование у больных СД 2 типа.

Терапия ДПН должна быть комплексной и включать прием патогенетических препаратов, действие которых направлено на восстановление пораженных нервов и улучшение проведения возбуждения в нервных клетках, и симптоматических, способствующих уменьшению выраженности болевого синдрома и стресса, а также стабилизации психоэмоционального состояния. Пострегистрационные исследования достоверно подтверждают положительное влияние витаминов группы В у пациентов с нарушением нервной проводимости, в том числе при СД [38, 39]. Витамины группы В участвуют в энергетическом метаболизме, обладают антиоксидантными и антигиперальгическими эффектами. Была показана связь анальгетического и нейротропного эффектов витаминов группы В при лечении болевой нейропатии [40]. Применение этих препаратов позволяет снизить дозы прегабалина и габапентина у пациентов с ДПН, при этом отмечается лучший лечебный эффект по сравнению с монотерапией антиконвульсантами [41]. Витамины группы В повышают анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов при сочетанном применении [39].

Квадросинергизм агонистов пуриновых рецепторов, витаминов группы В и никотинамида обеспечивает значимое снижение нейропатических симптомов, ремиелинизацию и восстановление проведения нервных импульсов, повышая эффективность терапии и улучшая качество жизни пациентов с ДПН [42, 43].

Квадрозффект композиции компонентов Кокарнит достигается синергизмом их действия. В состав препарата входят 20 мг никотинамида, 50 мг кокарбоксилазы, 0,5 мг цианокобаламина и 10 мг трифосаденина динатрия тригидрата.

Комфортное внутримышечное введение лиофилизата Кокарнит обеспечивается комплементарным количеством ампул с растворителем, содержащим 0,5% лидокаина гидрохлорида объемом 2 мл для местной анестезии. Этот же набор ампул позволяет менять растворитель с лидокаином на воду для инъекций в случае клинической необходимости. Упаковка Кокарнит № 3 кратна 9–15 инъекциям требуемого курса терапии, что удобно для достижения квадрозффекта компонентов при одномоментном введении. Согласно классификатору клинико-фармакологических групп, Кокарнит относят к препаратам, улучшающим метаболизм и регенерацию нервных волокон периферической нервной системы. Четыре компонента в одной ампуле действуют одномоментно, однонаправленно, обладают синергизмом и потенцируют действия друг друга, тем самым обеспечивая высокую эффективность лечения.

Немаловажно и условие хранения препарата – до 25° С, что дает возможность хранить его вне холодильника.

Рассмотрим более подробно активные вещества препарата и их действие.

Никотинамид – одна из форм витамина РР, участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание, участвует в процессах выработки энергии и поддержания гомеостаза, метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен. Никотинамид – компонент фермента кодегидразы I (НАДН) и кодегидразы II (НАД-НФ), которые в свою очередь являются переносчиками водорода и участвуют в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие в переносе фосфата, регулирует процессы фосфорилирования, способствует доставке аденозинтрифосфата в клетки. Никотинамид восстанавливает трофику нервной и других ишемизированных тканей, обладая сосудорасширяющим действием на уровне мелких сосудов и капилляров, но в отличие от никотиновой кислоты не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, поэтому при его применении не возникает покраснения кожных покровов и чувства прилива к голове. Никотинамид оказывает мягкое седативное действие, применяется при лечении эмоциональных и нервно-психических расстройств, таких как тревожность, депрессия, снижение внимания. Никотинамид способствует уменьшению боли и улучшению подвижности суставов при остеоартрите. Данное вещество быстро распределяется во все ткани. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием никотинамида-N-метилникотинамида. Выводится почками. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 часа, стационарный объем распределения – около 60 л, общий клиренс – около 0,6 л/мин.

Кокарбоксилаза является коферментом, образующимся в организме из поступающего извне витамина В₁. Взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот, ликвидирует метаболический ацидоз. Опосредованно способствует образованию ацетил-кофермента А, синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани вследствие улучшения ее энергетического баланса. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану. Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, просвет коронарных сосудов. Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение.

Кокарбоксилаза быстро абсорбируется после внутримышечного введения, проникает в большинство тканей организма. Подвергается метаболическому разложению, выводится преимущественно почками.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в превращении гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований, а также в переносе одноуглеродистых



ферментов, является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, холина, креатина, метионина, регулирует образование карнитина – переносчика свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин является регулятором окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий. Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также в миелинизации нервных волокон. Оказывает гемопозитическое действие, повышает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови. Цианокобаламин также способен уменьшать повреждение органов и симптомы, связанные с COVID-19 [44], так как SARS-CoV-2 влияет на метаболизм витамина B₁₂, добавляя к собственным эффектам повышенный окислительный стресс, гипергомоцистеинемию, активацию каскада коагуляции, сужение сосудов, а также почечную и легочную васкулопатию [45]. Кроме того, дефицит витамина B₁₂ может приводить к нарушению функции дыхательной, желудочно-кишечной и центральной нервной систем [46]. При недостаточности витамина B₁₂ его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, однако при этом нарушаются фолиевопотребные реакции метаболизма. В крови цианокобаламин связывается с транскобаламинами I и II, которые транспортируют его в ткани. Вещество депонируется преимущественно в печени. Связывание с белками плазмы составляет 0,9%. Быстро всасывается после внутримышечного введения. Максимальная концентрация после внутримышечного введения достигается через один час. Из печени выводится с желчью в кишечник и снова всасывается в кровь. Период полувыведения – 500 дней. При нормальной функции почек 7–10% выводится почками, около 50% – через кишечник. При сниженной функции почек 0–7% – почками, 70–100% – через кишечник. Проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. Трифосаденина динатрия тригидрат является производным аденозина, стимулирует метаболические процессы, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат по принципу обратной связи препятствует преждевременному окислению ферментов препарата. Аденозинтрифосфат синтезируется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) и является основным энергетическим субстратом клетки. Оказывает вазодилатирующее действие, в том числе на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием, улучшает доставку крови к сердечной мышце, участвует в обмене веществ. Под влиянием аденозинтрифосфата происходит снижение артериального давления, расслабление гладкой мускулатуры, усиление коронарного и мозгового кровообращения. Аденозинтрифосфат участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, в передаче возбуждения с блуждающего нерва на сердце, улучшает проведение нервных импульсов, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах. После парентерального введения трифосаденина динатрия тригидрат проникает в клетки органов, где

расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты распада включаются в ресинтез аденозинтрифосфата. Глицин обладает глицин- и ГАМК-ергическим, α-1-адреноблолирующим, антиоксидантным и антитоксическим действием, регулирует деятельность глутаматных рецепторов. За счет нормализации и активации процессов защитного торможения в центральной нервной системе способен оказывать седативный и слабый антидепрессантный эффект, облегчает засыпание и нормализует сон, усиливает действие противосудорожных препаратов, антидепрессантов, антипсихотиков, а также обладает некоторыми ноотропными свойствами, улучшает память и ассоциативные процессы.

Включение в состав препарата Кокарнит дополнительных компонентов усиливает его эффективность и пролонгирует действие. Лидокаин добавлен в растворитель для уменьшения дискомфорта от введения препарата и продается отдельно.

Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с СД 2 типа продемонстрировано в исследовании А.С. Аметова и соавт. [47]. Для оценки влияния комплексной терапии α-липоевой кислотой с кокарбоксилазой, цианокобаламином, трифосаденина динатрия тригидратом и никотиномидом на степень выраженности диабетической нейропатии у пациентов с СД 2 типа были сформированы две группы, которые были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина и длительности сахарного диабета. Первая группа (n = 33) в течение десяти дней с шестимесячным интервалом получала комплексную терапию, вторая группа (n = 21) – только α-липоевую кислоту.

Преимущество комплексной терапии перед монотерапией отмечалось как в отношении показателей электрокардиографии (ЭКГ), так и уровня гомоцистеина. Несмотря на доказанное положительное действие препарата Кокарнит, при его назначении необходимо учитывать противопоказания к применению. К ним относятся острые кардиологические состояния, такие как острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тяжелые формы брадикардий, АВ-блокада второй-третьей степени, хроническая сердечная недостаточность (третий-четвертый функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), кардиогенный шок, синдром пролонгации QT, острые сосудистые состояния, тромбозы, геморрагический инсульт, гиперкоагуляция, в том числе при острых тромбозах, эритремия, эритроцитоз, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, воспалительные заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, подагра, гепатит, цирроз печени. Учитывая возможность проникновения через плаценту и в грудное молоко, препарат противопоказан во время беременности и грудного вскармливания. К противопоказаниям также относятся возраст до 18 лет (нет данных по применению у детей и подростков), повышенная чувствительность к любому компоненту препарата или растворителю.



Препарат Кокарнит обеспечивает нейрометаболический и анальгетический эффекты, положительно воздействует на эмоционально-вегетативные функции, уменьшает чувство усталости и психологическую нагрузку. Квадратный эффект Кокарнита имеет потенциал у пациентов с обострением неврологических и нейроэндокринных нарушений на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у коморбидных

пациентов (сосудистые, когнитивные, метаболические нарушения, а также нарушение функций почек и печени).

Кокарнит способен воздействовать на разные точки формирования осложнений СД и значительно улучшить качество жизни таких больных. Восстанавливая метаболические процессы, уменьшая боль, препарат повышает приверженность пациентов терапии. ☺

Литература

1. Unmar Y., Zafar M.I., Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: subclinical versus confirmed neuropathy. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2017; 37 (3): 337–342.
2. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 139: 147–154.
3. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J. Diabetes Investig.* 2017; 8 (5): 646–655.
4. Weng W., Liang Y., Kimball E.S., et al. Longitudinal changes in medical services and related costs in a single cohort of patients newly diagnosed with type 2 diabetes, 2006 to 2012. *Clin. Ther.* 2016; 38 (6): 1314–1326.
5. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14 (9): 528.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104–112.
7. Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyl S., et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE Cohort. *Diabetes Care.* 2015; 38 (5): 793–800.
8. Brownrigg J.R., de Lusignan S., McGovern A., et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2014; 100 (23): 1837–1843.
9. Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A., et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton. Neurosci.* 2003; 108 (1–2): 73–78.
10. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017; 93 (6): 1296–1313.
11. Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2016; 8: 54–57.
12. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): 136–154.
13. Moxey P.W., Gogalniceanu P., Hinchliffe R.J., et al. Lower extremity amputations – a review of global variability in incidence. *Diabet. Med.* 2011; 28 (10): 1144–1153.
14. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 53–61.
15. Sasaki H., Kawamura N., Dyck P.J., et al. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetol. Int.* 2020; 11 (2): 87–96.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
17. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375 (9733): 2215–2222.
18. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. *РМЖ.* 2013; 21 (36): 1843–1848.
19. Каракулова Т.А., Филимонова Т.А. Новые возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии. *Manage pain.* 2016; 4: 46–49.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (10): 4–10.
21. Rhee S.Y., Kim Y.S. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. *Diabetes Metab. J.* 2018; 42 (3): 188–195.
22. Bruschi L., da Rocha D., Filho E., et al. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. *Open J. Endocr. Metab. Dis.* 2017; 7 (1): 12–21.
23. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S., et al. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14 (10): 953–961.
24. Sekido H., Suzuki T., Jomori T., et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 320 (1): 241–248.
25. Giri B., Dey S., Das T., et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 107: 306–328.
26. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.



27. Zheng X., Narayanan S., Xu C., et al. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes. *Elife*. 2022; 11: e70714.
28. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The Pathogenesis of Diabetic Atherosclerosis // *Diabetes and Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Management, Contemporary Diabetes* / ed. G.V. Shrikhande, J.F. McKinsey. Springer, 2012. P. 13–26.
29. Kohda Y., Shirakawa H., Yamane K., et al. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by high-dose thiamine. *J. Toxicol. Sci.* 2008; 33 (4): 459–472.
30. Stirban A., Negrean M., Stratmann B., et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29 (9): 2064–2071.
31. Reddi A.S., Frank O., Baker H. Riboflavin excretion in normal and diabetic rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1990; 60 (3): 252–254.
32. Подорожный П.Г., Березин П.К. Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. М., 1972. С. 375–376.
33. Саратовский медицинский институт. Сборник трудов. Саратов, 1984. 110/127. С. 8–11.
34. Ваганова М.Е. Роль витаминов в лечении сахарного диабета. *Клиническая эндокринология*. 2009; 1: 1–7.
35. Davis R.E., Calder J.S., Curnow D.H. Serum pyridoxal and folate concentrations in diabetics. *Pathology*. 1976; 8 (2): 151–156.
36. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002.
37. Loikas S., Koskinen P., Irjala K., et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing*. 2007; 36 (2): 177–183.
38. Котов С.В., Исакова Е.В., Лиждвой В.Ю. и др. Эффективность препарата кокарнит при диабетической нейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 1: 37–42.
39. Морозова О.Г., Ярошевский А.А., Здыбский В.И., Липинская Я.В. Клинико-патогенетическая взаимосвязь вегетативной и миофасциальной дисфункции (оценка эффективности применения препарата Кокарнит) *Международный неврологический журнал*. 2013; 1 (55): 75–80.
40. Журавлева М.В., Ших Е.В., Махова Л.А. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 131–134.
41. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern. Emerg. Med.* 2015; 10 (1): 93–102.
42. Демидова О.А., Ших Е.В. Анальгетический потенциал агонистов пуриновых рецепторов и витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8 (1): 17–22.
43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 1: 40–51.
44. Dos Santos L.M.J. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biol. Pharm. Sci.* 2020; 11 (3): 1–5.
45. Sabry W., Elemetry M., Burnouf T., et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus. Apher. Sci.* 2020; 59 (1): 102717.
46. Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., Van der klauw M.M. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2019; 3 (2): 200–214.
47. Аметов А.С., Косян А.А., Пашкова Е.Ю., Пьяных О.П. Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019; 8 (3): 8–21.

Cocarnit – Highly Effective and Safe Approach to the Treatment of Diabetic Neuropathy

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD^{1,2}, A.N. Oranskaya, PhD¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

According to experts of the International Diabetes Federation, published in 2022, the number of diabetic patients exceeded 500 million. A similar situation is noted with regard to the prevalence of prediabetes. Thus, today there are more than 1 billion people with carbohydrate metabolism disorders in the world.

Medical and social significance to diabetes mellitus are attached with complications, among which neuropathy plays a significant role in the violation of various organs and systems, as well as the quality of life.

Modern methods of treatment of diabetic neuropathy allow achieving favorable results with a significant improvement in the quality of life of patients.

Cocarnit belongs to the group of drugs that improve the metabolism and regeneration of nerve fibers of the peripheral nervous system. The four components in one ampoule act simultaneously, unidirectional, have synergism and potentiate each other's actions, which ensures high efficiency of treatment.

Key words: diabetes, neuropathy, sensorimotor polyneuropathy, reactive oxygen species, thiamine, cyanocobalamin, pyridoxine, cocarboxylase

КОКАРНИТ®

www.cocarnit.ru

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (В ₁)	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг
Цианокобаламин (В ₁₂)	500 мкг



Флаконы 4 мл
или ампулы 3 мл
ЛП-002839

Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения полинейропатий, в т.ч. диабетической

- Улучшает аксональный транспорт и способствует ремиелинизации нервных волокон
- Доказанно улучшает нервную проводимость
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает нейрометаболический, регенеративный и антигипоксанта́ный эффекты
- Снижает субъективные и клинические проявления диабетической полинейропатии
- Улучшает качество жизни пациентов

Реклама



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

¹ Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

² Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

³ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. И.П. Павлова

Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии

Д.А. Искра, д.м.н., проф.¹, В.В. Афанасьев, д.м.н., проф.²,
А.Р. Волкова, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Дмитрий Анатольевич Искра, iskradm@mail.ru

Для цитирования: Искра Д.А., Афанасьев В.В., Волкова А.Р. Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-18-26

Проанализированы современные представления об этиопатогенезе диабетической полинейропатии. Так, основными этиологическими факторами являются гипергликемия и дислипидемия, которые вызывают нарушение метаболизма в нейрональном кластере. Развитие диабетической полинейропатии реализуется через механизмы нарушения гликолиза, окислительного стресса, системного воспаления, митохондриальной дисфункции, причем в дебюте поражения нервной системы ведущую роль играет системное воспаление. Вероятность возникновения нейропатической боли связана с наличием модифицируемых и немодифицируемых факторов риска: женский пол, возраст, ожирение, повышенный уровень гликированного гемоглобина, чрезмерное потребление алкоголя, длительное течение диабета, выраженность сенсорных расстройств, врожденная предрасположенность. Доказана клинико-патогенетическая связь боли с гипоксией периферических тканей, дефицитом витамина D, избыточным образованием метилглиоксаля. Манифестация клинических признаков вызвана поражением не только всего кластера, но и его глиальных элементов. Дисфункция шванновских клеток, сателлитных глиальных клеток и легкая сегментарная демиелинизация наблюдаются уже в дебюте диабетической полинейропатии. Указанные механизмы ведут к нарушению нейроглиальных взаимодействий, лежащих в основе трофики нейронов и формирования их генома. В метаболизме глиальных элементов важнейшую роль играют метаболитные агонисты рецепторов P2Y – пиримидиновые нуклеотиды (уридин, цитидин). Перспективность применения уридинсодержащих комплексов в терапии диабетической полинейропатии с восстановлением структурной целостности нервного волокна, регрессом клинической симптоматики, в том числе снижением выраженности боли, подтверждена результатами лабораторных и клинических исследований.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, боль, нейроглия, пуринергические рецепторы, уридинмонофосфат

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – частое осложнение сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов. Однако оно развивается не у всех пациентов. Факторами риска развития ДПН при СД являются недостаточный гликемический контроль [1], сердечно-сосудистая коморбидность, в частности артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, ожирение, курение [2], а также врожденная (генетическая) предрасположенность, заключающаяся в более высокой чувствительности периферических тканей к гипергликемии [3].

Понимание причин возникновения ДПН тем не менее не дает ответа на вопрос: почему у одних пациентов развивается это осложнение, а у других нет?



