DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-75-84
УДК 616.379-008.6:616.8-009-07-085

«ТОЧКА НЕВОЗВРАТА» ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЯХ: ЗАБЛУЖДЕНИЕ ИЛИ ПРЕСТУПЛЕНИЕ? МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНСЕНСУС

Алексей Н. БАРИНОВ[1], http://orcid.org/0000-0001-7146-2024,
Асия А. ХАЛИМОВА[2],
Сауле Т. ТУРУСПЕКОВА[3], https://orcid.org/0000-0002-4593-3053

[1]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, Россия,
[2]Медицинский центр «OFTALMO-MEDICAL», г. Алматы, Республика Казахстан,
[3]НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Полиневропатии у больных сахарным диабетом проявляются поражением периферической сенсомоторной и вегетативной нервной системы. Различная степень тяжести поражения сенсомоторных и вегетативных волокон при типичных и атипичных формах диабетических полиневропатий требует дифференцированного подхода к терапии, но не отказа от её проведения. В междисциплинарном консенсусе ведущих специалистов по ДПН РФ и Казахстана обсуждаются современные методы диагностики и оценки степени тяжести диабетических полиневропатий, определяющие алгоритм лечения больных.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, невропатическая боль, габапентиноиды, антидепрессанты, тиоктовая кислота, бенфотиамин, нейротропная терапия, пентасинергия, нейропластичность, точка невозврата, терапевтический нигилизм, социопластичность, междисциплинарный консенсус по ДПН.

Для цитирования: Баринов А.Н., Халимова А.А., Туруспекова С.Т. «Точка невозврата» при диабетических невропатиях: заблуждение или преступление? Международный консенсус // Медицина (Алматы). - 2020. - №1-2 (211-212). - С. 75-84. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-75-84

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ДИАБЕТТІК НЕВРОПАТИЯЛАР КЕЗІНДЕ "ҚАЛПЫНА КЕЛМЕУ": ЖАҢЫЛЫСУ ӘЛДЕ ҚЫЛМЫС ПА? ХАЛЫҚАРАЛЫҚ КОНСЕНСУС

Алексей Н. БАРИНОВ[1], http://orcid.org/0000-0001-7146-2024,
Әсия А. ХАЛИМОВА[2],
Сәуле Т. ТҰРЫСПЕКОВА[3], https://orcid.org/0000-0002-4593-3053

[1]«И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті» (Сеченов университеті) ФМБМ, РФ ДСМ, Мәскеу қ., Ресей,
[2]«OFTALMO-MEDICAL» медицина орталығы, Алматы қ,, Қазақстан Республикасы,
[3]«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Қант диабетімен ауыратын науқастарда полиневропатиялар кезінде перифериялық сенсомоторлы және вегетативті нерв жүйесі зақымданады. Диабеттік полиневропатиялардың типтік және атиптік түрлері кезінде сенсомоторлы және вегетативті талшықтардың зақымдану дәрежесінің әртүрлі болуы сараланған терапияны талап етеді, бірақ бұл терапияны мүлдем жүргізуден бас тарту деген сөз емес. РФ және Қазақстанның ДПН жөніндегі жетекші мамандарының пәнаралық консенсусында диабеттік полиневропатияның ауырлық дәрежесін анықтау мен бағалаудың заманауи әдістері талқылануда.

Негізгі сөздер: диабеттік полиневропатия, невропатия, габапентиноидтар, антидепрессанттар, тиокт қышқылы, бенфотиамин, нейротропиялық терапия, пентасинергия, нейропластика, қалпына келмеу, терапиялық нигилизм, социопластика, ДПН бойынша пәнаралық консенсус.