Другой не менее важный вопрос, не решенный до настоящего времени, – причины, по которым некоторые пациенты испытывают нейропатическую боль. Согласно эпидемиологическим данным, нейропатическая боль отмечается у 20–50% пациентов с СД и примерно у 60% больных ДПН [4].

Ключевыми факторами, приводящими к развитию ДПН, являются гипергликемия и дислипидемия. Влияние этих факторов опосредовано метаболическим и окислительным стрессом, приводящим к дегенерации аксонов [5, 6]. Повышенный уровень глюкозы способствует активации полиолового и гексоаминового путей, что ведет к образованию активных форм кислорода и развитию системного воспаления. Эти же процессы запускает дислипидемия, что в совокупности значительно усугубляет еще один крайне важный механизм поражения периферической нервной системы – повреждение митохондрий [7]. Крайне важно, что доминирующую роль в дебюте ДПН играет именно системное воспаление [8, 9].

При гипергликемии также наблюдается усиленное гликирование многочисленных структурных и функциональных белков нервной ткани с образованием конечных продуктов, которые тоже стимулируют высвобождение провоспалительных молекул и свободных радикалов. Изменение функции белков наблюдается и при естественном старении, поэтому у возрастных пациентов с диабетом модификация экспрессии генов и внутриклеточного (инсулинового) сигналинга выражена особенно ярко [10]. Аналогичные процессы происходят и в малых сосудах, изменения в которых вызывают нарушение перфузии нервов, провоцируя их гипоксию и дисфункцию [11]. Развитие ДПН связано также со снижением биодоступности тканей (чувствительности тканей и их рецепторов) к действию различных аутокинов – нейромедиаторов, факторов роста, включая инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, а также газотрансмиттеров (оксида азота и углерода), обеспечивающих условия для нормального функционирования сосудов и нервов [12, 13]. Важно отметить, что строгий контроль уровня глюкозы способен снизить частоту развития ДПН только при СД 1 типа. При СД 2 типа данное направление лечения не сопровождается достоверными положительными результатами [14]. При СД 2 типа невелика значимость и коррекции гипергликемии инсулином в отличие от СД 1 типа, при котором подобная терапия достаточно эффективна в отношении ДПН [15]. Описанные механизмы приводят к возникновению различных соматосенсорных фенотипов ДПН. Клиническая симптоматика при этом определяется преимущественным поражением толстых или тонких волокон. При поражении толстых волокон у пациентов выявляются расстройства тактильной (онемение) и вибрационной чувствительности, нарушается восприятие тела в пространстве (проприоцепция), в связи с чем возрастает риск падений и переломов, снижаются миотатические рефлексы, прежде всего ахиллов, могут наблюдаться уменьшение мышечной

силы и атрофия мышц стопы. Поражение тонких волокон сопровождается появлением расстройств температурной чувствительности. Пациенты предъявляют жалобы на чувство прохождения электрического тока, жжение. Кроме того, у них может наблюдаться вегетативная дисфункция.

Боль при ДПН встречается как при поражении толстых волокон (Аβ), так и при поражении тонких (С). При поражении первых боль имеет более глубокое распределение, а при поражении вторых – более поверхностное.

Таким образом, в клинической картине ДПН могут наблюдаться как симптомы выпадения (онемение, гипорефлексия), так и симптомы раздражения. Болевые феномены могут быть спонтанными. При поражении толстых волокон это чаще ноющая боль или покалывание, а при поражении тонких – чаще жжение, острая или колющая боль [16]. Могут определяться повышенная чувствительность к болевым стимулам (гипералгезия) или болевые ощущения к стимулам различных неболевых модальностей (аллодиния – чаще при поражении тонких волокон). Механическая гипералгезия при ДПН имеет достаточно высокую распространенность [17–19]. Тепловая гипералгезия (обычно в сочетании с сохраненной функцией тонких волокон – фенотип раздраженного ноцицептора) встречается существенно реже. У большинства пациентов с ДПН наблюдается сочетанное поражение толстых и тонких волокон (фенотип деафферентации), при этом механическая боль в глубоких тканях (оценивается по порогу боли при давлении) отмечается редко [20].

В настоящее время не изучены клинико-патогенетические параллели, позволяющие определить ведущий механизм развития того или иного фенотипа ДПН. Для болевых форм ДПН описаны модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Нейропатическая боль при ДПН чаще встречается у женщин [21], в старших возрастных группах [22], у пациентов с ожирением [23], повышенным уровнем гликированного гемоглобина [17], значительным потреблением алкоголя, длительным течением СД и выраженными сенсорными расстройствами [24], наследственной предрасположенностью [25].

В патогенезе боли при ДПН немаловажную роль играют структурно-функциональные поражения сосудов нервной системы [26] и нарушения регуляции периферического кровотока [27]. Обнаружено, что при гипоксии, связанной с нарушением регуляции местного кровотока в коже, вырабатываются специфические белки – фактор, индуцируемый гипоксией, 1α [28], и фактор фон Виллебранда [29], концентрация которых прямо коррелирует с выраженностью боли. Было также установлено, что у пациентов с болевой формой ДПН снижена концентрация витамина D в плазме крови [30]. Наконец, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в патогенезе нейропатической боли при СД участвует метилглиоксаль (альдегид пировиноградной кислоты) – побочный цитотоксический продукт гликолиза,

который реализует свои эффекты через активацию С-ноцицепторов и тепловую гипералгезию [31].

У пациентов с болевой формой ДПН помимо периферических обнаруживаются центральные изменения невральных структур. Структурные и функциональные модификации определяются в спинальных, соматомоторных, лимбических, таламических, восходящих и нисходящих модуляционных системах [32]. Выявлены изменения в высших корковых центрах: атрофия и аномальная активность соматомоторной и островковой коры головного мозга [29, 33], усиление мозгового кровотока в передней поясной коре [34]. Эти модификации могут быть следствием первичного поражения, а также хронизации нейропатической боли.

Отсутствие единой четкой концепции, позволяющей установить в каждом конкретном случае вероятность запуска и релевантность механизмов возникновения и развития ДПН, в том числе ее болевых форм, послужило предпосылкой к продолжению исследований, значительная часть которых в настоящее время сконцентрирована на оценке роли глиальных клеток в патогенезе неврологических осложнений СД.

При ДПН в первую очередь страдают нейрональные структуры, однако клетки глии являются такой же мишенью СД, что подтверждается выявлением признаков демиелинизации у части пациентов [7, 35]. Очевидно, что глиальные клетки периферической нервной системы также реагируют на диабетические состояния, что в свою очередь влияет на их важную функцию – питание и содействие выживанию нейронов.

В экспериментах на животных с помощью стрептозотоцина, специфической диеты и генетической индукции были созданы модели СД 1 и 2 типов [36, 37]. В рамках исследований определялись не только поражения дистальных аксонов, но и изменение взаимодействия нейронов с глиальными клетками. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при СД поражаются все структуры первичного сенсорного нейрона. Остается открытым вопрос о том, повреждаются ли в первую очередь периферические аксоны и связанные с ними шванновские клетки или доминирует поражение перикариона нейронов с сателлитными глиальными клетками, находящимися в дорсальных спинномозговых ганглиях.

Сателлитные глиальные клетки локализуются в сенсорных и автономных ганглиях периферической нервной системы, образуя тонкую и плотную оболочку вокруг каждой отдельной нейрональной сомы. Их количество пропорционально размеру нейрона. Двухнаправленная связь между нейронами и сателлитными глиальными клетками обнаружена в спинномозговых ганглиях и в значительной степени опосредована пуринергическими системами, особенно представленными классом P2 [38]. Сателлитные глиальные клетки экспрессируют рецепторы нейротрансмиттеров, транспортеры и ионные каналы, что позволяет контролировать метаболический и нейрональный гомеостаз. Кроме того, они высвобождают

нейроактивные вещества, такие как аденозинтрифосфат и цитокины, которые способны самостоятельно передавать сигналы от глии к нейрону [39].

Сателлитные глиальные клетки, окружающие нейроны спинномозгового ганглия, реагируют на повреждение нерва, вызывая сопряженную активность нейронов, а блокирование этих контактов ослабляет гипервозбудимость нервных клеток и механическую гипералгезию [40]. Вместе с тем реакция сателлитных глиальных клеток на СД может быть первичной, и тогда их взаимосвязь с сомой нейронов, опосредованная пуринергическими рецепторами, определяет феномен нейронального раздражения, клиническими эквивалентами которого в том числе являются болевые феномены. Подтверждением этого тезиса служат результаты исследований, в которых у крыс с моделью диабета ингибировали пуринергическую связь пораженных сателлитных глиальных клеток с нейронами и получали клинический эффект в виде снижения выраженности механической и тепловой гипералгезии [41].

При СД также нарушается функция шванновских клеток, причем легкая сегментарная демиелинизация наблюдается уже в дебюте ДПН при сохранном аксоне. Это позволяет предположить, что миелопатия может лежать в основе первичного повреждения нервных волокон и быть первым звеном в патогенезе ДПН [42]. Механизмы поражения нервных волокон при СД также актуальны для шванновских клеток, причем некоторые из них преобладают именно в данных глиальных элементах. В частности, это касается полиолового пути как наиболее изученного механизма развития ДПН. Доказано, что важнейший фермент этого метаболического процесса – альдозоредуктаза экспрессируется именно в шванновских клетках, что приводит к снижению выработки белков миелина и нейротрофических факторов [43, 44]. При этом также снижается экспрессия специфических белков клеточного сигналинга, что дополнительно способствует поражению нервных волокон, нарушению скорости проведения возбуждения, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и в конечном счете способствует развитию ДПН [45, 46].

В шванновских клетках, так же как в нервных волокнах, при диабете наблюдаются ультраструктурные аномалии в митохондриях [47]. Кроме того, специфические рецепторы, на которые действуют конечные продукты усиленного гликирования, расположены не только на аксонах, но и на шванновских клетках. Это позволяет предполагать возможный запуск окислительного стресса и воспаления в этих структурах еще до манифестации ДПН [48].

При диабете усиливаются иммунные реакции. Шванновские клетки считаются иммунокомпетентными, поскольку экспрессируют основные молекулы комплекса гистосовместимости II и несколько Toll-подобных и воспалительных рецепторов, а также продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, которые участвуют в патогенезе ДПН, могут sensibilizировать A β - и C-волокна и способствовать развитию боли [49].



Таким образом, участие глиальных клеток в патогенезе ДПН очевидно. При этом морфофункциональные изменения в них имеют клинические эквиваленты лишь на поздних стадиях ДПН, однако могут стать значимым или даже пусковым механизмом поражения нервных волокон и появления боли уже в дебюте заболевания.

С этой точки зрения определенным прорывом в лечении ДПН могло бы стать применение препаратов, влияющих на процессы регенерации нервной ткани, скорость химического синтеза миелина и метаболизм глиальных элементов. Их традиционно относят к нестероидным анаболическим средствам. Перспективными соединениями этой группы являются вещества, обеспечивающие образование пиримидинов и пуринов, участвующие в синтезах ДНК и РНК. Среди них в большей степени изучено действие производных уридина, агониста P2Y-медиаторных пуринергических систем, в которых он выполняет транзиттерную функцию, столь важную, что за это открытие в 1972 г. была присуждена Нобелевская премия.

Пуринергические рецепторы относят к классу типичных 7ТМ-рецепторов. Это трансмембранные рецепторы с семью внешними петлями узнавания лиганда уридина, имеющие свою топику и четко очерченную функцию. Уридин участвует в системной нейротрансмиттерной регуляции жизненно важных функций организма, таких как промежуточный обмен, терморегуляция, кровяное давление. Он оказывает ко-транзиттерное действие прежде всего в отношении к ГАМК-, холин- и дофаминергических систем, каждая из которых несет антиноцицептивный потенциал. Нейрональная сеть пуринергических систем образует регулирующий ноцицепцию Hub-рецептор. Доказано, что на ранних стадиях поражения нервных стволов при сбое процессинга (созревание pre-mRNA) и сплайсинга (вырезание и соединение нуклеотидов) усиливается поглощение уридина и цитидина, а их назначение сопровождается нормальным синтезом и регенерацией компонентов нервного кластера, при этом повышаются болевой порог и проводимость возбуждения по нерву [50].

В исследованиях на клеточных культурах установлено, что внеклеточный уридинтрифосфат (УТФ) взаимодействует с рецепторами P2Y шванновских клеток и активирует молекулярные механизмы, которые вызывают изменения в их цитоскелете, улучшают межклеточные контакты и стимулируют их миграцию [51, 52]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют констатировать, что уридин, включаясь в механизмы процессинга, по сути перепрограммирует шванновские клетки, результатом чего является активация восстановления нервных волокон [53]. Полученные на клеточных культурах результаты были подтверждены данными экспериментов на животных. В ходе их проведения зафиксирована значительная активация процессов ремиелинизации и регенерации аксонов травматически

поврежденного нерва с восстановлением скорости проведения возбуждения при использовании уридинмонофосфата (УМФ) и цитидинмонофосфата (ЦМФ) в течение 60 дней [54].

Следует различать действие уридина-медиатора и уридина-метаболита. Метаболитные реакции промежуточного и липидного обмена регулирует уридин-метаболит, одной из метаболических ветвей которого является поддержание синтеза нуклеотидов, обеспечивающих синтез и кругооборот миелина. Помимо этого уридин-метаболит (в виде УМФ) кооперативно связан с цитидином и фосфохолином. В этой связке он регулирует синтез фосфатидилхолина, структурообразующего фосфолипид клеточных мембран любого типа. Фосфатидилхолин обеспечивает постоянство каркасной и матричной функций в мембранном цикле Кеннеди. В данном цикле финальными метаболитами фосфатидилхолина являются миелин и сурфактант – главные мишени диабетической нейропатии и различных болезней легких. Следовательно, снижение пула УМФ может сопровождаться не только нарушением целостности мембран, но и снижением образования миелина и сурфактанта [55].

Важной особенностью действия уридина-медиатора и препаратов, разработанных на его основе, является пострецепторное действие пуринергических систем, особенно реализуемое через P2Y- и P4Y-рецепторы. Оно включает цепь молекулярных реакций, опосредуемых АМПК-системой – внутриклеточным белковым комплексом, который обеспечивает окисление глюкозы и жирных кислот в условиях низкой выработки клеточной энергии, что наблюдается при диабете, тем самым стимулируется митохондриальный биогенез за счет увеличения пула его ферментов, таких как цитохром С, сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа [56].

Пуринергический сигналинг также затрагивает верхние этажи биотрансформации глюкозы, увеличивает активность ферментов ее массопереноса, таких как глюкозный транспортер 4 (ГЛЮТ-4) и гексокиназа [57].

Помимо усиления активности АМПК-системы важной особенностью пострецепторного действия уридина является активация тирозинкиназных рецепторов, расположенных на мембранах ядер клеток, в частности TrkA-рецепторов. Эта взаимосвязь двух систем очень важна, так как лигандами Trk-рецепторов являются нейротрофины, один из которых – фактор роста нервов (NGF) поддерживает жизнеспособность нейронов и стимулирует их развитие и активность (рис. 1) [58].

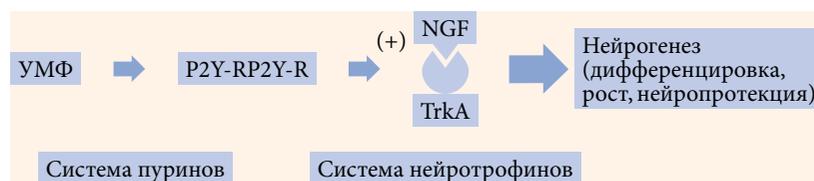


Рис. 1. Взаимосвязь пуринергических и нейротрофинергических систем

Таким образом, пострецепторное действие пуринергических систем обеспечивает [59]:

- ✓ увеличение глюкозозависимого высвобождения инсулина;
- ✓ усиление потребления глюкозы периферическими тканями;
- ✓ защиту островкового аппарата поджелудочной железы от апоптоза.

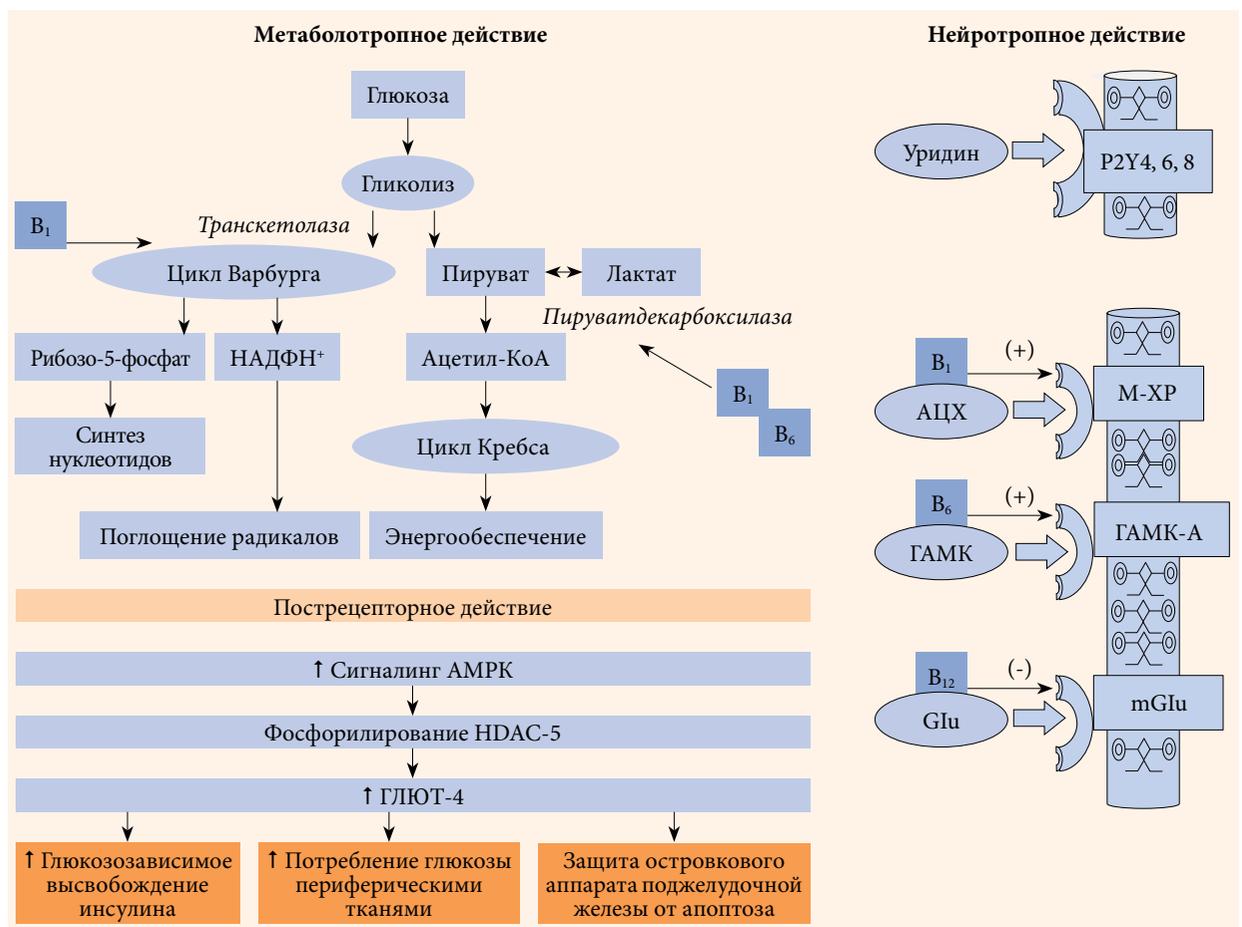
Иными словами, в действии уридина и препаратов, созданных на его основе, в частности комплекса Нейроуридин, прослеживаются три важных компонента: метаболический, нейротропный и пострецепторный, каждый из которых вносит свой вклад в репаративные процессы, имеющие место в развитии диабетической нейропатии (рис. 2).