S U M M A R Y

"POINT OF NO RETURN" IN DIABETIC NEUROPATHIES: DELUSION OR CRIME? INTERNATIONAL CONSENSUS

Aleksey N BARINOV[1], http://orcid.org/0000-0001-7146-2024,
Asiya A KHALIMOVA[2],
Saule T TURUSPEKOVA[3], https://orcid.org/0000-0002-4593-3053

[1]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Контакты: Туруспекова Сауле Тлеубергеновна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Contacts: Saule T Turuspekova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Поступила 18.12.2019

Рецензент: Идрисова Жаннат Рустемовна, доктор мед. наук, профессор, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: idrissova.zhannat@yandex.ru,
Досанова Айнур Касимбековна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии, АО "Казахский медицинский университет непрерывного образования", г. Алматы, e-mail: ak.dossanova@gmail.com

[2]Medical Center «OFTALMO-MEDICAL», Almaty, Republic of Kazakhstan,
[3]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Polyneuropathy in patients with diabetes mellitus is manifested by a lesion of peripheral sensory, motor and autonomic nervous system. Different severity of damage of sensory, motor and autonomic fibers in typical and atypical forms of diabetic polyneuropathy, require a differentiated approach to therapy, but not the rejection of its implementation. In an interdisciplinary consensus, consultations are held with physicians from different regions of the Russian Federation, and modern methods of diagnosing and assessing the severity of diabetic polyneuropathies, which determine the algorithm for treating patients, are discussed.

Keywords: diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, gabapentinoids, antidepressants, thioctic acid, benfotiamine, neurotropic therapy, pentasinergy, neuroplasticity, point of no return, therapeutic nihilism, interdisciplinary consensus on DPN.

For reference: Barinov AN, Khalimova AA, Turuspekova ST. "Point of no return" in diabetic neuropathies: delusion or crime? International consensus. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;1-2(211-212):75-84. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-212-1-2-75-84

Диабетическая полиневропатия - это заболевание, характеризующееся наличием симптомов и признаков нарушения функции сенсорных, моторных и вегетативных периферических нервов у людей, страдающих сахарным диабетом, в дистальных отделах конечностей при исключении других причин полиневропатии. Дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия (ДПН) является самым частым осложнением сахарного диабета (СД) и, в зависимости от выраженности симптомов, может существенно снижать качество жизни пациентов, а при поражении вегетативных волокон снижает продолжительность жизни. Частота встречаемости ДПН варьирует в широких пределах, что связано с различием методов диагностики этого заболевания и генетической гетерогенностью исследуемых популяций. В среднем ДПН развивается через 5 лет после начала СД 1 типа и может присутствовать у 10-15% впервые диагностированных пациентов с СД 2 типа. Частота ДПН среди пациентов с СД 1 типа составляет минимум 20% через 20 лет после постановки диагноза, а среди пациентов с СД 2 типа - около 50% через 10 лет после постановки диагноза [1]. Болевые и безболевые полиневропатии могут развиваться уже на стадии метаболического синдрома. Поражение периферической нервной системы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе выявляется в 11% случаев [2], и наоборот, у пациентов с «идиопатической полиневропатией» нарушение толерантности к глюкозе было выявлено в 25-62% случаев [3]. Поражение вегетативной нервной системы выявляется в 20% общей популяции больных СД, возрастая до 60% у пациентов со «стажем» СД более 15 лет. Это осложнение СД ассоциируется с многократным повышением риска сердечно-сосудистой смертности [1, 4].

ДПН включает в себя достаточно гетерогенные варианты полиневропатий, различные по клиническим проявлениям, течению и патогенезу [5].

Генерализованные диабетические полиневропатии можно классифицировать, как:

А. Дистальные симметричные сенсомоторные диабетические полиневропатии – наиболее частый вариант - около 75% всех ДПН:

• с преимущественным поражением тонких нервных волокон

• с преимущественным поражением толстых нервных волокон

• смешанные полиневропатии (с поражением тонких и толстых нервных волокон).

В. Автономные (вегетативные) невропатии: кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная, нарушение потоотделения, зрачковые нарушения.

Патологический процесс при ДПН зависит от длины нервного волокна, поэтому дебют симптомов при ДПН вначале наблюдается в стопах, постепенно распространяясь на голени, и только потом в патологический процесс вовлекаются кисти рук.

До развития сенсорных изменений в руках (симптома «перчаток») у человека существует «резерв» - разница между длиной рук и ног (соответственно, длиной нервных волокон рук и ног).

Автономные невропатии не зависят от длины нервных волокон.

Диагностика ДПН основана на анализе:

1) субъективных проявлений (жалобы пациентов);

2) клинических нарушений (симптомы);

3) данных инструментальных методов диагностики.