Накопленная доказательная база позволила провести ряд клинических исследований по оценке целесообразности применения уридина и его производных при ДПН. В одном из них эффективность пиримидиновых нуклеотидов оценивалась у пациентов с СД 2 типа и ДПН второй и третьей стадий. Исследование показало, что демиелинизация у больных имела не только вторичное, но и первичное происхождение,

которое авторы связали с иммунными механизмами диабета. Терапия осуществлялась комплексом уридиндифосфата (УДФ), УТФ, УМФ, ЦМФ в течение 30 дней. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом улучшении показателей ремиелинизации и реиннервации у принимавших пиримидиновые нуклеотиды. При этом достигнутая положительная динамика сохранялась в течение трех месяцев после начала терапии [60].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективность уридина оценивалась у пациентов с СД 1 и 2 типов. Препарат назначали трехкратно в дозе 900 мг/сут в течение 180 дней. Авторы исследования констатировали повышение скорости распространения возбуждения по нерву у принимавших уридин в течение всего времени наблюдения. Примечательным является тот факт, что побочных эффектов и осложнений на фоне терапии выявлено не было [61].

Было также проведено клиническое исследование эффективности применения уридина при болевых формах ДПН. Пациентам с СД 1 и 2 типов в течение трех месяцев назначался комплекс пиримидино-



Примечание. ГАМК – γ-аминомасляная кислота и ее рецептор; Glu – глутамат и его рецептор; АМПК – клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс при обмене жиров и глюкозы; HDAC-5 – фермент, кодирующий геном HDAC-5, обеспечивает регуляцию транскрипции клеточного цикла.

Рис. 2. Механизмы действия уридина при диабетической нейропатии

вых нуклеотидов (УТФ, УДФ, УМФ, ЦМФ). Наряду с улучшением клинических и инструментальных показателей, свидетельствующих об ускорении регенерации нервов и процессов ремиелинизации, отмечено выраженное снижение болевого синдрома – примерно на 30% [62].

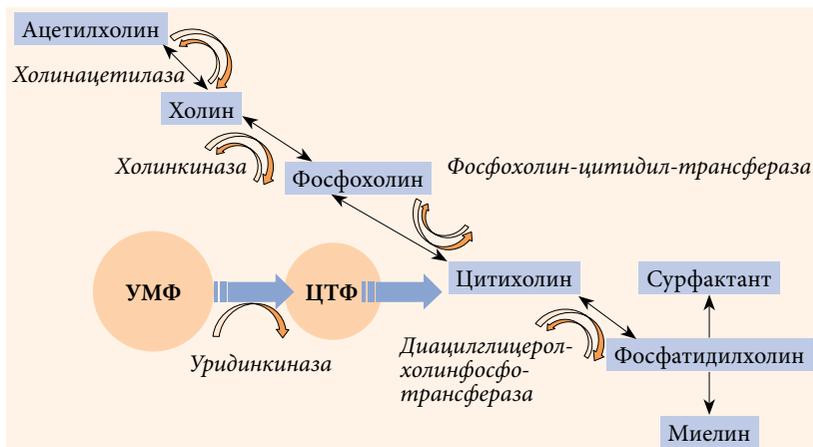
Анальгетические эффекты уридина связаны с его прямым и опосредованным действием на механизмы боли. Прямое действие прежде всего подразумевает влияние на факторы системного воспаления – приоритетной составляющей развития ДПН, особенно на начальных стадиях поражения невралных структур. Опосредованное действие реализуется через восстановление структурной целостности и нормального функционирования невралных и глиальных элементов.

Как уже было сказано выше, любое поражение нервов сопровождается дефицитом уридина, являющегося важным компонентом ДНК и РНК. Дефицит возникает из-за возросшей потребности в этом нуклеотиде и невозможности его внутриклеточного синтеза. По-видимому, поэтому при нейропатической боли наблюдается экспрессия пуриновых рецепторов в различных структурах центральной и периферической нервной системы. Например, рецепторы P2Y₂, которые расположены в нейронах тройничного ганглия, начинают инициировать и поддерживать аллодинии [63]. Рецепторы P2Y₆ и P2Y₁₁ экспрессируются в спинальной микроглии и регулируются в ответ на повреждение спинномозгового нерва, что проявляется гиперчувствительностью к механической боли и тактильной аллодинией [64, 65].

Таким образом, своевременное применение уридина предотвращает хронизацию болевых феноменов.

Представленный на отечественном рынке комплекс Нейроуридин содержит 150 мг УМФ, холин, фолиевую кислоту и витамины группы В (В₁, В₆ и В₁₂). Нейроуридин относится к биологическим активным добавкам, что не умаляет его свойств. Компоненты Нейроуридина органично дополняют действие УМФ на нервную ткань. В частности, синтез холина, из которого образуется ацетилхолин-медиатор (АЦХ), поддерживается пулом уридина, без которого уровень АЦХ снижается. Субстрат холина был введен в рецептуру Нейроуридина еще по одной причине. При синтезе миелина, в котором участвует уридин, вектор цикла Кеннеди смещается в сторону образования фосфатидилхолина, вследствие чего синтез холина, из которого образуется АЦХ, снижается (рис. 3). Холин 82,5 мг при резорбции, распределении и поступлении в мембраны создает тот необходимый пул, при котором синтез АЦХ не страдает. Таким образом, продуманный состав Нейроуридина позволяет обеспечить синтез миелина и не допустить потери АЦХ.

Более того, в экспериментальных исследованиях были продемонстрированы анальгезирующий эффект холина, в том числе при нейропатической боли, улучшение функционального восстановления и ре-



Примечание. ЦТФ – цитидинтрифосфат.

Рис. 3. Мембранный цикл Кеннеди и роль уридинмонофосфата в его реализации

генерации нерва, сенсорных симптомов и скорости проведения возбуждения по моторному нерву, регенерации и восстановления аксонов при рассечении периферического нерва [66–68]. Преимущества анальгетического действия холина в комбинации с пиримидиновыми нуклеотидами представлены в ряде фундаментальных работ, на основании анализа результатов которых сделан вывод о возможном синергизме эффектов компонентов данной комбинации [69].

Фолиевая кислота и витамины группы В, входящие в состав Нейроуридина, содержатся в пределах суточной потребности, которая обеспечивает их участие как в метаболических процессах, регулируемых витаминопрепаратами, так и в синаптических системах, где они выполняют роль аллостерических эффекторов (см. рис. 2). Следует добавить, что такие дозы не обеспечивают самостоятельного анальгетического действия, но способствуют регенерации нервов, снижают риск нежелательных проявлений фармакотерапии и поддерживают Hub-рецептор в его взаимосвязях с другими синаптическими системами. Следовательно, применение Нейроуридина уже на самых ранних этапах ДПН способно улучшить метаболические и регенеративные процессы в периферических нервах, а также функциональное состояние нервной ткани.

Проведенный обзор литературы не подразумевает применения уридиновых комплексов при ДПН в качестве монотерапии. Тем не менее уридинмонофосфат может быть использован в качестве дополнительного средства патогенетического лечения наряду с препаратами, позволяющими корректировать гипергликемию, дислипидемию, другие факторы риска развития ДПН, α-липоевой кислотой, бенфотиамином, ингибиторами альдозоредуктазы и протеинкиназы С, γ-линоленовой кислотой. Перспективным также видится применение уридинмонофосфата как ко-анальгетика при болевых формах ДПН в дополнение к антидепрессантам и габапентиноидам. ❁

Литература

1. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Cohort Diabetes Care*. 2013; 36 (10): 3208–3215.
2. Andersen S.T., Witte D.R., Dalsgaard E.-M., et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 1068–1075.
3. Prabodha L.B.L., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic peripheral neuropathy: a comprehensive literature review. *Int. J. Endocrinol*. 2018; 2018: 8641942.
4. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2020; 127 (4): 589–624.
5. Fernyhough P. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr. Diab. Rep*. 2015; 15 (11): 89.
6. Fernyhough P., McGavock J. Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb. Clin. Neurol*. 2014; 126: 353–377.
7. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017; 93: 1296–1313.
8. Herder C., Kannenberg J.M., Huth C., et al. Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 study. *Diabetes Care*. 2017; 40 (4): 569–576.
9. Magrinelli F., Briani C., Romano M., et al. The association between serum cytokines and damage to large and small nerve fibers in diabetic peripheral neuropathy. *J. Diabetes Res*. 2015; 2015: 547834.
10. Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol*. 2014; 18 (1): 1–14.
11. Tesfaye S., Harris N.D., Wilson R.M., Ward J.D. Exercise-induced conduction velocity increment: a marker of impaired peripheral nerve blood flow in diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1992; 35 (2): 155–159.
12. Schratzberger P., Walter D.H., Rittig K., et al. Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *J. Clin. Investig*. 2001; 107 (9): 1083–1092.
13. Van den Born J.C., Hammes H.P., Greffrath W., et al. Gasotransmitters in vascular complications of diabetes. *Diabetes*. 2016; 65 (2): 331–345.
14. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; 6 (6): CD007543.
15. Grote C.W., Wright D.E. A role for insulin in diabetic neuropathy. *Front. Neurosci*. 2016; 10: 581.
16. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C. The new age of sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015; 6: 94.
17. Themistocleous A.C., Ramirez J.D., Shillo P.R., et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*. 2016; 157 (5): 1132–1145.
18. Vollert J., Magerl W., Baron R., et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*. 2018; 159 (6): 1090–1102.
19. Kopf S., Groener J.B., Kender Z., et al. Deep phenotyping neuropathy: an underestimated complication in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes associated with albuminuria. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 146: 191–201.
20. Baron R., Maier C., Attal N., et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017; 158 (2): 261–272.
21. Truini A., Spallone V., Morganti R., et al. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. 2018; 159 (12): 2658–2666.
22. Van Acker K., Bouhassira D., De Bacquer D., et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009; 35 (3): 206–213.
23. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 139: 147–154.
24. Raputova J., Srotova I., Vlckova E., et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain*. 2017; 158 (12): 2340–2353.
25. Blesneac I., Themistocleous A.C., Fratter C., et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain*. 2018; 159 (3): 469–480.
26. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44 (11): 1973–1988.



27. Archer A.G., Roberts V.C., Watkins P.J. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1984; 27 (6): 563–567.
28. Quattrini C., Jeziorska M., Boulton A.J., Malik R.A. Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2008; 31 (1): 140–145.
29. Shillo P., Yiangou Y., Donatien P., et al. Nerve and vascular biomarkers in skin biopsies differentiate painful from painless peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Front. Pain Res.* 2021; 2: 731658.
30. Shillo P., Selvarajah D., Greig M., et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med. J.* 2019; 36 (1): 44–51.
31. Dull M.M., Riegel K., Tappenbeck J., et al. Methylglyoxal causes pain and hyperalgesia in human through C-fiber activation. *Pain*. 2019; 160 (11): 2497–2507.
32. Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R., et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain*. 2016; 157 (Suppl. 1): S72–80.
33. Selvarajah D., Wilkinson I.D., Fang F., et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: a multimodal MRI study. *Diabetes*. 2019; 68 (4): 796–806.
34. Watanabe K., Hirano S., Kojima K., et al. Altered cerebral blood flow in the anterior cingulate cortex is associated with neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry*. 2018; 89 (10): 1082–1087.
35. Kobayashi M., Zochodne D.W. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9 (6): 1239–1254.
36. O'Brien P.D., Sakowski S.A., Feldman E.L. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR J.* 2014; 54 (3): 259–272.
37. Sullivan K.A., Lentz S.I., Roberts J.L. Jr., Feldman E.L. Criteria for creating and assessing mouse models of diabetic neuropathy. *Curr. Drug Targets*. 2008; 9 (1): 3–13.
38. Huang L.-Y.M., Gu Y., Chen Y. Communication between neuronal somata and satellite glial cells in sensory ganglia. *Glia*. 2013; 61 (10): 1571–1581.
39. Hanani M. Intercellular communication in sensory ganglia by purinergic receptors and gap junctions: implications for chronic pain. *Brain Res. Rev.* 2012; 1487: 183–191.
40. Huang T.-Y., Belzer V., Hanani M. Gap junctions in dorsal root ganglia: possible contribution to visceral pain. *Eur. J. Pain*. 2010; 14 (1): 49.e1–11.
41. Liu S., Zou L., Xie J., et al. LncRNA NONRATT021972 siRNA regulates neuropathic pain behaviors in type 2 diabetic rats through the P2X7 receptor in dorsal root ganglia. *Mol. Brain*. 2016; 9: 44.
42. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005; 48 (3): 578–585.
43. Kawashima R., Kojima H., Nakamura K., et al. Alterations in mRNA expression of myelin proteins in the sciatic nerves and brains of streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurochem. Res.* 2007; 32 (6): 1002–1010.
44. Dey I., Midha N., Singh G., et al. Diabetic Schwann cells suffer from nerve growth factor and neurotrophin-3 underproduction and poor associability with axons. *Glia*. 2013; 61 (12): 1990–1999.
45. Calcutt N.A., Allendoerfer K.L., Mizisin A.P., et al. Therapeutic efficacy of sonic hedgehog protein in experimental diabetic neuropathy. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (4): 507–514.
46. Chapouly C., Yao Q., Vandierdonck S., et al. Impaired hedgehog signalling-induced endothelial dysfunction is sufficient to induce neuropathy: implication in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109 (2): 217–227.
47. Mizisin A.P., Nelson R.W., Sturges B.K., et al. Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathol.* 2007; 113 (4): 431–442.
48. Haslbeck K.M., Neundörfer B., Schlötzer-Schrehardt U., et al. Activation of the RAGE pathway: a general mechanism in the pathogenesis of polyneuropathies? *Neurol. Res.* 2013; 29 (1): 103–110.
49. Shi X., Chen Y., Nadeem L., Xu G. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J. Neuroinflammation*. 2013; 10: 69.
50. Bernstock J. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol. Rev.* 2007; 87 (2): 659–797.
51. Martiane T., Carrascal M., Lamarca A., et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization. *Proteomics*. 2012; 12 (1): 145–156.
52. Lamarca A., Gella A., Martiane T., et al. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e98998.
53. Boerboom A., Dion V., Chariot A., Franzen R. Molecular mechanisms involved in schwann cell plasticity. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 38.
54. Wattig B., Schalow G., Heydenreich F., et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. *Electrophysiologic and morphometric investigations. Arzneimittelforschung*. 1992; 42 (9): 1075–1078.
55. Koolman J., Roehm K. *Color Atlas of Biochemistry*. 5th edn., 2018.
56. Zong H., Ren J.M., Young L.H., et al. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99: 15983–15987.

57. Ojuka E.O., Jones T.E., Nolte L.A., et al. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca(2+). *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282 (5): E1008–1013.
58. Malenka R.C., Nestler E.J., Hyman S.E. Chapter 8: Atypical neurotransmitters. In: *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* / ed. A. Sydor, R.Y. Brown. 2nd edn. New York: McGraw-Hill Medical, 2009.
59. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P., Guevara-Aguirre M., et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3 (70): 70ra13.
60. Skrypko L., Gryb V., Skrypko V. Efficiency of pyrimidine nucleotides in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic polyneuropathy. *Pharma Innovation J.* 2016; 5 (9): 68–71.
61. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86 (1): 3–7.
62. Muller D. Treatment of neuropathic pain syndrome. Results of an open study on the efficacy of a pyrimidine nucleotide preparation. *Fortschr. Med. Orig.* 2002; 120 (4): 131–133.
63. Li N., Lu Z.Y., Yu L.H., et al. Inhibition of G protein-coupled P2Y2 receptor induced analgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Mol. Pain.* 2014; 10: 21.
64. Barragán-Iglesias P., Pineda-Farias J.B., Cervantes-Durán C., et al. Role of spinal P2Y6 and P2Y11 receptors in neuropathic pain in rats: possible involvement of glial cells. *Mol. Pain.* 2014; 10: 29.
65. Kobayashi K., Yamanaka H., Yanamoto F., et al. Multiple P2Y subtypes in spinal microglia are involved in neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Glia.* 2012; 60 (10): 1529–1539.
66. Arenth P.M., Russell K.C., Ricker J.H., Zafonte R.D. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PMR.* 2011; 3 (6 Suppl. 1): S123–131.
67. Rowley T.J., McKinstry A., Greenidge E., et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (2): 201–207.
68. Caner B., Kafa M.I., Bekar A., et al. Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurol. Res.* 2012; 34 (3): 238–245.
69. Mibielli M.A., Nunes C.P., Goldberg H., et al. Nucleotides cytidine and uridine associated with vitamin B12 vs B-complex vitamins in the treatment of low back pain: the NUBES study. *J. Pain Research.* 2020; 13: 2531–2541.