1) **Субъективными признаками ДПН** являются боль (при поражении преимущественно тонких волокон) и чувствительные нарушения (при поражении преимущественно толстых волокон), более выраженные в нижних (периферических) отделах конечностей. Для измерения интенсивности боли у взрослых наиболее удобным инструментом является визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Болевая диабетическая полиневропатия наблюдается не менее, чем у 25% пациентов с ДПН. Для количественной характеристики симптомов ДПН и контроля их динамики на фоне лечения применяются различные шкалы, основанные на субъективных признаках и клинических проявлениях болезни. Наибольшее распространение в клинических исследованиях и повседневной практике получила шкала общей оценки симптомов (Total Symptom Score - TSS), предложенная D. Ziegler и соавт. [6].

Основными симптомами, субъективно отражающими наличие ДПН, которые подсчитываются в шкале общей оценки симптомов (TSS), являются:

1) «стреляющая» (по типу «прострелов» или «прохождения электрического тока»), ноющая, распирающая боль, как правило, усиливающаяся в ночное время;

2) чувство жжения (чувство «жара», как будто «печёт» или «горит», желание «остудить» кожу);

3) чувство онемения (в том числе чувство «одеревенения», «отсиженности» и т.п.);

4) парестезии («покалывание», чувство ползания «му-

рашек» и других насекомых на коже или под кожей, «пузырьков газировки» и т.п.).

Подсчет баллов по шкале TSS производится с учетом тех симптомов, которые наблюдаются у больного в течение последних 24 часов. Важным преимуществом шкалы TSS является возможность получить количественную оценку выраженности ДПН. Простота теста позволяет использовать шкалу без существенных затрат времени любому врачу, так как неврологического осмотра не требуется. Однако тот факт, что шкала построена на субъективных жалобах, является ее определенным недостатком и для уточнения состояния периферической сенсомоторной и вегетативной нервной системы у больных требуется объективизация путём клинического осмотра.

2) **Клинический осмотр пациента** для объективизации поражения периферической нервной системы включает в себя выявление:

а) расстройств в чувствительной сфере;

б) изменения рефлексов и степени выраженности мышечной слабости;

в) вегетативных нарушений.

Для объективной оценки сенсомоторной дефицитарной симптоматики при ДПН используется шкала, основанная на неврологических симптомах, выявленных врачом, NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in Lower Limbs - Шкала невропатических нарушений в нижних конечностях), прежнее название – Neuropathy Disabilithy Score (NDS – Шкала невропатичеких нарушений). Шкала NIS-LL применяется для количественной оценки объективной симптоматики при периферических невропатиях [7]. Пункты шкалы касаются мышечной слабости, изменения рефлексов и нарушений чувствительности, при этом используются определенные баллы для оценки симптомов.

Шкалы TSS и NIS-LL широко используются при первичном осмотре пациентов, а также для оценки динамики ДПН на фоне лечения. Самым частым клиническим признаком ДПН являются нарушения чувствительности, которые варьируют от легкого онемения пальцев ног до глубокой анестезии с невропатическими язвами и артропатией. Расстройства чувствительности, как правило, представлены в виде «перчаток» и «носков». При преимущественном нарушении функции толстых волокон снижаются вибрационная и проприоцептивная чувствительность. При поражении тонких волокон отмечается нарушение болевой и температурной чувствительности, а также вегетативной функции. Поражение тонких волокон, проводящих температурную чувствительность, опережает вовлечение в патологический процесс толстых волокон: можно выявить изолированное нарушение температурной чувствительности (поражение тонких волокон) без нарушения вибрационной, но нарушение вибрационной чувствительности (поражение толстых волокон) при ДПН почти всегда сопровождается снижением порога температурной чувствительности.

Двигательные нарушения чаще представлены снижением или отсутствием рефлексов в ногах, в первую очередь, ахилловых, что служит одним из основных показателей наличия ДПН. Слабость в дистальных отделах ног (обычно в разгибателях стопы) и атрофия мышц стопы, наблюдаются редко и свидетельствуют о тяжелой стадии ДПН. Для генерализованной ДПН не характерны следующие симптомы:

• выраженная мышечная слабость, генерализованная арефлексия, слабость дыхательной мускулатуры, поражение черепных нервов;

• выраженная асимметрия чувствительных и двигательных нарушений;

• острое начало и быстрое прогрессирование неврологических расстройств;

• преобладание неврологических симптомов в верхних конечностях;

• преобладание в клинической картине сенситивной атаксии при относительно сохранной функции проводников болевой и температурной чувствительности.