Clinical and Pharmacological Substantiation of Diabetic Polyneuropathy Pathogenetic Therapy New Directions

D.A. Iskra, MD, PhD, Prof.¹, V.V. Afanasyev, MD, PhD, Prof.², A.R. Volkova, MD, PhD, Prof.³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Dmitriy A. Iskra, iskradm@mail.ru

Analyzed modern conceptions about the etiopathogenesis of diabetic polyneuropathy. Thus, the main etiological factors leading to the development of the disease are hyperglycemia and dyslipidemia, which cause metabolic disorders in the neuronal cluster. The development of diabetic polyneuropathy is implemented through the mechanisms of impaired glycolysis, oxidative stress, systemic inflammation, mitochondrial dysfunction, and systemic inflammation plays a leading role in the onset of damage to the nervous system. The probability of neuropathic pain is associated with the presence of modifiable and unmodifiable risk factors: female gender, age, obesity, elevated levels of glycosylated hemoglobin, excessive alcohol consumption, prolonged diabetes, severity of sensory disorders, genetic predisposition. The clinical and pathogenetic relationship of pain with hypoxia of peripheral tissues, vitamin D deficiency, excessive methylglyoxal formation has been proven. The manifestation of clinical signs is caused not only by the defeat of the entire cluster, but also by its glial elements. Dysfunction of Schwann cells, satellite glial cells and mild segmental demyelination are observed already in the onset of diabetic polyneuropathy. These mechanisms lead to disruption of the neuroglial interactions underlying the trophic neurons and the formation of their genome. Metabotropic P2Y receptor agonists, pyrimidine nucleotides (uridine, cytidine), play an important role in the metabolism of glial elements. The prospects of using uridine-containing complexes in the treatment of diabetic polyneuropathy with the restoration of the structural integrity of the nerve fiber, regression of clinical symptoms, including the decrease in the severity of pain, have been confirmed by the results of laboratory and clinical studies.

Key words: diabetic polyneuropathy, pain, neuroglia, purinergic receptors, uridine monophosphate

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии

И.Е. Лунева, Д.А. Гришина, к.м.н., Н.А. Супонева, д.м.н., проф.,
член-корр. РАН

Адрес для переписки: Ирина Евгеньевна Лунева, lunevairineurology@gmail.com

Для цитирования: Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-28-36

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) считается наиболее частым осложнением сахарного диабета и встречается более чем у половины больных. ДПН – ключевой фактор трофических нарушений, развития диабетической стопы и наиболее частая причина нетравматических ампутаций нижних конечностей, которые возможно избежать в 80% случаев при своевременной диагностике и терапии. При ДПН показаны коррекция гликемии и модификация образа жизни, патогенетическое и симптоматическое лечение.

В настоящее время α-липовая кислота является единственным препаратом с доказанной эффективностью для патогенетического лечения ДПН. Своевременное назначение патогенетической, а также эффективной симптоматической терапии уменьшает выраженность нейропатической боли, улучшает качество сна, подвижность пациентов и качество их жизни в целом, а также влияет на степень прогрессирования нейропатии, что способно снизить не только риск инвалидизации, но и сердечно-сосудистые риски, а также риск смерти.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, диабетическая периферическая нейропатия, α-липовая кислота, габапентин, нейропатическая боль

Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое многофакторное заболевание, которое требует мультидисциплинарного подхода, выходящего за рамки контроля и снижения гипергликемии [1]. Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) является наиболее частым осложнением как СД 1 типа, так и СД 2 типа и встречается более чем у половины больных [2]. В Северной Америке диабет признан основной причиной развития периферической нейропатии [3].

Если ДПН у пациентов с СД 1 типа обычно развивается через несколько лет от его дебюта, то у больных СД 2 типа может встречаться уже при постановке диагноза, а иногда на стадии предиабета [4].

ДПН – ключевой фактор трофических нарушений, возникновения диабетической стопы и наиболее частая причина нетравматических ампутаций нижних конечностей в странах с высоким уровнем дохода [5, 6]. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, у больных СД нижние конечности ампутуют в десять раз чаще, чем у лиц без диабета [7]. Важно отметить, что в 80% случаев развитие диабетической стопы и ампутаций можно было бы предотвратить при своевременной диагностике и лечении [5].

Наиболее частая форма ДПН – дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, когда в патологический процесс вовлекаются чувствительные и двигательные нервные волокна, однако нередко выявляются и признаки повреждения тонких или вегетативных волокон, что может наблюдаться как в дебюте диабетической нейропатии, так и по мере ее прогрессирования [8]. При автономной (вегетативной) ДПН вовлекаются волокна, иннервирующие сердце, желудочно-кишечный тракт, органы мочеполовой системы, мышцу, суживающую зрачок, и потовые железы. Частота кардиальной автономной ДПН в исследовании Diadet Control and Complications Trials/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications достигала 30% у пациентов с СД 1 типа с катамнезом заболевания 20 лет и 60% у пациентов с СД 2 типа с катамнезом заболевания 15 лет [2]. Основными факторами риска возникновения ДПН при СД являются неадекватный гликемический контроль, ожирение, длительность заболевания, возраст пациента, артериальная гипертензия в анамнезе, курение, наличие гипогликемических состояний, гиперлипидемия [9].

Контроль гликемии может предотвратить развитие ДПН у пациентов с СД 1 типа и невыраженно замедлить ее прогрессирование у лиц с СД 2 типа [10, 11].



В настоящее время акцент делается на профилактике и раннем выявлении осложнений диабета, в первую очередь ДПН. Так, согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации 2022 г., всех пациентов необходимо обследовать для верификации ДПН с момента диагностирования СД 2 типа или через пять лет после диагностирования СД 1 типа, далее – не реже одного раза в год [1]. Эксперты Европейской ассоциации по изучению диабета установили, что риск наступления острого сердечно-сосудистого события (инсульта, инфаркта, внезапной сердечной смерти) вдвое выше у пациентов с СД независимо от наличия других факторов риска [1].

Нарушение вибрационной чувствительности считается предиктором трофических нарушений и образования язв стопы [1]. В некоторых исследованиях изменения тактильной чувствительности и осязания определены как предикторы сердечно-сосудистых осложнений [10]. Это имеет важное значение, так как ДПН повышает риск смертельных исходов при СД. Изменения вибрационной чувствительности и скорости передачи возбуждения по нервам у больных СД признаны независимыми предикторами смерти [11].

Таким образом, ДПН и ее осложнения являются значительным медицинским, социальным и финансовым бременем как для пациента и его семьи, так и для здравоохранения и общества в целом [2].

Диагностика

Постановка диагноза ДПН в первую очередь основывается на клинической оценке, которая включает подробный сбор анамнеза, физикальный осмотр, определение неврологического статуса. Диагностика ДПН не всегда проста, так как в 50% случаев патология протекает асимптомно. Однако раннее выявление и своевременное лечение уменьшают риск развития трофических язв стопы и ампутаций [12].

У больных необходимо установить неврологический статус, начало появления симптомов, их распределение, возникновение новых жалоб и эффективность предшествующей терапии [13]. При неврологическом осмотре особое внимание следует уделить оценке чувствительности. Вибрационная чувствительность определяется с помощью 128 Гц камертона, тактильная – с помощью 10 г монофиламента, болевая и температурная – с помощью одноразовой иголки и терморучки [14]. Обязательным является осмотр стоп на наличие дефектов кожи и трофических нарушений [2].

При ДПН могут угнетаться сухожильные рефлексy, в некоторых случаях появляться двигательные нарушения, гипотрофия мышц, походка становится атактической [15].

В начале заболевания нередко повреждаются только тонкие волокна и первыми жалобами являются боль и чувствительные нарушения (жжение, парестезии).

Для автономной нейропатии при диабете характерны такие симптомы, как скрытая гипогликемия, тахикардия в состоянии покоя, ортостатическая гипотензия, гастропарез, нарушение перистальтики ободочной кишки (запоры) и энтеропатия (диарея), эректильная дисфункция у мужчин и нарушение сексуальной функции у женщин, нейрогенный мочевого пузыря, судомоторная дисфункция с повышением или понижением потоотделения [1].

Согласно консенсусу, принятому на Восьмом Международном симпозиуме по диабетической невропатии в Торонто, предлагается выделять возможную, вероятную и подтвержденную ДПН. Изолированное повреждение тонких волокон у пациента с СД эксперты определили как субклиническую ДПН [9].

Несмотря на то что диагноз ДПН является клиническим, электронейромиографическое исследование – одно из составляющих оценки ДПН, особенно с учетом вариабельности симптомов и их прогрессирования. Электронейромиография при ДПН стандартизирована и широко применяется на практике, однако она неинформативна при нейропатии тонких волокон.

Золотым стандартом диагностики нейропатии тонких волокон является биопсия кожи с количественной оценкой плотности внутриэпидермальных нервных волокон, но, учитывая инвазивность метода, а также недоступность его во многих лабораториях, она проводится нечасто. Конфокальная микроскопия роговицы – неинвазивный метод офтальмологического осмотра, сравнимый с биопсией кожи при диагностике ДПН [16]: длина нервных волокон роговицы служит предиктором развития ДПН у пациентов с СД 1 типа [17], плотность нервных волокон роговицы имеет диагностическое значение при СД 1 и 2 типов [16, 18].

У больных СД с асимметричной нейропатией, мононейропатиями, поражением черепных нервов, преимущественно двигательными нарушениями, быстро прогрессирующими симптомами, а также с преобладанием симптоматики в руках могут иметь место недиабетические причины развития нейропатии, что требует дообследования.

Дифференциальный диагноз ДПН включает токсический генез, дефицит витамина B₁₂, моноклональную гаммапатию, уремию, гипотиреоз, паранеопластический генез, поражение периферических артерий, воспалительные или инфекционные заболевания, а также прием нейротоксических препаратов [19, 20].

Лечение

Ведение пациентов с ДПН включает:

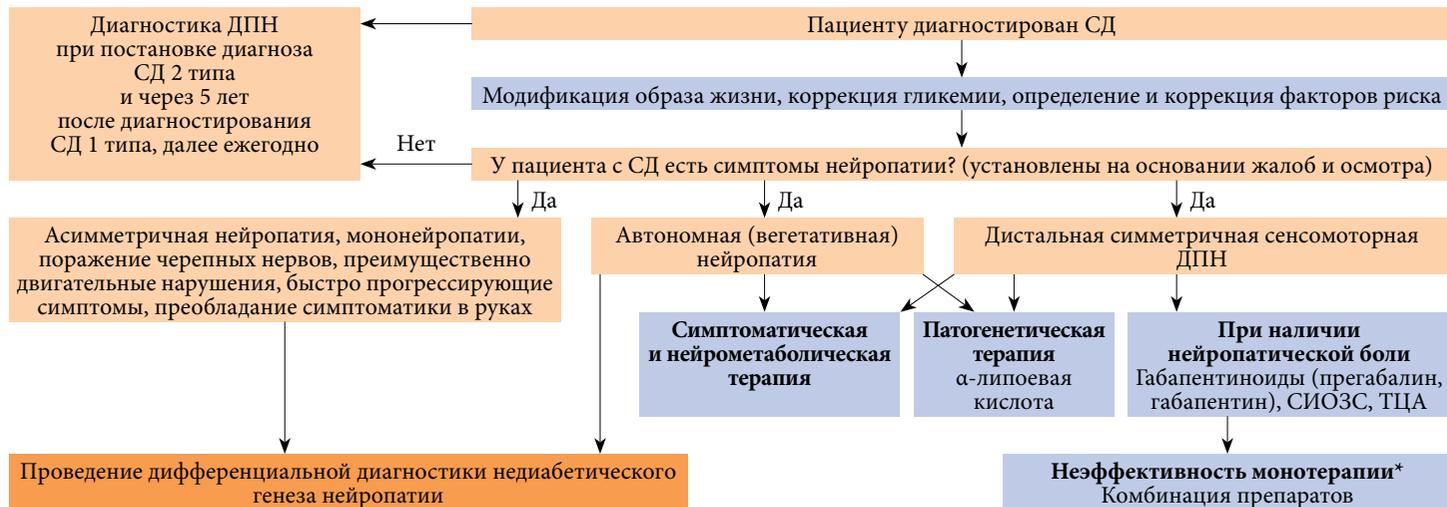
- коррекцию гликемии, модификацию образа жизни и факторов риска;
- патогенетическое лечение;
- симптоматическую терапию.

Алгоритм терапии ДПН представлен на рис. 1.

Коррекция гликемии и модификация образа жизни

Установлено, что нормальный или близкий к нормальному гликемический индекс, поддерживаемый с ранних стадий диабета, снижал или предотвращал развитие ДПН у пациентов с СД 1 типа [21, 22]. При СД 2 типа ситуация не столь однозначна. Так, в ряде исследований показано, что поддержание нормального гликемического индекса при СД 2 типа неубедительно влияло на предотвращение или замедление прогрессирования симптомов ДПН [1, 23]. Согласно результатам других исследований, достижение целевой гликемии тормозило развитие ДПН у больных СД 2 типа [24].

Наряду с гликемией оценивалась роль других факторов в развитии и прогрессировании ДПН, в частности снижения массы тела, интенсивной тактики сахароснижающей



* Терапия в эффективных дозах в течение трех месяцев.

Рис. 1. Алгоритм лечения диабетической периферической нейропатии

терапии, а также сердечно-сосудистых осложнений. Модификация образа жизни, включающая снижение массы тела, способствовала уменьшению неврологических жалоб. Интенсивная сахароснижающая терапия достоверно влияла на прогрессирование ДПН при СД 1 типа и не влияла на течение ДПН при СД 2 типа. Вклад факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений на течение ДПН не выявлен [20].

Патогенетическое лечение

В патогенезе ДПН выделяют несколько звеньев. Одно из них – накопление свободных форм кислорода и карбониллов ввиду нарушения функций митохондрий на фоне гипергликемии и гиперлипидемии. Активные формы кислорода и карбониллы повреждают ДНК и активируют стрессовые и воспалительные реакции, что приводит к изменению экспрессии генов и повышению выработки воспалительных хемокинов и цитокинов, что запускает апоптоз [20].

В клинической практике изучаются несколько препаратов, влияющих на окислительный стресс, – препараты из группы витамина Е, ингибиторов альдозоредуктазы, α-липовой кислоты.

Достоверного влияния витамина Е и ингибиторов альдозоредуктазы на течение ДПН в настоящее время не выявлено [20], однако доказана эффективность α-липовой кислоты [25]. Данная кислота относится к группе метаболитических препаратов, является коферментом в реакции окислительного фосфорилирования пировиноградной кислоты и кетокислот. Она защищает клетки от токсического воздействия активных форм кислорода, а также обладает синергичным действием с инсулином [26].

Эффективность и безопасность как внутривенного (в/в), так и перорального применения α-липовой кислоты при ДПН оценивались во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [27]. Эффективность внутривенного введения препарата в дозе 600 мг/сут стала предметом исследования SYDNEY, в которое было включено 120 пациентов с симптомной ДПН. Участники исследования были рандомизированы на две группы: при-

нимавших α-липовую кислоту (n = 60) и плацебо (n = 60). Длительность лечения составила три недели. У получавших α-липовую кислоту по сравнению с принимавшими плацебо уменьшились симптомы ДПН (p = 0,001), оцениваемые с помощью шкалы общей оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS) и шкалы невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS). В группе α-липовой кислоты по сравнению с группой плацебо также снизилась дистальная латентность сенсорного ответа икроножного нерва. Клиническое улучшение состояния пациентов в группе α-липовой кислоты отметили 66,7% врачей, в группе плацебо – 1,7% (p = 0,001) [28].

Эффективность пероральной терапии α-липовой кислотой оценивалась в исследованиях SYDNEY 2 и NATHAN 1. Длительность терапии в исследовании SYDNEY 2 составила пять недель, в исследовании NATHAN 1 – четыре года. В группе α-липовой кислоты в отличие от группы плацебо средний балл по TSS снизился на 4,5–4,9 против 2,9 балла (p < 0,05). Значительное уменьшение боли, оцениваемой по шкале невропатических нарушений и шкале невропатических симптомов (Neuropathy Symptom Score, NSC), наблюдалось у получавших α-липовую кислоту [29]. В исследовании NATHAN 1 в качестве дополнительных диагностических инструментов использовали шкалу симптомов нейропатии нижних конечностей (NIS-LL) и подшкалу мышечной слабости NIS-LL. Изменения на фоне терапии по NIS и NIS-LL, а также по подшкале мышечной слабости NIS-LL относительно исходного уровня были более выраженными в группе α-липовой кислоты по сравнению с группой плацебо (p = 0,028, p = 0,05 и p = 0,045 соответственно). Клинически значимое улучшение, а также уменьшение прогрессирования симптомов ДПН оказались более выраженными среди применявших α-липовую кислоту. Общая оценка переносимости лечения и частота прекращения терапии ввиду развития нежелательных реакций между группами не различались [30]. Комбинированная терапия (в/в и пероральная) α-липовой кислотой оценивалась в исследовании ALADIN II, в котором приняли участие 65 пациентов с ДПН. Всем паци-



ентам проводилась инфузия препарата или плацебо пять дней с дальнейшим пероральным приемом в течение двух лет. Амплитуда сенсорного ответа и скорость проведения возбуждения икроножного нерва значительно увеличились в группе α -липоевой кислоты по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Изменения нейрофизиологических параметров большеберцового нерва не отмечено. Не было также зафиксировано динамики по шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) [31].

Метаанализы клинических испытаний подтвердили эффективность α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут при в/в введении в течение трех недель и пероральном приеме в течение пяти недель и шести месяцев. На фоне такого лечения у больных уменьшилась выраженность нейропатической боли, онемения и жжения. Статистически значимые улучшения по TSS отмечались со второй недели терапии, которые увеличивались в течение всего времени лечения. Зафиксировано также более выраженное уменьшение изменений по NIS у получавших α -липоевую кислоту по сравнению с применявшими плацебо [32].