3) Если подобные симптомы наблюдаются у пациента с СД и исключены другие причины поражения периферических нервов, то следует диагностировать атипичную форму ДПН или заболевание нервной системы другой этиологии при помощи **инструментальных методов диагностики**.

На протяжении нескольких десятилетий основным инструментальным методом диагностики ДПН является ЭНМГ-исследование как объективный, чувствительный, воспроизводимый и стандартизированный метод. При ДПН необходимо исследовать двигательные и чувствительные волокна на руках и ногах (например, икроножный, малоберцовый и большеберцовый нервы на ногах и срединный нерв на руках). При симметричной ДПН достаточно исследования нервов с одной стороны. Наиболее ранним ЭНМГ-признаком ДПН является аксональное поражение икроножного нерва с последующем снижением скорости проведения возбуждения (СРВ) по мере прогрессирования ПНП.

При УЗ-исследовании данных пациентов выявляется увеличение площади поперечного сечения и нарушение кабельного строения нерва как в местах, типичных для компрессии, так и в других местах, даже при отсутствии клинических симптомов. Полученные результаты подтверждают наличие морфологических изменений в периферических нервах у пациентов с СД, что делает их чувствительными к компрессии [8].

В качестве недостатка ЭНМГ-исследования можно рассматривать способность оценивать функцию только толстых миелинизированных нервных волокон (Aα и Aβ-типы). В случае наличия у пациента ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон, то показатели ЭНМГ будут в пределах нормальных значений. В таких случаях следует использовать методики, разработанные специально для диагностики невропатий тонких нервных волокон. К ним относятся: количественное сенсорное тестирование (КСТ), биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы.

Метод КСТ основан на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (Aδ-волокна) чувствительности, а также тепловой и холодовой боли (С-волокна). Данный метод исследования является чувствительным, неинвазивным, позволяющим получить информацию о функции тонких и толстых нервных волокон; но, в то же время, нестандартизированным, зависящим от внимания и настроя пациента, его готовности к сотрудничеству, антропометрических данных и отличается вариабельностью результатов.

При биопсии кожи исследуется участок диаметром 3 мм

на латеральной части голени ближе к дистальному отделу и проводится оценка плотности внутриэпидермальных нервных волокон (ПВЭНВ). У пациентов с ДПН отмечается достоверное снижение ПВЭНВ, причем на ранних стадиях болевой формы ДПН с преимущественным поражением тонких волокон показатели ниже по сравнению с безболевой формой, что свидетельствует о большем вовлечении тонких нервных волокон при болевой форме ДПН. Биопсия кожи имеет уровень доказательности А в диагностике невропатий тонких нервных волокон. Однако, данный метод является инвазивным и в наших странах используется преимущественно в научных работах, а не в рутинной практике невролога.

Также перспективным методом диагностики невропатии тонких нервных волокон представляется конфокальная микроскопия роговицы (КМР), которая является быстрой и неинвазивной методикой и имеет довольно высокую чувствительность. При этой методике оценивают длину и плотность нервных волокон роговицы, которые у пациентов с ДПН достоверно ниже в сравнении со здоровой популяцией. К сожалению, КМР недостаточно внедрена в рутинную работу поликлиник и больниц, что ограничивает широкое применение этого метода для диагностики и определения тяжести ДПН. Вместе с тем сопоставление данных КМР, тестирования по клиническим шкалам неврологического дефицита и показателей ЭМГ-обследования свидетельствует об определенном параллелизме результатов [8; 9].

В большинстве случаев поражение тонких нервных волокон сочетается с поражением вегетативных волокон. При автономной диабетической полиневропатии могут поражаться любые органы и системы: сердечно-сосудистая, гастроинтестинальная, мочеполовая. Самым частым и серьезным проявлением автономной ДПН является кардиальная автономная невропатия (КАН). Проявлениями КАН являются: тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, ангидроз, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмии, внезапная остановка сердца во время оперативного вмешательства, синдром апноэ во сне. Следует отметить, что КАН может длительное время протекать бессимптомно, но при этом увеличивать риск внезапной смерти, развития инфарктов и инсультов у пациентов с СД [4]. КАН можно назвать «тихим убийцей» пациента с СД. Поэтому так важно регулярно проводить скрининговые ЧСС, АД тесты Эвинга с целью своевременной диагностики и лечения КАН, тем более, что использование пульсоксиметрии значительно упрощает проведение исследования дыхательной вариабельности сердечного ритма, пробы Вальсальвы и ортостатической пробы 30:15 [10].