С учетом хронического, неуклонно прогрессирующего характера течения заболевания не менее важна продолжительность эффекта терапии. Согласно данным исследования SYDNEY, уменьшение симптомов, таких как боль, онемение и парестезии, а также снижение величины TSS, сохранялось в течение шести месяцев после стандартной терапии α -липоевой кислотой в дозе 600 мг/сут в/в в течение трех недель (рис. 2) [33].

В клинической практике применяются препараты α -липоевой кислоты на основе этилендиаминовой, меглониновой и трометамоловой солей. Наиболее часто побочные эффекты отмечались при использовании препаратов на основе этилендиаминовой соли, что потребовало поиска новых лекарственных форм, обеспечивающих лучшую переносимость лечения. В 1994 г. проведено сравнительное исследование препаратов на основе этилендиаминовой и трометамоловой солей, доказавшее меньшую частоту развития местных побочных эффектов при использовании препаратов на основе трометамоловой соли [34].

Оригинальным препаратом α -липоевой кислоты для в/в введения на основе трометамоловой соли является Тиоктацид® 600 Т. Существует препарат α -липоевой кислоты для перорального применения быстрого высвобождения – Тиоктацид® БВ, позволяющий избежать высокой вариабельности концентрации в плазме крови.

Исходя из результатов проведенных исследований, можно сделать вывод об уменьшении симптомов ДПН, в особенности болевого синдрома, при в/в введении α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение трех недель и при пероральном применении более пяти недель. Длительная терапия α -липоевой кислотой также улучшает клинические показатели, в том числе мышечной слабости.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия складывается из лечения нейропатического болевого синдрома, коррекции вегетативной дисфункции, а также других клинических проявлений нейропатии при диабете.

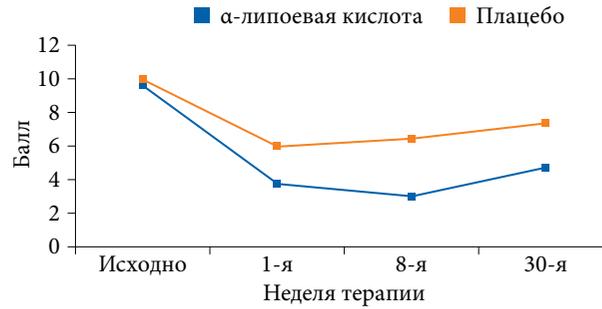


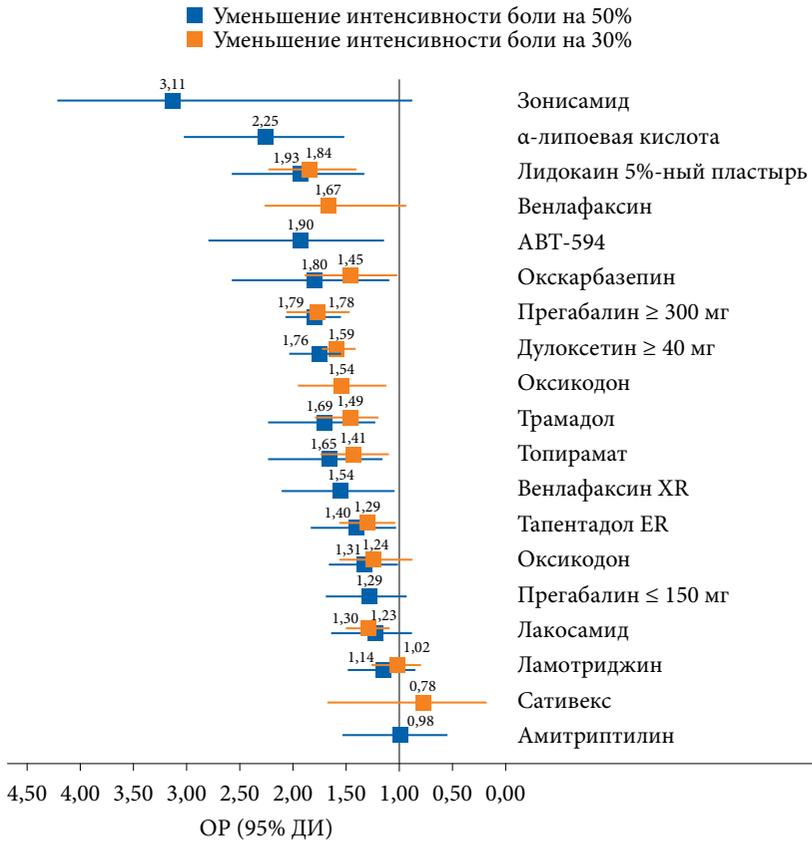
Рис. 2. Эффективность терапии α -липоевой кислотой, оцениваемая по TSS

Лечение нейропатической боли. Нейропатическая боль является следствием поражения соматосенсорных структур и патологической реакции нервной системы на повреждение, которая характеризуется наличием боли в отсутствие болевого раздражителя или выраженной болью при незначительной или умеренной стимуляции [35]. Нейропатическая боль может быть спонтанной или вызвана сенсорной стимуляцией (например, прикосновением). Она гетерогенна по этиологии, патофизиологии и клиническим проявлениям и встречается у 15–20% пациентов с СД [6, 33]. Нейропатическая боль при ДПН влияет на качество жизни пациентов, снижает их подвижность, способствует развитию депрессии, нарушению сна и социальной дисфункции, поэтому вопросы эффективного обезболивания являются весьма актуальными в клинической практике [36].

На данный момент времени доказательная база о влиянии модификации образа жизни или поддержания нормального гликемического профиля на снижение боли при ДПН отсутствует, поэтому лечение болевого синдрома требует фармакологической коррекции [1]. Снижение болевого синдрома сопряжено с уменьшением количества и длительности госпитализаций, частоты обращений за неотложной медицинской помощью, что значительно снижает затраты здравоохранения [37].

Таким больным рекомендована индивидуальная поэтапная фармакологическая стратегия с учетом даже незначительного улучшения состояния на фоне предшествующей терапии, приверженности лечению, потенциальных лекарственных взаимодействий и развития побочных эффектов [1].

Важнейшим аспектом является ожидание эффекта обезболивающей терапии как самим пациентом, так и его лечащим врачом. Следует признать, что 100%-ного обезболивания при ДПН, как и при многих периферических нейропатиях другого генеза, добиться сложно. Поэтому необходимо информировать пациентов о том, каких эффектов следует ожидать, а каких нет. Согласно консенсусу международных экспертов по лечению ДПН, снижение боли на 30–49% считается значимым, на 50% и более – значительно улучшающим функциональное состояние, влияющим на снижение проявлений депрессии, нарушение сна, улучшающим качество жизни и работоспособность [38]. Уменьшение болевого синдрома, в частности жжения и парестезий, на фоне терапии α -липоевой кислотой доказано во многих исследованиях. Результаты метаана-



Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
 Рис. 3. Эффективность терапии нейропатической боли у пациентов с ДПН

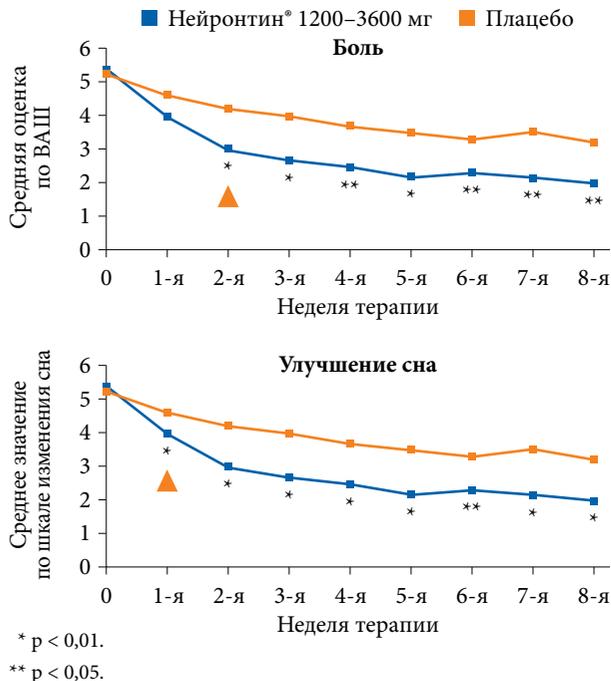


Рис. 4. Влияние терапии габапентином на уменьшение боли и улучшение качества сна

лиза 58 исследований терапии нейропатической боли при ДПН, в том числе α-липоевой кислотой, представлены на рис. 3 [39].

Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации, Европейского агентства лекарственных средств, а также Международной ассоциации по изучению боли, препаратами первой линии для купирования нейропатической боли являются лиганды α-2/δ-субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов (прегабалин, габапентин), трициклические антидепрессанты (ТЦА) (в частности, amitриптилин) и ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗ, дулоксетин) [1].

Габапентин и прегабалин – одни из самых часто назначаемых препаратов при ДПН. Предполагаемый механизм их действия заключается в связывании потенциал-зависимых кальциевых каналов, уменьшении концентрации ионов Ca²⁺ в пресинаптической щели гипервозбужденных нейронов и высвобождении нейромедиаторов, что приводит к торможению передачи импульса и уменьшению боли. В Кокрановском обзоре 2017 г. показано существенное уменьшение боли у пациентов с умеренной и тяжелой диабетической нейропатической болью при приеме габапентина в дозе 1200 мг/сут и более [35]. Несмотря на то что частота и выраженность побочных эффектов на фоне терапии габапентином были сопоставимы с побочными эффектами плацебо [35], в других исследованиях в группе габапентина установлено более частое развитие нежелательных реакций, таких как тошнота, головная боль, снижение концентрации [40, 41]. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [35]. Учитывая отрицательное воздействие ТЦА на течение автономной нейропатии, которая часто встречается у пациентов с ДПН, эксперты Американской академии неврологии, Национального института здравоохранения и качества ухода Великобритании рекомендовали начинать лечение нейропатической боли при ДПН с габапентина или прегабалина [40]. Габапентин должен назначаться в стартовой дозе 300 мг/сут с последующим постепенным ее увеличением до момента снижения боли, но не более 3600 мг/сут [35]. Влияние габапентина на уменьшение болевого синдрома, улучшение качества сна, общего состояния и качества жизни оценивалось в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [41]. Выраженность болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), изменение качества жизни – по опроснику качества жизни и профиля настроения (SF-MPQ). В исследование было включено 165 пациентов, 84 из них получали габапентин (Нейронтин®), 81 – плацебо. Завершили исследование 135 (82%) человек. Между группами плацебо и габапентина в точке оценки боли, улучшения качества жизни, сна были продемонстрированы достоверные различия. В группе габапентина улучшились все изучаемые параметры. У получавших габапентин по сравнению с применявшими плацебо уже с первой недели терапии выявлено улучшение качества сна (p < 0,05), со второй недели – уменьшение боли (p < 0,05). Усиление нейропатической боли отмечалось у двух пациентов с ДПН в группе габапентина и у 13 – в группе плацебо. Динамика болевого синдрома и улучшения качества ночного сна у пациентов двух групп представлена на рис. 4 [41].



Фармакотерапия боли при ДПН и нейропатической боли

Препараты	Американская диабетическая ассоциация (2017 г.)	Международная федерация диабета (2017 г.)	Американская академия неврологии (2011 г.)	Канадский экспертный комитет по диабету (2018 г.)	Немецкая диабетическая ассоциация (2021 г.)
Трициклические антидепрессанты	1	1	2	2	1
Дулоксетин	1	1	2	2	1
Венлафаксин	1	НУ	2	2	НУ
Габапентин	1	1	2	2	1
Прегабалин	1	1	1	1	1
Блокаторы кальциевых каналов	НУ	НУ	НУ	НУ	НУ
Трамадол	3	2	2	2	1
Опиоиды	3	2	2	2	2
Капсаицин 8%-ный пластырь	НУ	НУ	2	2	1
Лидокаин 5%-ный пластырь	НУ	НУ	НУ	НУ	НУ
α-липоевая кислота	НР	1/2	НУ	НУ	1

Примечание. 1, 2, 3 – линии терапии; НУ – не упоминается; НР – не рекомендован.

Монотерапия эффективна в 50% случаев, в остальных случаях требуется комбинация обезболивающих препаратов [38]. Вопрос о назначении комбинированной терапии рассматривается при сохранении болевого синдрома на уровне пяти баллов по ВАШ или снижении болевого синдрома менее чем на 30% на фоне монотерапии в эффективных дозах в течение трех месяцев [42]. Рациональное сочетание – комбинация препаратов с разными механизмами действия, например габапентиноидов (прегабалина или габапентина) и антидепрессантов или антиконвульсантов (например, карбамазепина). При неэффективности терапии первой линии возможна комбинация габапентиноидов с трамаолом или лидокаином. Однако не рекомендовано сочетание трамадола с антидепрессантами ввиду высокого риска развития серотонинового синдрома [42]. Трамадол является препаратом второй линии и назначается редко из-за быстрого привыкания и частых побочных эффектов [43].

Опиоидные анальгетики (в частности, тапентадон и оксикодон) не рекомендованы экспертами Международной ассоциации по изучению боли как препараты первой или второй линии вследствие частого привыкания и развития побочных эффектов и невыраженного обезболивающего эффекта при ДПН [1].

Последние рекомендации по фармакотерапии болевого синдрома при ДПН и нейропатической боли представлены в таблице [38].

Коррекция проявлений вегетативной нейропатии. Для лечения ортостатической гипотензии применяются немедикаментозные меры, такие как достаточное потребление жидкости и соли, ношение компрессионного белья (на ноги и живот), физическая активность, уменьшение ортостатических поз, коррекция артериальной гипертензии препаратами короткого действия [44, 45]. В США для лечения ортостатической гипотензии одобрены флудрокортизон, мидодрин и дроксидопа, в России – мидодрин и флудрокортизон.

Лечение диабетического гастропареза должно быть комплексным и включать коррекцию диеты с уменьшением содержания клетчатки и жиров, порции пищи при уве-

личении кратности ее приемов, отмену препаратов, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта (опиоиды, антихолинергические препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы рецепторов GLP-1 и др.) [1, 46]. В тяжелых случаях требуется фармакологическая коррекция. Для медикаментозного лечения диабетического гастропареза одобрен только метоклопрамид. Однако из-за частого развития экстрапирамидных нарушений его прием ограничен 12 неделями, на что указано в рекомендациях Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейского агентства лекарственных средств [46]. В некоторых случаях могут быть эффективны домперидон и эритромицин [47]. В крайне тяжелых ситуациях применяется хирургическая электростимуляция желудка с помощью имплантируемых устройств, однако процедура имеет ряд ограничений и ее эффективность варьируется [1].

Имеются также основания для назначения пациентам витамина В₁₂ в случае длительного применения метформина, блокаторов протонной помпы или нарушения функции желудочно-кишечного тракта [1].

В исследованиях, проведенных в России, подтверждены возможность и безопасность использования препаратов нейрометаболического ряда, таких как ипидакрин, антиоксидантов, содержащих янтарную кислоту, инозин, рибофлавин, никотинамид и др.

Заключение

Сахарный диабет – распространенное заболевание, требующее не только фармакологической коррекции, но и изменения образа жизни в целом. Одно из самых частых осложнений СД – ДПН. Лечение данного состояния уменьшает прогрессирование нейропатических инвалидизирующих симптомов, снижает риск развития диабетической стопы, трофических язв стопы и ампутаций, а также улучшает качество жизни пациентов. Все это подтверждает необходимость своевременной диагностики, разработки стратегии изменения образа жизни больных и модификации факторов риска, а также индивидуального подхода к патогенетической и симптоматической терапии ДПН. ☺



Литература

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes –2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S1–S2.
2. Selvarajah D., Kar D., Khunti K., et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (12): 938–948.
3. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43 (4): 817–824.
4. Pop-Busui R., Lu J., Brooks M.M., et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013; 36 (10): 3208–3215.
5. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005; 293 (2): 217–228.
6. Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S., et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications*. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2018.
7. Hoffstad O., Mitra N., Walsh J., et al. Diabetes, lower-extremity amputation, and death. *Diabetes Care*. 2015; 38 (10): 1852–1857.
8. Vinik A.I. Clinical practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374 (15): 1455–1464.
9. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33 (10): 2285–2293.
10. Brownrigg J.R.W., de Lusignan S., McGovern A., et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014; 100 (23): 1837–1843.
11. Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C., et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J. Clin. Epidemiol*. 2000; 53 (5): 519–523.
12. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 136–154.
13. Iqbal Z., Azmi S., Yadav R., et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin. Ther*. 2018; 40 (6): 828–849.
14. Wang F., Zhang J., Yu J., et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Res*. 2017; 2017: 8787261.
15. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2013; 42 (4): 747–787.
16. Chen X., Graham J., Dabbah M.A., et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care*. 2015; 38 (6): 1138–1144.
17. Pritchard N., Edwards K., Russell A.W., et al. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (4): 671–675.
18. Alam U., Jeziorska M., Petropoulos I.N., et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180175.
19. Антонова К.В., Лагода О.В., Танащян М.М. Цереброваскулярная патология и диабетическая полиневропатия при сахарном диабете: общность патогенетических механизмов и подходы к ведению пациентов. *Нервные болезни*. 2019; 1: 3–8.
20. Ziegler D., Papanas N., Schnell O., et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J. Diabetes Investig*. 2021; 12 (4): 464–475.
21. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care*. 2010; 33 (5): 1090–1096.
22. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009; 119 (22): 2886–2893.
23. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н. и др. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (4): 305–327.
24. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; 376 (9739): 419–430.
25. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2014; 15 (18): 2721–2731.
26. Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоктацид П N015545/01, П N014923/01.
27. Бакулин И.С., Захарова М.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*. 2017; 2: 3–9.
28. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 770–776.

Тиоктацид®

оригинальный препарат тиоктовой кислоты с уникальной фармакокинетикой таблеток БВ и с высоким профилем безопасности раствора для внутривенного введения^{1,2}



Тиоктацид® БВ – уникальная фармакокинетика таблеток в форме БВ, обеспечивающая терапевтическую концентрацию^{3,4}.

Тиоктацид® 600 Т – высокий профиль безопасности формы для в/в введения⁵.

Тиоктацид® 600 Т – содержит трометамоловую соль для минимизации побочных реакций¹.

Краткая инструкция по применению препарата Тиоктацид® 600 Т

Регистрационный номер: П N014923/01

Торговое название препарата: Тиоктацид® 600Т. МНН или группировочное название: тиоктовая кислота.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Показания к применению: диабетическая и алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата). Клинические данные о применении препарата Тиоктацид® 600 Т у детей и подростков отсутствуют, в связи с этим детям и подросткам препарат назначать нельзя.

Способ применения и дозы: препарат применяют внутривенно. Рекомендуемая доза при тяжелой полинейропатии составляет 1 ампула (600 мг) 1 раз в день в течение 2-4 недель. В дальнейшем пациента переводят на лечение препаратом Тиоктацид® БВ в дозе 600 мг (1 таблетка) в сутки. Внутривенное введение препарата следует проводить медленно (не быстрее 2 мл/мин). Возможно также внутривенное введение неразбавленного раствора с помощью шприца для инъекций и перфузора. В этом случае время введения должно составлять не

менее 12 минут. Из-за чувствительности активного вещества к свету, ампулы следует извлекать из картонной упаковки непосредственно перед применением. *Рекомендации по проведению инфузий:* препарат Тиоктацид® 600 Т может применяться в виде инфузий в 0,9% растворе хлорида натрия (объем инфузии - 100-250 мл) в течение 30 минут. Инфузионный раствор следует защищать от света (например, обернув сосуд алюминиевой фольгой). Раствор для внутривенного введения, защищенный от света, годен в течение 6 часов.

Побочное действие: часто – при быстром внутривенном введении может наблюдаться повышение внутричерепного давления и затруднение дыхания, которые самостоятельно проходят.

Форма выпуска: раствор для внутривенного введения 25 мг/мл. По 24 мл раствора в ампулы темного стекла, гидрولитического типа 1.

Условия хранения: хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. *Условия отпуска из аптек:* по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Тиоктацид® 600Т П N014923/01

Краткая инструкция по применению препарата Тиоктацид® БВ

Регистрационный номер: П N015545/01

Торговое название: Тиоктацид® БВ. МНН или группировочное название: тиоктовая кислота.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: диабетическая и алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата). Клинические данные о применении Тиоктацида® 600 БВ у детей и подростков отсутствуют, в связи с этим детям и подросткам препарат назначать нельзя.

Способ применения и дозы: препарат применяют внутрь. Рекомендуемая доза – 1 таблетка (600 мг) 1 раз в день. Препарат принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая, запивая водой. В тяжелых случаях

лечение начинают с назначения Тиоктацида® 600 Т раствора для внутривенного введения в течение 2-х – 4-х недель, затем пациента переводят на лечение Тиоктацидом® БВ.

Побочное действие: часто – тошнота, головокружение.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. По 30, 60 или 100 таблеток во флакон коричневого стекла.

Условия хранения: при температуре не выше 25° С, в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Тиоктацид® БВ П N015545/01

На основании: Инструкция по применению. Номер: П N015545/01 -040220. Дата одобрения: 04.02.2020. Дата версии 21.06.2021.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тиоктацид.

2. ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> 2021

3. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В. и др. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты. РМЖ. Медицинское обозрение. 2016;24(26):1788-1794.

4. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полинейропатии. Качественная Клиническая Практика. 2011;(1):85-91.

5. Rosak C, Ziegler D, Mehnert H, Schmidt KH, Reichel G, Tetzloff W, Hermann R, Ruus P, Tritschler HJ, Ulrich H. Local tolerability of intravenously administered alpha-lipoic acid. MMW, 1994, 136, 10:142-146.

ООО «Майлан Фарма» (группа компании Viatriis), 109028, г. Москва, Серебряническая набережная, д. 29,

БЦ «Серебряный Город», 9 этаж. Тел.: (495) 660 53 03.

лицензия ФС-99-02 – 007060 от 05.03.2019

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



29. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29 (11): 2365–2370.
30. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M., et al. Antioxidant treatment with α -lipoic acid in diabetic polyneuropathy. A 4-year randomised double-blind trial (NATHAN 1 study). *Diabetol*. 2007; 50 (Suppl. 1): S63.
31. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic. Res*. 1999; 31 (3): 171–179.
32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med*. 2004; 21 (2): 114–121.
33. Аметов А.С. Долговременный эффект после 3-недельного курса внутривенного введения α -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии с клиническими проявлениями. *Терапевтический архив*. 2010; 12: 61–64.
34. Rosak C., Ziegler D., Mehnert H., et al. Local tolerability of intravenously administered alpha-lipoic acid. *MMW*. 1994; 136 (10): 142–146.
35. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 6 (6): CD007938.
36. Sadosky A., Schaefer C., Mann R., et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2013; 6: 79–92.
37. Margolis J.M., Prinic N., Smith D.M., et al. Economic impact of adherence to pain treatment guidelines in chronic pain patients. *Pain Med*. 2019; 20 (10): 1907–1918.
38. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2021; 109063.
39. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C., et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014; 14 (2): 167–184.
40. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2013.
41. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R., et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280 (21): 1831–1836.
42. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М.: Медфорум, 2018.
43. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2020; 127 (4): 589–624.
44. Briasoulis A., Silver A., Yano Y., Bakris G.L. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16 (2): 141–148.
45. Jordan J., Fanciulli A., Tank J., et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2019; 37 (8): 1541–1546.
46. Umpierrez G.E. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2014.
47. Sugumar A., Singh A., Pasricha P.J. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008; 6 (7): 726–733.

Modern Management of Diabetic Polyneuropathy

I.Ye. Luneva, D.A. Grishina, PhD, N.A. Suponeva, MD, PhD, Prof., Corresponding member of the RASci.

Research Center of Neurology, Moscow

Contact person: Irina Ye. Luneva, lunevairinaneurology@gmail.com

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common complication of diabetes mellitus and occurs in more than half of patients. DPN is a main factor in the development of foot skin ulceration, Charcot's foot, and the most common cause of non-traumatic lower limb amputations in high-income countries, which can be avoided in 80% of cases with timely diagnosis and treatment.

DPN therapy includes glycemia correction and lifestyle modification, pathogenetic and symptomatic treatment. Currently, α -lipoic acid is the only drug for the pathogenetic treatment of DPN with proven efficacy. The development of pathogenetic treatment and effective symptomatic treatment reduces the severity of neuropathic pain, improves sleep quality, patient mobility and quality of life in general, and also affects the degree of progression of neuropathy.

Key words: *diabetic polyneuropathy, diabetic peripheral neuropathy, α -lipoic acid, gabapentin, neuropathic pain*

НЕЙРОНТИН®

СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ
НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ
БОЛИ²⁻⁴



ПЕРВЫЙ
ГАБАПЕНТИН¹



УНИКАЛЬНО*^{5,7}



УДОБНО**⁵



ДОСТУПНО⁶

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕЙРОНТИН®

Международное непатентованное название: габапентин. **Лекарственная форма:** капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** противосудорожное средство. **Код АТХ:** N03AX12. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эпилепсия. Монотерапия парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Как дополнительное средство при лечении парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к габапентину или вспомогательным компонентам препарата. Эпилепсия: Применение в качестве монотерапии парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 12 лет. Применение в качестве дополнительного средства при лечении парциальных судорог со вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 3 лет. Нейропатическая боль: Для лечения нейропатической боли у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** Neurontin® назначают внутрь независимо от приема пищи. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум одной недели. Нейропатическая боль у взрослых. Начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами; при необходимости, в зависимости от эффекта, дозу постепенно увеличивают до максимальной — 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки) или можно увеличивать дозу постепенно до 900 мг в сутки в течение первых 3 дней по следующей схеме: 1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки; 2-й день: по 300 мг 2 раза в сутки; 3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки. Парциальные судороги. При эпилепсии обычно требуется длительное лечение. Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет: эффективная доза — от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза в сутки в первый день или увеличивать постепенно до 900 мг по схеме: 1-й день: 300 мг препарата 1 раз в сутки; 2-й день: по 300 мг 2 раза в сутки; 3-й день: по 300 мг 3 раза в сутки. В последующем доза может быть повышена максимально до 3600 мг/сут (разделенных на 3 равных приема). Дети в возрасте 3–12 лет: начальная доза препарата варьируется от 10 до 15 мг/кг/сут, которую назначают равными дозами 3 раза в день и повышают до эффективной приблизительно в течение 3 дней. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте 5 лет и старше составляет 25–35 мг/кг/сут равными дозами в 3 приема. Эффективная доза габапентина у детей в возрасте от 3 до 5 лет составляет 40 мг/кг/сут равными дозами в 3 приема. Максимальный интервал между приемами доз препарата не должен превышать 12 часов во избежание возобновления судорог. **Побочное действие:** очень часто — вирусные инфекции, сонливость, головокружение, атаксия, утомляемость, лихорадка. Часто — пневмония, инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, другие виды инфекции, средний отит, лейкопения, анорексия, повышение аппетита, враждебность, спутанность сознания, депрессия, беспокойство, нервозность, нарушение мышления, эмоциональная лабильность, судороги, гиперкинезия, дизартрия, амнезия, тремор, бессонница, головная боль, нарушение чувствительности (например, парестезии, гипестезия), нарушение координации, нистагм, усиление, ослабление или отсутствие рефлексов, нарушение зрения (такие как амблиопия, диплопия), вертиго, симптомы вазодилатации, артериальная гипертензия, одышка, бронхит, фарингит, кашель, ринит, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта или глотки, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе, заболевания зубов, гингивит, отек лица, пурпура (чаще всего ее описывали как кровоизлияние, возникающее при физической травме), кожная сыпь, акне, зуд кожи, миалгия, артралгия, боль в спине, подергивания мышц, импотенция, периферические отеки, нарушение походки, астения, боль различной локализации, общее недомогание, гриппоподобный синдром, снижение концентрации лейкоцитов, повышение массы тела, травмы, переломы, судороги, связанные с падениями. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** возможно угнетение дыхания, симптомы седации и смерть, связанные с приемом габапентина, при одновременном назначении с лекарственными препаратами, подавляющими ЦНС, включая опиоидные анальгетики. **Форма выпуска:** капсулы 100 мг, 300 мг и 400 мг. **Срок годности:** 3 года. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг и 800 мг. Срок годности: 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Neurontin®: P-N013567/01, P-N013567/02.**

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, пр-кт Ленинградский, д. 72, к. 4, этаж 2, помещ./ком. 9/1.

Тел.: + 7 (495) 130-0550, факс: + 7 (495) 130-05-51.

PP-MEU-RUS-0179 22.02.2022

* Нет аналогов габапентинов для дозы 600 мг. ** Выпускается в виде капсул и делимых таблеток для удобства титрации и подбора терапии.

1. URL: <https://www.drugs.com/neurontin.html>; дата доступа: 19.10.2020. 2. Kadir Yildirim, et al. The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. The Pain Clinic. 2003; 15 (3): 213–218. 3. Rice A.S., Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain. 2001 Nov; 94 (2): 215–24. 4. Backonja M., et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Dec; 279 (21): 1831–6. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Neurontin®: P-N013567/01, P-N013567/02. 6. URL: <https://apteka.ru>; дата доступа: 19.10.2020. 7. IMS Global Data.





Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом

И.Е. Лунева, Н.А. Супонева, д.м.н., проф., член-корр. РАН

Адрес для переписки: Ирина Евгеньевна Лунева, lunevairinaneurology@gmail.com

Для цитирования: Лунева И.Е., Супонева Н.А. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-38-44

Когнитивные расстройства и деменция являются глобальной медико-социальной проблемой во всем мире. Согласно эпидемиологическим данным, в настоящее время в мире около 40 млн человек страдают деменцией, при этом прогнозируется удвоение этого числа каждые 20 лет.

Влияние сахарного диабета (СД) на когнитивные нарушения подтверждают многие исследования и метаанализы, проведенные в странах Европы, Азии и Америки.

Когнитивные нарушения при СД имеют сложный патогенез, который включает дисфункцию инсулиновых рецепторов и активацию повреждения митохондрий нейронов гиппокампа, гемореологические изменения и изменения сосудистой стенки, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, окислительный стресс и дефицит витамина В₁₂, а также влияние ортостатической гипотензии вследствие диабетической автономной нейропатии.

Для диагностики когнитивных нарушений проводят нейропсихологическое тестирование, дополнительную информацию дает нейровизуализация.

Лечение когнитивных нарушений включает увеличение двигательной активности и назначение нейропротекторной терапии.

Добавление в терапевтический курс препарата Цитофлавин у пациентов с СД и когнитивными нарушениями позволяет добиться улучшения в отношении внимания, кратковременной и рабочей памяти, эмоционально-волевой сферы, повысить работоспособность и в целом положительно повлиять на качество жизни.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия

Термин «диабетическая энцефалопатия» уже стал привычным для специалистов, работающих с пациентами, страдающими сахарным диабетом (СД). Ведущими клиническими проявлениями, ассоциированными с этим термином, являются различные расстройства когнитивной сферы, затрудняющие не только взаимодействие с лечащим врачом (в частности, нарушенная комплаентность и связанное с этим некорректное выполнение врачебных рекомендаций), но и отношения с членами семьи и рабочим коллективом (в частности, снижение работоспособности и эффективности выполнения возложенных обязанностей, а также эмоционально-личностные изменения).

Проблема когнитивных расстройств неспроста работает медицинское и научное сообщество. Так, согласно эпидемиологическим данным, тяжелой степенью когнитивных нарушений (деменцией) страдают около 40 млн человек, при этом полагают, что их число будет удваиваться каждые 20 лет [1]. Среди причин на первом месте стоит нейродегенеративная патология, прежде всего болезнь Альцгеймера (до 60% случаев). Свой вклад вносят заболевания сердечно-сосудистой системы (не менее 20% случаев) [2].

Влияние сахарного диабета на когнитивные функции также не вызывает сомнений, причем чаще когнитивные нарушения развиваются при СД 2 типа.



Так, в метаанализе исследований, проведенных в странах Европы, Азии и Америки, показано повышение риска когнитивных нарушений на 60% у пациентов с СД по сравнению с лицами без диабета [3]. Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск развития когнитивных нарушений на 50%, что проявляется снижением внимания, скорости и обработки освоения двигательных навыков, нарушением вербальной памяти.

С учетом роста заболеваемости СД в последние годы, а также увеличения продолжительности жизни проблема когнитивных нарушений становится крайне важной как в части исследования их патогенеза, так и в части разработки патогенетической терапии [4].

На самом деле данная проблема еще масштабнее по своему охвату. Установлено, что нарушение углеводного обмена уже ассоциируется с риском развития когнитивных расстройств, то есть на стадии, когда диагноз СД еще неправоможен.

Анализ литературы свидетельствует, что тяжесть СД влияет на риск развития деменции, у лиц без СД, но с более высоким уровнем глюкозы риск развития когнитивных нарушений повышен ($p = 0,001$) [5]. В ряде исследований продемонстрирована более важная роль в развитии когнитивных нарушений резистентности к инсулину, чем увеличенного уровня глюкозы натощак [6]. Метаболический синдром также является фактором риска развития когнитивных нарушений [7, 8].

Таким образом, не только СД оказывает значительное влияние на риск развития когнитивных нарушений и деменции, но и предиабет [9, 10].

Патогенез и факторы риска развития когнитивных нарушений при сахарном диабете

В основе патогенеза когнитивных расстройств при СД лежит дисфункция инсулиновых рецепторов, которые экспрессируются в области тела нейрона, а также в синаптических окончаниях в области гиппокампа, играющего важную роль в формировании памяти [11–13]. В головном мозге в норме инсулин непосредственно влияет на передачу сигналов в гиппокампе путем увеличения экспрессии рецепторов N-метил-D-аспартата, а также регулирует концентрацию нейротрансмиттеров: ацетилхолина, норадреналина, адреналина и способствует накоплению γ -аминомасляной кислоты на постсинаптической мембране, что влияет на улучшение обучаемости и формирования памяти [14–16]. Несмотря на влияние передачи сигналов инсулиновых рецепторов на поддержание нормальных когнитивных функций, не было доказано предотвращения их снижения на фоне терапии инсулином, при этом у некоторых пациентов даже ухудшились некоторые домены памяти [17, 18].

Другой важной функцией инсулина в головном мозге является повреждение митохондрий на пресинаптическом уровне в гиппокампе [10]. Действие

инсулина на митохондрии синаптической терминали может уменьшать β -амилоид. Данное снижение функции митохондрий связано с эпигенетическим замалчиванием ядерной ДНК и нарушением репарации ДНК, а также снижением транскрипции компонентов цепи переноса электронов, что приводит к повреждению и гибели нейронов.

Одним из звеньев патогенеза когнитивных нарушений при СД является увеличение в головном мозге экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 6 и 1 β , ядерный фактор kB [19].

Особое значение в патогенезе деменции при СД отводится окислительному стрессу. Накопление активных форм кислорода в нейронах головного мозга активирует несколько клеточных путей, что усиливает воспаление и прогрессирование нейродегенерации [20]. Повышение уровня фактора некроза опухолей ингибирует передачу сигналов инсулина, что приводит к увеличению активных форм кислорода и прогрессированию когнитивных нарушений [10, 21].

Сахарный диабет способствует прогрессированию атеросклероза вследствие повреждения эндотелия сосудов разного калибра. Неудивительно, что осложнения на фоне атеросклеротического поражения мозговых сосудов, ассоциированные с влиянием на высшие психические функции, также связаны с сахарным диабетом.

Цереброваскулярные заболевания вносят существенный вклад в формирование симптомокомплекса диабетической энцефалопатии.

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научный центр неврологии», продемонстрировано раннее развитие хронических цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД 2 типа, в основе которого лежали гемореологические изменения, изменения сосудистой стенки, а также ускорение прогрессирования атеросклероза [22].

Несмотря на множество путей формирования когнитивных нарушений при СД, патогенез деменции до конца неясен. Определенную роль в этом может играть дефицит витамина B₁₂, ассоциированный с длительным приемом метформина [23, 24].