Применение оценочных шкал при первичном осмотре и анализ изменений показателей шкал во времени могут использоваться не только для диагностики ДПН, но и для объективизации динамики симптомов и неврологических дефицитарных нарушений на фоне лечения. Необходимо обнаруживать и всесторонне характеризовать ДПН как можно точнее, используя при этом простые доступные методы. Однако точно определить тяжесть ДПН без применения стандартных общепризнанных тестов с оценкой адекватных характеристик ДПН и подсчета выраженности ДПН по различным шкалам невозможно.

Лечение ДПН

Существует весьма спорное, на наш взгляд, мнение о существовании так называемой «точки невозврата» при ДПН, которая при отсутствии контроля гликемии и адекватной патогенетической терапии представляет собой неуклонно прогрессирующий процесс [11]. Ряд авторов считает, что рано или поздно пациент проходит «точку невозврата» в развитии ДПН, за которой органические изменения настолько велики, что патогенетическое лечение не имеет смысла, и рассматривает его как «нецелевое» назначение нейротропных препаратов, например, при тяжелом сенсорном дефиците или при острой болевой невропатии Элленберга. Приверженцы теории «точки невозврата» считают нецелесообразным патогенетическую терапию ДПН в отделениях гнойной хирургии или в дневных стационарах при лечении больных с синдромом диабетической стопы, у которых они считают полиневропатию «некурабельной».

Данная точка зрения, на наш взгляд, является несостоятельной - ведь даже при необратимом повреждении периферических нервов на одной стопе, например, при гангрене, остаются обратимыми изменения периферических нервов в других конечностях, а также в автономной нервной системе. Концепция «точки невозврата» может рассматриваться как противоречащая принципам гуманности, так как лишает больного надежды и лечения. Также аргументом против терапевтического нигилизма тяжелых стадий ДПН является экономическое обоснование необходимости патогенетического лечения пациентов с КАН – это предотвращает тяжелую инвалидизацию больных вследствие сердечно-сосудистых осложнений и уменьшает затраты на уход и реабилитацию больных после инфарктов и ОНМК. Поэтому нейротропное лечение ДПН, на наш взгляд, необходимо проводить на любой стадии процесса, а особенно интенсивно и парентерально у тяжёлых больных и в отделениях гнойной хирургии.

Лечение ДПН включает в себя помимо контроля гликемии коррекцию модифицируемых факторов риска (отказ от курения, коррекция избыточного веса и гиподинамии лечебной ходьбой и кинезиотерапией), применение нейротропных препаратов для стимуляции репаративных процессов в периферических нервах, а также симптоматическую терапию болевого синдрома и вегетативных нарушений [12].

Как показали проспективные исследования, компенсация нарушений углеводного обмена у пациентов с СД имеет первоочередное значение, замедляя развитие всех осложнений диабета, включая невропатии, а также снижает резистентность к фармакотерапии, вызванную неферментативным гликированием белков-рецепторов с изменением их третичной пространственной конфигурации и способности связываться с активным центром действующего вещества препарата. В то же время, по результатам исследований, оптимизация контроля уровня глюкозы в крови позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование ДПН только при СД 1 типа, но не при СД 2 типа.

Однако принципы сахароснижающей терапии должны быть «мягкими», т.к. резкое снижение уровня глюкозы в крови также приводит к нежелательным последствиям. Данные исследования ACCORD наглядно показали, что в группе интенсивного контроля гликемии наблюдалось

прогрессирующее снижение когнитивных функций, снижение объема вещества мозга с незначительным повышением гиперинтенсивности сигнала от белого вещества на МРТ, и, кроме того, возникла необходимость досрочного прекращения «гипогликемической» части исследования из-за высокой смертности в этой группе на 22% [31].