Контроль гликемии и длительность заболевания признаны факторами риска развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа. В исследованиях DCCT и EDIC у лиц с высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (> 8,8%) наблюдалось умеренное снижение скорости движений и психомоторных доменов по сравнению с пациентами, у которых уровень HbA_{1c} был более низким (< 7,4%) [25]. Среди детей степень выраженности когнитивных нарушений была выше у тех, кому диагноз был поставлен в возрасте до семи лет [10].

При СД 2 типа влияние таких факторов, как длительность заболевания и уровень гликемии натощак, на время дебюта когнитивных нарушений до конца не изучено. Данные литературы в этом



отношении противоречивы. Так, некоторые исследователи указывают на то, что когнитивные нарушения могут быть более ранним осложнением СД 2 типа у пациентов с повышенной гликемией натощак [26]. В Утрехтском исследовании не было выявлено влияния длительного течения СД 2 типа на более быстрое прогрессирование когнитивных нарушений по сравнению с контрольной группой [27]. В другом исследовании, наоборот, была отмечена более высокая скорость снижения когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа с течением времени [28].

Частым осложнением СД является диабетическая автономная (вегетативная) нейропатия (ДАН). Однако диагностика данного состояния при диабете остается невысокой. Развитие ДАН ассоциировано с плохим контролем артериального давления и повышенным риском инсульта, которые являются факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции. В некоторых публикациях сообщается о более низких результатах выполнения когнитивных тестов для оценки зрительной памяти у пациентов с ДАН по сравнению с пациентами без СД, а также с СД без ДАН [10]. При этом не выявлено влияния на снижение вербальной памяти.

Существует несколько гипотез влияния ДАН, в частности развития ортостатической гипотензии, на формирование когнитивных нарушений. При нейродегенеративных заболеваниях ортостатическая гипотензия и когнитивные нарушения могут быть обусловлены общим патологическим процессом, вызванным повреждением участков головного мозга, играющих роль в регуляции когнитивных функций и вегетативном контроле. Кроме того, ортостатическая гипотензия может вызывать церебральную гипоперфузию, которая также участвует в формировании и нарастании когнитивных нарушений. Резкие изменения артериального давления вследствие дизавтономии могут усугубить нарушение мозгового кровотока и, как следствие, привести к когнитивной дисфункции. Ортостатическая гипотензия, нарушение регуляции артериального давления, изменение вариабельности сердечного ритма вызывают изменения в белом веществе головного мозга, которые визуализируются при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), асимптомные церебральные инфаркты, накопление повреждения белого вещества повышают вероятность и скорость снижения когнитивных функций в будущем [10].

Таким образом, патогенез когнитивных нарушений при СД многогранен, в связи с чем становится очевидным, что методы профилактики и лечения должны учитывать все возможные для каждого конкретного пациента нюансы.

Диагностика когнитивных нарушений

Пока не существует золотого стандарта клинической диагностики когнитивных нарушений

при СД. Наиболее часто с этой целью используют краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA). Однако нередко требуется более расширенная оценка функций и навыков пациента. Как правило, тестируют кратковременную память, абстрактное мышление, скорость обучения, забывания и обработки информации, внимание, исполнительную функцию и зрительно-пространственные навыки. Для этого применяют Висконсинский тест на сортировку карточек, прямой и обратный диапазон цифр, тест Рея на вербальное обучение и определение местоположения, тест на сложную фигуру Тейлора, тест Струпа, тест на комплексную фигуру Рея – Остеррица, а также другие тесты и опросники.

У больных СД наблюдаются снижение скорости обработки информации, нарушение памяти, внимания и исполнительных функций [27, 29]. Так, у пациентов с СД были более низкие результаты теста Струпа ($p < 0,05$), семантической беглости ($p < 0,06$), теста модальностей цифр и символов ($p < 0,002$).

Среди больных СД 1 типа отмечено снижение скорости мышления и его гибкости по сравнению с лицами контрольной группы. Эти нарушения были интерпретированы как изменения, ведущие к снижению возможности приобретения новых навыков и знаний в новых ситуациях и не предполагающие общего нарушения познания [30].

Метаанализ результатов 24 исследований подтвердил наличие у пациентов с СД 2 типа нарушения двигательных функций, снижение скорости обработки информации, снижение вербальной и зрительной памяти, а также исполнительной функции [31].

Другим методом для оценки прогрессирования когнитивных нарушений является нейровизуализация. Получены данные об уменьшении объема гиппокампа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, о стабилизации гипотрофии вещества головного мозга при нормализации гликемии [10, 32].

При оценке рабочей памяти у пациентов с СД с помощью функциональной МРТ обнаружено снижение активации в лобной коре по мере увеличения сложности выполняемой задачи [33].

МР-спектроскопия также показала изменения в головном мозге у пациентов с СД, характерные для деменции [34].

Лечение

Лечение когнитивных нарушений при СД требует мультидисциплинарного подхода, включающего использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов.

Двигательная активность способна оказать положительный эффект на когнитивные функции больных СД. Так, в исследовании SMART установлено достоверное ее влияние на уменьшение прогрес-



сирования невыраженных когнитивных нарушений [35]. Однако в других исследованиях этого подтверждено не было [36]. В некоторых работах с участием пациентов с СД 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе описывалось улучшение исполнительных функций после шестимесячной программы аэробных нагрузок по сравнению с программой упражнений, направленных на растяжку мышц [37]. В ряде других работ отмечено улучшение вербальной памяти после физических упражнений и коррекции диеты в течение шести месяцев [38].

Значимость контроля гликемии в отношении когнитивных функций при разных типах диабета неодинакова. Так, при СД 2 типа не получено явных доказательств влияния нормализации гликемии на когнитивные нарушения. Отмечено в исследовании ACCORD-MIND замедление атрофии головного мозга по данным МРТ у пациентов с СД 2 типа, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, по сравнению с принимавшими стандартную терапию не сопровождалось улучшением когнитивных функций [35, 36].

Таким образом, коррекция гликемии не является главной в отношении развития нарушений высших психических функций у пациентов с СД 2 типа [10, 32].

При СД 1 типа ситуация несколько иная. Установлено, что инсулинотерапия может достоверно улучшить когнитивные функции [10]. Объясняется это тем, что инсулин уменьшает накопление внутриклеточного амилоида, способствует гипофосфорилированию тау-протеина и стабилизирует микротрубочки у пациентов с СД 1 типа [39], тем самым препятствуя развитию дегенеративных изменений в веществе головного мозга.

Особый интерес представляют результаты оценки влияния сахароснижающих препаратов на улучшение когнитивных функций, полученные в эксперименте на животных моделях с СД. Так, миметики глюкагоноподобного пептида 1 лираглутид и ликсисенатид продемонстрировали способность улучшать когнитивные функции, синаптическую пластичность в гиппокампе, память (распознавание объектов), что делает данные препараты перспективными для лечения когнитивных нарушений при СД [40].

У таких пациентов очень важна нейропротекторная терапия.

Метаанализ результатов 15 рандомизированных клинических исследований и одного нерандомизированного в отношении терапии комплексным метаболическим нейропротектором (КМН) Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), как таблетированной, так и ступенчатой (внутриривенной с последующей таблетированной), показал ее эффективность в отношении коррекции эмоционально-волевых нарушений, повышения работоспособности и снижения общих жалоб у пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями

на фоне цереброваскулярных заболеваний, в том числе при СД. Несколько меньше препарат влиял на улучшение слуха, речи, двигательную сферу, уменьшение эпизодов утраты сознания [41].

Основную группу составил 1491 пациент, группу контроля – 1048.

После анализа данных в исследование были включены 1874 пациента из шести рандомизированных и одного нерандомизированного клинического исследования. На улучшение состояния на фоне терапии препаратом Цитофлавин указали 83,5% пациентов и 86,9% исследователей. Эффект препарата отмечался в отношении частоты и интенсивности головной боли, вегетативных, эмоционально-волевых расстройств, качества сна и качества жизни в целом. Применение КМН Цитофлавин также ассоциировалось с улучшением когнитивных функций, таких как внимание, кратковременная и рабочая память. Улучшение общего состояния в течение 12 месяцев до начала терапии отмечал 1% пациентов, после двух 25-дневных курсов таблетированной или ступенчатой терапии – 76% [42]. Субъективный эффект от терапии в среднем отмечался к 10–14-му дню и сохранялся в течение 30 дней наблюдения по окончании терапии [43, 44].

С целью оценки субъективных клинических улучшений был проведен метаанализ результатов пяти российских клинических испытаний КМН Цитофлавин. Клиническое улучшение выявлено у 95% пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, что указывало на высокую эффективность терапии. Однако при проведении метаанализа были выявлены существенная гетерогенность между исследованиями и широкий разброс значений клинической эффективности.

Изменение качества жизни на фоне терапии оценивалось с помощью опросника качества жизни (SF-36). Достоверное повышение баллов зафиксировано как в группе Цитофлавина, так и в группе плацебо. Однако величина SF-36 в группе Цитофлавина была примерно в два раза выше, чем в группе плацебо.

Серьезных нежелательных реакций при терапии КМН Цитофлавин не наблюдалось, ни одно возникшее событие не потребовало отмены терапии.

Вывод

Сахарный диабет может вызывать когнитивные нарушения разной степени тяжести, вплоть до деменции. Данное состояние имеет сложный патогенез, поэтому методы профилактики и лечения должны быть разнонаправленными. Терапия когнитивных нарушений включает в себя увеличение двигательной активности и назначение нейропротекторных препаратов.

Применение Цитофлавина может быть гармонично вписано в комплекс медикаментозных мероприятий, направленных на коррекцию когнитивных функций, ассоциированных с сахарным диабетом. ❁



Литература

1. Prince M., Bryce R., Albanese E., et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9 (1): 63–75.
2. Rizzi L., Rosset I., Matheus R.-C. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 908915.
3. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M., et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016; 39 (2): 300–307.
4. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. и др. Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26 (5): 25–30.
5. Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A., et al. Glucose levels and risk of dementia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (6): 540–548.
6. Ohara T., Doi Y., Ninomiya T., et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology.* 2011; 77 (12): 1126–1134.
7. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C., et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care.* 2007; 30 (10): 2655–2660.
8. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром: монография. М.: АСТ 345, 2019.
9. Schnaider B.M., Goldbourt U., Silverman J.M., et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004; 63 (10): 1902–1907.
10. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., et al. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16 (9): 87.
11. Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J. Neurosci.* 1999; 19 (17): 7300–7308.
12. Werther G.A., Hogg A., Oldfield B.J., et al. Localization and characterization of insulin-like growth factor-I receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry* a distinct distribution from insulin receptors. *J. Neuroendocrinol.* 1989; 1 (5): 369–377.
13. Zhao W., Chen H., Xu H., et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (49): 34893–34902.
14. Skeberdis V.A., Lan J., Zheng X., et al. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001; 98 (6): 3561–3566.
15. Boyd J.F.T., Clarke D.W., Muther T.F., Raizada M.K. Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *J. Biol. Chem.* 1985; 260 (29): 15880–15884.
16. Wan Q., Xiong Z.G., Man H.Y., et al. Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin. *Nature.* 1997; 388 (6643): 686–690.
17. Morris J.K., Vidoni E.D., Mahnken J.D., et al. Cognitively impaired elderly exhibit insulin resistance and no memory improvement with infused insulin. *Neurobiol. Aging.* 2016; 39: 19–24.
18. Calvo-Ochoa E., Arias C. Cellular and metabolic alterations in the hippocampus caused by insulin signalling dysfunction and its association with cognitive impairment during aging and Alzheimer's disease: studies in animal models. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015; 31 (1): 1–13.
19. Gaspar J.M., Baptista F.I., Macedo M.P., Ambrosio A.F. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem. Neurosci.* 2016; 7 (2): 131–142.
20. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9 (1): 36–45.
21. Choi J., Chandrasekaran K., Demarest T.G., et al. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014; 1 (8): 589–604.
22. Антонова К.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения: дис. ... канд. мед. наук, 2020 // https://www.neurology.ru/sites/default/files/imce/u203/PDF/antonova_kseniya_valentinovna_-_dissertaciya.pdf?download=1.
23. Moore E.M., Mander A.G., Ames D., et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2981–2987.
24. Baroni L., Bonetto Ch., Rizzo G., et al. Association between cognitive impairment and vitamin B12, folate, and homocysteine status in elderly adults: a retrospective study. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 70 (2): 443–453.
25. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M., et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (18): 1842–1852.
26. Yaffe K., Blackwell T., Kanaya A.M., et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology.* 2004; 63 (4): 658–663.
27. Van den Berg E., Reijmer Y.D., de Bresser J., et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53 (1): 58–65.
28. Hassing L.B., Grant Hofer S.M., Pedersen N.L., et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2004; 10 (4): 599–607.
29. Gregg E.W., Yaffe K., Cauley J.A., et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (2): 174–180.

Цитофлавин®

Жизнь
продолжается!



Оригинальный четырехкомпонентный нейропротектор
для активации метаболизма клеток в условиях ишемии*

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цитофлавин
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011
Раствор для внутривенного применения. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016. РЕКЛАМА
Информация для специалистов здравоохранения

www.polysan.ru



Инструкция Цитофлавин таб.



30. Brands A.M., Biessels G.J., de Haan E.H., et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 726–735.
31. Palta P., Schneider A.L., Biessels G.J., et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014; 20 (3): 278–291.
32. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D., et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (11): 969–977.
33. Chen Y., Liu Z., Zhang J., et al. Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (12): 3157–3163.
34. Marjanska M., Curran G.L., Wengenack T.M., et al. Monitoring disease progression in transgenic mouse models of Alzheimer's disease with proton magnetic resonance spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005; 102 (33): 11906–11910.
35. Fiatarone Singh M.A., Gates N., Saigal N., et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study-resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15 (12): 873–880.
36. Gates N., Fiatarone Singh M.A., Sachdev P.S., Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013; 21 (11): 1086–1097.
37. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K., et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 22 (2): 569–579.
38. Watson G.S., Reger M.A., Baker L.D., et al. Effects of exercise and nutrition on memory in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006; 29 (1): 135–136.
39. Rdzak G.M., Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (12): 1317–1323.
40. McClean P.L., Holscher C. Lixisenatide, a drug developed to treat type 2 diabetes, shows neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2014; 86: 241–258.
41. Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Резникова Т.С. и др. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейротропектора у больных с хронической ишемией головного мозга. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (9–10): 39–53.
42. Шукин И.А. Коррекция астенического синдрома. Поликлиника. 2014; 2: 25–30.
43. Федин А.И., Румянцева С., Пирадов М. и др. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006; 13: 52–58.
44. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). *Главный врач Юга России* 2007; 4 (12): 29–34.

Cognitive Disorders in People with Diabetes Mellitus

I.Ye. Luneva, N.A. Suponeva, MD, PhD, Prof., Corresponding member of the RASci.

Research Center of Neurology, Moscow

Contact person: Irina Ye. Luneva, lunevairinaneurology@gmail.com

Cognitive disorders and dementia are the global medical and social problem throughout the world. According to the epidemiological data, about 40 million people in the world currently suffer from dementia, and according to forecasts, the number of cases will double in about 20 years.

This impact of diabetes mellitus (DM) on cognitive impairment is confirmed by many studies and meta-analyses in Europe, Asia and America.

Cognitive impairment in DM has a complex pathogenesis that includes insulin receptors dysfunction and activation of damage to the mitochondria of hippocampal neurons, hemorheological and changes vascular wall changes, increased expression of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and vitamin B₁₂ deficiency, and impact of orthostatic hypotension due to diabetic autonomic neuropathy.

Diagnosis of cognitive impairment is based on neuropsychological testing, additional information is provided by neuroimaging.

Treatment of cognitive impairment also includes an increase in motor activity, the appointment of neuroprotective therapy.

The inclusion of the drug Cytoflavin in the therapeutic course in patients with DM and cognitive impairment makes it possible to achieve an improvement in terms of attention, short-term and working memory, emotional and volitional disorders, makes it possible to increase working capacity and, in general, positively influence the quality of life of patients.

Key words: *cognitive impairment, dementia, diabetes mellitus, diabetic encephalopathy*



СОЮЗ
РЕАБИЛИТОЛОГОВ
РОССИИ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
НЕВРОЛОГОВ



НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ 2022

XIV Международный конгресс
6-7 июня 2022

ONLINE ●



<https://neurorehab.pro>



Актуальные вопросы диагностики и лечения карпального туннельного синдрома

Н.В. Белова, к.м.н., Н.А. Супонева, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
Д.А. Грозова, Д.Г. Юсупова, к.м.н., Е.В. Гнедовская, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Вячеславовна Белова, belovanv22@yandex.ru

Для цитирования: Белова Н.В., Супонева Н.А., Грозова Д.А. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения карпального туннельного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-46-50

Карпальный туннельный синдром – симптомокомплекс, возникающий в результате прогрессирующей невропатии срединного нерва при компрессии на уровне запястья. В настоящее время продолжается изучение данной проблемы в связи с ее многогранностью и рядом возможностей упростить диагностику и лечение. В обзоре рассмотрено современное представление о заболевании и подчеркнуты потенциальные темы для дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: карпальный туннельный синдром, электродиагностика, ультразвуковое исследование, ипидакрина гидрохлорид

Карпальный туннельный синдром (КТС) – симптомокомплекс, возникающий в результате прогрессирующей невропатии срединного нерва при компрессии на уровне запястья с последующим сенсорным, моторным и вегетативным расстройством кисти.

В связи с высокой распространенностью патология считается хорошо изученной. Однако, по данным экспертного консенсуса [1], публикаций с хорошим уровнем доказательности и убедительности доказательств по вопросам диагностики КТС пока недостаточно. Скорее всего, это связано с тем, что КТС – гетерогенное заболевание, которое может возникнуть и как первичное состояние, и как вторичное вследствие текущего патологического процесса.

Первичный КТС может быть связан с гипертрофией синовиальной оболочки сухожилий сгибателей в результате дегенерации соединительной ткани с признаками склероза сосудов, отеком и фрагментацией коллагена [2, 3].