Лечение диабетических невропатий должно включать в себя препараты, блокирующие основные пути повреждения периферических нервов и стимулирующие регенеративные нейропластические процессы. Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, приводящих к ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликозилирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реагентной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и, как следствие, развитие невропатии. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глютатиона и др.) у пациентов с ДПН снижена. Для преодоления окислительного стресса необходимо применение экзогенных антиоксидантов. Первое место среди антиоксидантов и препаратов, использующихся для патогенетического лечения ДПН, занимает альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, эффективность которой была доказана в нескольких контролируемых клинических исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I, SYDNEY II, NATHAN II), объединенных в одном метаанализе [6, 13, 14]. Улучшение у больных с ДПН при назначении тиоктовой кислоты (Тиогаммы®) было отмечено как в отношении позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение и парестезии) согласно шкале TSS, так и негативной симптоматики (снижение чувствительности, рефлексов на ногах и силы мышц стоп), а также данных ЭНМГ-исследования. При средне-выраженных и тяжелых формах ДПН в начале лечения оптимальным считается внутривенное капельное введение тиоктовой кислоты. Тиогамма® применяется в дозе 600 мг в виде готового раствора объемом 50 мл в течение 15 дней с последующим переходом на таблетированную форму препарата по 600 мг один раз в день (утром) за 30–40 минут до еды в течение 2 – 12 месяцев в зависимости от исходной степени тяжести ДПН. При легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS 0-2 балла, NIS-LL = 0) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ – не более 30 мм) возможно лечение путем приема пероральных форм Тиогаммы® и нейротропных комплексов витаминов группы В без парентерального введения (см. табл. 4).

Применение нейротропных (способствующих регенерации нерва) комплексов витаминов группы В улучшает скорость проведения нервного импульса, ускоряет репаративные процессы в периферическом нерве, стимулирует нейропластичность и снижает выраженность болевого синдрома. Фармакологическое и нейробиологическое взаимодействие пяти активных компонентов нейротропного комплекса Мильгамма® (тиамина гидрохлорид 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламина 1 мг, лидокаина гидрохлорид 20 мг, калия гексацианоферрат) получило название **пентасинергия** [12]**:**

1) усиление опиоидной, норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности;

2) повышение активности глутамат-декарбоксилазы - увеличение синтеза ГАМК из глутамата;

3) уменьшение нейрогенного воспаления, восстановление структуры и функции нервов;

4) трансметилирование гомоцистеина в метионин, восстановление сфингозина и фосфатидилхолина мембран нервов;

5) пролонгирование НПВП-индуцированного блокирования синтеза медиаторов воспаления.

Одновременное применение тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например, холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы А. В результате усиливается гидролиз эфиров жирных кислот. Кроме того, посредством усиления энергообеспечения (аденозинтрифосфат) поддерживается аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва у пожилых пациентов. Пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина – структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонина, норадреналина). Цианкобаламин участвует в делении всех клеток нашего организма, включая кроветворение, принимая активное участие в цикле Кребса, превращая метилмалоновую кислоту в сукцинил - Коэнзим А, а также способствует транметилированию гомоцистеина в метионин, что обеспечивает доставку жирных кислот в клеточную мембрану и миелиновую оболочку, участвуя в их синтезе. У пациентов с СД 2 типа при длительном применении метформина, препятствующего всасыванию в тонком кишечнике витамина B_{12} из пищевых продуктов, развивается дефицит цианкобаламина и его метаболитов [20, 21, 22, 23]. Автономная гастро-интестинальная диабетическая полиневропатия также приводит к мальабсорбции витамина B_{12}. Поэтому у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, длительно принимающих метформин, обязательно необходим регулярный (ежегодный) контроль общего цианкобаламина в крови или его активного метаболита – холотранскобаламина, и, дополнительно, одного из веществ, в метаболизме которых участвует витамин B_{12} (гомоцистеин или метилмалоновая кислота). Применение витамина B_{12} способствует не только ремиелинизации (за счет активации трансметилирования, обеспечивающей синтез фосфатидилхолина – важного компонента мембраны нервных клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома (за счет собственного антиноцицептивного действия). Отмечается усиление активности антидепрессантов при длительной адьювантной терапии витаминами группы В [15]

Добавление к раствору Мильгаммы® 20 мг лидокаина не только обеспечивает безболезненность внутримышечного введения и способствует повышению приверженности (комплаентности) пациентов назначенному лечению,

но и может модулировать активность ноцицептивной системы за счёт ингибирующего системного действия низких доз этого анестетика на вольтаж-зависимые натриевые (NaV 1.4, 1.7 и 1.8) и калиевые (TASK-2) каналы, α-субъединицы Gq-протеин-связанных и мускариновых (м1 и м3) рецепторов, а также за счёт подавления обратного захвата глицина [16, 17]. Этим обусловлено относительно безопасное снижение нейрогенного воспаления и гипералгезии при невропатических болевых синдромах при введении Мильгаммы®. Добавление в Мильгамму® калия гексацианоферрата стабилизирует раствор, делая возможным совместное введение витаминов B_1, B_6 и B_{12} с лидокаином. Инъекционное введение Мильгаммы® позволяет преодолеть синдром мальабсорбции и достичь терапевтической концентрации метаболитов тиамина, пиридоксина и цианкобаламина в плазме. После курса из 10 внутримышечных инъекций Мильгаммы® (от пяти до пятнадцати инъекций в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени неврологического дефицита) рекомендуется продолжить патогенетическую терапию нейротропными комплексами, не содержащими витамин B_{12}. К таковым относятся таблетки Мильгамма® композитум и Мильгамма® Моно, которые содержат бенфотиамин, продемонстрировавший свою высокую эффективность в лечении ДПН [18]. Бенфотиамин после всасывания превращается в биологически активный кофермент, который незаменим в углеводном обмене и обеспечивает энергоснабжение нервных клеток. Было показано, что при СД 1 и 2 типов уровень тиамина в плазме достоверно ниже в сравнении с контролем. Производные тиамина активируют транскетолазу, блокирующую процессы неферментативного гликирования белков аксональных мембран с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), приводящих к изменению третичной структуры белков-рецепторов и ионных каналов, нарушая их функцию в нервном волокне. Помимо этого бенфотиамин уменьшает индуцированную КПГ сосудистую эндотелиальную дисфункцию, что также снижает токсические эффекты гипергликемии. Недостаточная эффективность применявшихся ранее традиционных препаратов тиамина может объясняться тем, что тиамин – водорастворимое соединение, поэтому усваивалось примерно 10% принятой внутрь дозы. Бенфотиамин – это жирорастворимый предшественник тиамина, с более высокой биодоступностью, в отличие от водорастворимых форм витамина B_1, он в 10 раз быстрее накапливается в тканях и почти 100% дозы переходит в активную форму. Это дает большое преимущество для его клинического использования. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BENDIP показало зависимость эффективности бенфотиамина как от принимаемой дозы (не менее 300 мг в сутки), так и от продолжительности приёма (не менее 6 недель) [18]. При средне-выраженных проявлениях ДПН (TSS 2-4 балла, ВАШ 40-50 мм, NIS-LL 1-6 баллов) после парентерального введения раствора Мильгамма® в/м №10 рекомендуется продолжить лечение Мильгаммой® Моно в дозе 1 таблетка 1 раз в день в течение не менее шести недель.

При выраженной болевой форме ДПН (TSS 4-6 баллов, ВАШ 60-100 мм, NIS-LL 1-12 баллов) и на поздних стадиях ДПН (TSS 0-3,66 балла, NIS-LL более 6 баллов вне зависимости от ВАШ) парентеральное введение Мильгаммы® №10 внутримышечно назначается раз в полгода с последующим приемом Мильгаммы® Моно по 1 таблетке 1 раз в день не менее 2 месяцев, а в наиболее тяжелых случаях последующий приём Тиогаммы® и Мильгаммы® Моно должен проводиться постоянно, с отменой после достижения значимого регресса дефицитарных невропатических расстройств. При легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS 0-2 балла, NIS-LL = 0) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ – не более 30 мм) возможно использование только Мильгаммы® Моно в течение 6 недель в дозе 1 таблетка 1 раза в день без парентерального введения вместе с таблетированной формой Тиогаммы® в течение 2 месяцев (табл. 4).