Причины вторичного КТС многообразны и могут быть ассоциированы или не ассоциированы с травмой. Само заболевание может носить острый или хронический характер, последнее наблюдается значительно чаще. Из известных этиологических факторов нередко отмечаются отечный синдром, суставной синдром, инфекционные и онкологические заболевания, эндокринные болезни (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы) [4], анатомические особенности и т.д.

При любой невропатии, включая КТС, важно выделить диагностические задачи, что необходимо для выбора оптимального и своевременного лечения. В перечень таких задач входят определение локализации процесса, оценка степени повреждения и дифференциальная диагностика.

На сегодняшний день уже разработаны рекомендации по электродиагностике (электронейромиогра-

фия, ЭНМГ) [5], выполнению ультразвукового исследования (УЗИ) срединного нерва [6], экспертный консенсус по ЭНМГ и УЗИ при КТС [1], а также рекомендации по лечению КТС [7]. Кроме того, существуют различные клинические шкалы для определения выраженности невропатии, из которых только одна валидирована в России [8].

КТС – клинический диагноз, требующий инструментального подтверждения с помощью ЭНМГ. В качестве дополнительного метода диагностики может быть применено УЗИ [9]. Важно отметить, что при диагностике невропатий, включая КТС, УЗИ как самостоятельный метод не используется, его сочетание с ЭНМГ всегда информативнее [1].

Когда УЗИ может быть необходимо и должно быть рекомендовано?

В экспертном консенсусе 2022 г. выделено несколько ситуаций [1]:

- ✓ клиническая картина КТС с нормальной ЭНМГ или ЭНМГ с изменениями, которые не позволяют определить степень поражения нерва;
 - ✓ неэффективное оперативное лечение КТС;
 - ✓ полинейропатия;
 - ✓ вторичный КТС, подозрение на структурные изменения.
- Градация степени тяжести проводится с помощью клинических шкал и ЭНМГ, и, несмотря на попытки создания сонографической классификации, данных в мировой литературе пока недостаточно. Дальнейшего изучения требует и информативность УЗ-характеристик, таких как экзогенность нерва, дифференцировка его на волокна, интраневральная васкуляризация, вариантное строение, толщина карпальной связки, а также необходимость эластографии. Эксперты рекомендуют сканировать нерв на всем протяжении с уровня предплечья до запястья, оценивать площадь поперечного сечения в точке максимального уплощения



нерва, а также в отдельных случаях проводить продольное сканирование и определять индекс площади «запястье – предплечье».

Большинство авторов указывают на то, что оптимальным вариантом лечения КТС является хирургическое, в том числе на ранних стадиях. Успех оперативного вмешательства снижается пропорционально степени тяжести КТС [10]. Относительно открытого или закрытого метода декомпрессии нерва единого мнения среди специалистов пока не существует, однако подчеркивается их сопоставимая эффективность [7].

Нередко пациенты хотят начать с консервативной терапии, что возможно при легком и умеренном КТС. Согласно данным систематического обзора, отдельные методы действительно могут облегчать симптомы КТС, а именно [11]:

- ✓ ортезирование;
- ✓ прием пероральных препаратов;
- ✓ инъекции глюкокортикоидов (ГК) в карпальный канал;
- ✓ электротерапия;
- ✓ мануальная терапия;
- ✓ физические упражнения;
- ✓ различные комбинации вышеописанных процедур.

Среди консервативных методов терапии наиболее доказанной эффективностью обладают блокады в запястный канал (уровень А, система GRADE), ортезирование (уровень А, система GRADE), а также пероральный прием ГК (уровень В, система GRADE) [7].

При выборе того или иного метода лечения прежде всего следует ориентироваться на пожелания пациента, однако необходимо соотносить их с объективными данными и информировать о последних достижениях в медицине.

Чаще всего выбор делается между ортезированием и лечебными блокадами.

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) глюкокортикоидами в карпальный канал имеет уровень доказательности А (система GRADE), однако ее клинический эффект краткосрочный – не менее одного месяца [12]. Инъекция вводится медиальнее (ближе к мизинцу) сухожилия *musculus palmaris longus* на уровне проксимальной складки запястья под углом 30° по направлению к безымянному пальцу. Для обнаружения сухожилия длиной ладонной мышцы пациенту необходимо предложить несколько согнуть кисть в лучезапястном суставе и соединить первый и четвертый пальцы (рис. 1) [13].

Перед введением препарата необходимо, во-первых, удостовериться, что игла не смещается при движении пальцев, то есть не находится в сухожилии, во-вторых, удостовериться, что пациент не испытывает парестезий и/или боли, то есть игла не находится в нерве, и, в-третьих, выполнить аспирационную пробу. Если при введении лекарства ощущается значимое сопротивление при давлении на поршень или пациент сообщает о возникновении болевых ощущений, необходимо изменить положение иглы [14].

Доказано, что использование УЗ-навигации при проведении ЛИТ повышает ее эффективность и снижает вероятность развития осложнений [15, 16]. В настоящее время описаны различные техники проведения блокады при КТС с использованием УЗ-навигации. При доступе с ulnarной или радиальной стороны предплечья УЗ-датчик устанавливается перпендикулярно нерву на уровне лучезапястной

складки, что позволяет непрерывно отслеживать продвижение иглы (методика in-plane) [17]. При введении иглы по ходу срединного нерва датчик можно расположить перпендикулярно (методика out-plane) (рис. 2) или параллельно нерву (рис. 3) [18–20].

В настоящий момент времени не существует однозначных рекомендаций по частоте и числу инъекций, так же как нет доказательств преимущества какого-либо конкретного ГК [12, 21]. Система UpToDate при КТС предлагает введение инъекций ГК не чаще одного раза в шесть месяцев, а при возобновлении симптомов после двух инъекций – назначение альтернативного консервативного лечения, если оно ранее не проводилось, или хирургического [22].

Объема данных о преимуществе того или иного вида или режима ношения ортеза пока недостаточно. Однако уже доказано, что ортезирование предотвращает избыточное сгибание/разгибание кисти в лучезапястном суставе, приводящее к увеличению давления в канале, и таким образом облегчает состояние [22]. Как правило, ортезирование лучезапястного сустава рекомендуется на время ночного сна, но ортез можно использовать и в дневные часы при нагрузке на кисть (рис. 4). Оба метода достаточно эффективны в купировании симптомов КТС, однако последние публикации свидетельствуют о том, что ортезирование менее предпочтительно, чем



Рис. 1. Методика определения сухожилия *musculus palmaris longus*



Рис. 2. Инъекция с УЗ-навигацией методом out-plane



Рис. 3. Инъекция с УЗ-навигацией методом in-plane



Рис. 4. Ортезирование лучезапястного сустава

инъекции ГК. Так, согласно результатам исследования INSTINCTS, эффективность однократной инъекции ГК через шесть недель после введения превосходила эффективность ортезирования лучезапястного сустава в ночные часы [23], что делает ее методом выбора для быстрого купирования симптомов КТС легкой и средней степени тяжести. В ФГБНУ «Научный центр неврологии» с 2018 по 2021 г. проводилось сравнительное исследование эффективности ЛИТ и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом КТС средней степени тяжести. В исследование были включены 105 пациентов с идиопатическим КТС средней степени тяжести, определяемой по критериям AANEM 2011 г. [5]. Пациентов рандомизировали на две группы в зависимости от проводимого лечения. Основная группа ($n = 54$) получила одну или две инъекции ГК (бетаметазон 5 мг + 2 мг/1,0 мл) с лидокаином 2% 1,0 мл под УЗ-контролем в карпальный канал. Контрольной группе ($n = 51$) было назначено ортезирование лучезапястного сустава в ночные часы сроком на один месяц. Через месяц эффективность инъекционной терапии, оцениваемая по SSS, FSS, LANSS, ВАШ, оказалась достоверно выше ($p < 0,0001$). Клинические данные были подтверждены нейрофизиологическими – только в основной группе было зафиксировано положительное влияние терапии на проводящую функцию двигательной и чувствительной порции срединного нерва ($p < 0,0001$). Средняя продолжительность клинического эффекта ЛИТ оказалась выше, чем у ортезирования, и составила четыре месяца.

Пероральный прием ГК указан в международных рекомендациях по лечению КТС [7]. Однако к этому варианту тера-

пии эксперты относятся сдержанно из-за меньшей эффективности, чем блокады, и его поддержки исследованиями недостаточного уровня доказательности и убедительности доказательств (уровень В, система GRADE). Согласно системе UpToDate, при отказе пациента от проведения инъекции назначается преднизолон перорально по следующей схеме: 20 мг/сут в течение 10–14 дней [22].

На сегодняшний день эксперты не рекомендуют терапию КТС нестероидными противовоспалительными препаратами, диуретиками, витаминами группы В и габапентином, так как они не продемонстрировали значимого клинического эффекта по сравнению с плацебо [7, 22].

Поиск консервативной терапии КТС с применением таблетированных препаратов продолжается, так как персонализированный подход предполагает обеспечение комфорта для пациента, а это в первую очередь простота приема медикаментов и сокращение времени лечебных мероприятий. Кроме этого, многим пациентам необходимо знать, что им назначена поддерживающая нейрометаболическая терапия. В отдельных случаях такой подход увеличивает приверженность лечению и доверие специалисту.

Нередко пациентам с неврологическими расстройствами назначают ингибиторы холинэстеразы, в частности ипидакрина гидрохлорид (Нейромидин). Препарат характеризуется хорошим соотношением риска и пользы при лечении пациентов с периферическими парезами, что отличает его от классических препаратов той же группы [24].

Ипидакрина гидрохлорид включен в текущие стандарты оказания медицинской помощи в РФ при многих заболеваниях периферической нервной системы, например при диабетической полинейропатии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейро(радикуло)патии, поражении лицевого нерва, мононейропатиях конечностей [25].

Нейромидин показал обнадеживающие результаты в ряде рандомизированных клинических исследований по лечению различных нейропатий, включая компрессионную нейропатию лучевого нерва, что создает предпосылки для проведения дальнейших работ по оценке его эффективности у пациентов с КТС [26–29].

Таким образом, несмотря на актуальность и большое количество публикаций по проблеме КТС, остаются нерешенные вопросы в отношении дополнительных инструментальных методов диагностики, в частности УЗИ, других вариантов эффективного консервативного лечения в дополнение к ортезированию и лечебным блокадам. ☺

Литература

1. Pelosi L., Arányi Z., Beekman R., et al. Expert consensus on the combined investigation of carpal tunnel syndrome with electrodiagnostic tests and neuromuscular ultrasound. *Clin. Neurophysiol.* 2022; 135: 107–116.
2. Sud V., Tucci M.A., Freeland A.E., et al. Absorptive properties of synovium harvested from the carpal tunnel. *Microsurgery.* 2002; 22 (7): 316–319.
3. Vanhees M., Morizaki Y., Thoreson A.R., et al. The effect of displacement on the mechanical properties of human cadaver subsynovial connective tissue. *J. Orthop. Res.* 2012; 30 (11): 1732–1737.
4. Ram S. “Carpal tunnel syndrome:” a bibliometric study of 35 years of research. *Neurol. India.* 2019; 67 (Suppl.): 55–61.
5. Werner R.A., Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2011; 44 (4): 597–607.
6. Cartwright M.S., Hobson-Webb L.D., Boon A.J., et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2012; 46 (2): 287–293.

ГЕРОЙ vs РАДИКУЛОПАТ



НЕЙРОМИДИН®

СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ
ДВИЖЕНИЙ И УМЕНЬШЕНИЮ БОЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С РАДИКУЛОПАТИЕЙ* 1,2

Включен в российские стандарты лечения пациентов с радикулопатией³

Реклама

Ступенчатая терапия^{1,2}



Первые 10 дней:
инъекции 15 мг 1 мл в/м



Затем 2 месяца:
3 таблетки в сутки

* В составе комплексной терапии.

1. Живолупов С. А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 8. – С. 25–31.

2. ИМП Нейромидин® от 28.09.2018.

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1547н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвонкового диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)».



125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

RUNEU1136 от 16.02.2022





7. Mooar P.A., Doherty W.J., Murray J.N., et al. Management of carpal tunnel syndrome. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2018; 26 (6): e128–e130.
8. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. Нервно-мышечные болезни. 2018; 8 (1): 38–45.
9. Никитин С.С., Маслак А.А., Куренков А.Л. и др. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013; 7 (4): 20–26.
10. Вершинин А.В., Гуца А.О., Арестов С.О. и др. Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 3 (11): 41–46.
11. Del Barrio S.J., Gracia E.B., García C.H., et al. Conservative treatment in patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome: a systematic review. Neurologia (Engl. Ed.). 2018; 33 (9): 590–601.
12. Marshall S., Tardif G., Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 2: CD001554.
13. Живолупов С.А. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2020.
14. Tallia A.F., Cardone D.A. Diagnostic and therapeutic injection of the wrist and hand region. Am. Fam. Physician. 2003; 67 (4): 745–750.
15. Babaei-Ghazani A., Roomizadeh P., Forogh B., et al. Ultrasound-guided versus landmark-guided local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018; 99 (4): 766–775.
16. Sconfienza L.M., Adriaensen M., Albano D., et al. Clinical indications for image guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-part III, nerves of the upper limb. Eur. Radiol. 2020; 30 (3): 1498–1506.
17. Makhlof T., Emil N.S., Sibbitt W.L. Jr., et al. Outcomes and cost-effectiveness of carpal tunnel injections using sonographic needle guidance. Clin. Rheumatol. 2014; 33 (6): 849–858.
18. Ustün N., Tok F., Yazgı A.E., et al. Ultrasound-guided vs. blind steroid injections in carpal tunnel syndrome: a single-blind randomized prospective study. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2013; 92 (11): 999–1004.
19. Jurbala B.M., Burbank T.A. A sonographically guided in-plane distal-to-proximal transligamentous approach to carpal tunnel injections. Hand (N. Y.). 2018; 13 (5): 522–528.
20. Tumpaj T., Tumpaj V.P., Albano D., Snoj Z. Ultrasound-guided carpal tunnel injections. Radiol. Oncol. 2022; 56 (1): 14–22.
21. Киселев В.Н., Александров Н.Ю., Короткевич М.М. Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала. Нервно-мышечные болезни. 2018; 8 (1): 10–19.
22. Kothari M.J. Carpal tunnel syndrome: Clinical manifestations and diagnosis // <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 02, 2021).
23. Chesterton L.S., Blagojevic-Bucknall M., Burton C., et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2018; 392 (10156): 1423–1433.
24. Камчатнов П.Р., Дзугаева Ф.К., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. РМЖ. 2018; 12 (1): 44–48.
25. Государственный реестр лекарственных средств // <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.
26. Магомедова А.М., Меркулов Ю.А., Биглова А.Н. и др. Пациент с онемением в руках на амбулаторном приеме невролога: старые предрассудки, новые стратегии дифференциальной диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (3): 16–23.
27. Бахтерева Е.В., Широков В.А., Лейдерман Е.Л. и др. Влияние ипидакрина (Нейромидин) на электронейромиографические показатели в условиях искусственной компрессии (клинико-инструментальное исследование). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (1): 25–28.
28. Широков В.А., Бахтерева Е.В., Лейдерман Е.Л. Фокальные нейропатии: новые возможности лекарственной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (6): 49–52.
29. Бельская Г.Н., Попов Д.В., Гусев В.В. и др. Применение ипидакрина (Нейромидина) при мононейропатиях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (10): 31–32.

Topical Issues in the Diagnosis and Treatment of Carpal Tunnel Syndrome

N.V. Belova, PhD, N.A. Suponeva, MD, PhD, Prof., Corresponding member of the RASci., D.A. Grozova, D.G. Yusupova, PhD, E.V. Gnedovskaya, PhD

Research Center of Neurology, Moscow

Contact person: Natalia V. Belova, belovanv22@yandex.ru

Carpal tunnel syndrome is a symptom complex resulting from progressive neuropathy of the median nerve with compression at the level of the wrist. Currently, the study of this problem continues due to its versatility and a number of opportunities to simplify diagnosis and treatment.

This review describes the current understanding of the disease and highlights potential topics for further research.

Key words: carpal tunnel syndrome, electrodiagnosis, ultrasound, ipidacrine hydrochloride



ЛЕТНИЙ КОНГРЕСС

ПЛАСТИЧЕСКАЯ, РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
01-03 ИЮНЯ 2022 ГОДА

ОРГКОМИТЕТ

ПРЕЗИДИУМ КОНГРЕССА



МАНТУРОВА
Наталья Евгеньевна

Главный внештатный специалист пластический хирург Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы, президент Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (РОПРЭХ), д.м.н.



ВОЛОХ
Мария Александровна

Главный специалист пластический хирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и СЗФО, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова»



ХРУСТАЛЁВА
Ирина Эдуардовна

Заведующая кафедрой пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», д.м.н.



КОРАБЛЁВА
Наталья Петровна

Заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», д.м.н., профессор

ПОЧЕТНЫЕ ГОСТИ



БАГНЕНКО
Сергей Федорович

Ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», д.м.н., профессор, академик РАН



САЙГАНОВ
Сергей Анатольевич

Ректор ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», д.м.н.



ИВАНОВ
Дмитрий Олегович

Ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», главный неонатолог Минздрава России, д.м.н., профессор

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ

- пластических хирургов ■ челюстно-лицевых хирургов
- оториноларингологов ■ офтальмохирургов ■ косметологов
- дерматовенерологов ■ онкологов ■ специалистов смежных областей

Реклама

Телефон +7 (495) 174-70-07
Почта: info@summercongress.ru

ПОДРОБНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ
НА САЙТЕ
summercongress.ru





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





Российское научное
медицинское общество
терапевтов (РНМОТ)



Международное
общество внутренней
медицины (ISIM)

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

W	C	I	M
2	0	2	2

36-Й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ

12-14.10.2022

Москва, Крокус Экспо

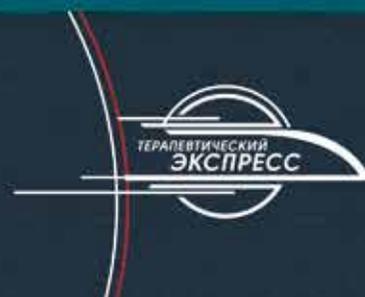
Реклама

Подробная информация на сайте wcim22.com

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru





Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!