При лабораторном подтверждении дефицита витамина B_{12} (снижения уровня общего цианкобаламина или холотранскобаламина + повышение гомоцистеина или метилмалоновой кислоты в крови) к основному лечению ДПН необходимо добавить препарат витамина B_{12}. Но до настоящего времени пероральные формы витамина B_{12} значительно уступали по повышению уровня сывороточного B_{12} в крови парентеральному введению цианкобаламина. Однако при длительном приеме парентерального витамина B_{12} снижается комплаентность к терапии. B_{12}-Анкерманн® – продукт компании Верваг, единственный пероральный препарат витамина B_{12} с доказанной эффективностью, сравнимой с парентеральной формой [26, 27, 28, 29, 30] за счет высокой дозы препарата (1000 мкг) [25] и двойного пути всасывания за счет:

- активной абсорбции в тонком кишечнике с участием внутреннего фактора Касла;
- пассивной диффузии через слизистые оболочки ЖКТ, независимо от внутреннего фактора.

Соответственно, достаточная абсорбция Цианкобаламина из препарата B_{12}-Анкерманн® обеспечивается даже у пациентов с недостатком внутреннего фактора (синдром мальабсорбции, аномалии кишечника или после гастрэктомии) [25]. B_{12}-Анкерманн® принимается по 1 таб. 1 раз в день практически пожизненно (при невозможности устранить причину, приведшую к дефициту). Безболезненный удобный прием данного препарата обеспечивает приверженность пациентов к терапии.

При легкой степени выраженности проявлений ДПН (TSS 0-2 балла, NIS-LL = 0) и легкой интенсивности болевого синдрома (ВАШ – не более 30 мм) возможно использование только нейротропной терапии Мильгаммой® и Тиогаммой® без добавления болеутоляющих средств. Такой же тактики следует придерживаться и на поздних стадиях ДПН (TSS 0-3,66 балла, NIS-LL более 6 баллов) при отсутствии или малой интенсивности болевого синдрома. В ряде случаев у пациентов с тяжелыми формами ДПН болевой синдром появляется или усиливается на фоне проведения патогенетической терапии нейротропными препаратами. Это может объясняться стимуляцией нейропластических процессов, возвращающих утраченную чувствительность соматосенсорной нервной системы. Пациентов следует предупредить о возможности усиления

Таблица 1 - **Назначение симптоматической и патогенетической терапии ДПН в зависимости от степени тяжести (на примере препаратов компании Верваг Фарма)**

Степени тяжести	Мильгамма® Мильгамма® Моно B_{12}-Анкерманн®	Тиогамма® турбо Тиогамма®	Габагамма®
Минимальные проявления TSS 0-2 балла ВАШ 0-30 мм	Мильгамма® Моно по 1 таблетке 1 раз в день в течение 6 недель + B_{12}-Анкерманн®* по 1 таблетке 1 раз в день длительно**	Тиогамма® 600 мг по 1 таблетке один раз в день в течение двух месяцев	-
Средне-выраженные проявления TSS 2-4 балла ВАШ 40-50 мм NIS 1-6 баллов	Мильгамма® 2,0 внутримышечно по 1 ампуле в течение 10 дней Затем: Мильгамма® Моно по 1 таблетке 1 раз в день в течение 6 недель + B_{12}-Анкерманн®* по 1 таблетке 1 раз в день длительно**	Тиогамма® турбо 50,0 флаконы по 600 мг в сутки в течение 2-3 недель Затем: Тиогамма® по 1 таблетке один раз в день в течение 2 месяцев	Титровать с 300 мг в день до 900 мг в день, дальнейшее повышение дозировки и длительность приема препарата в зависимости от динамики снижения болевого синдрома
Выраженная болевая форма TSS 4-6 баллов ВАШ 60-100 мм NIS-LL 1-12 баллов	Мильгамма® 2,0 внутримышечно по ампуле в течение 10 дней Затем: Мильгамма® Моно по 1 таблетке 1 раз в день в течение двух месяцев + B_{12}-Анкерманн®* по 1 таблетке 1 раз в день длительно**	Тиогамма® турбо 50,0 флаконы по 600 мг в сутки в течение 3-4 недель Затем: Тиогамма® по 1 таблетке один раз в день в течение 2 месяцев	300 и 400 мг для удобства индивидуального подбора дозировок (схема титрования и длительность приема см. выше)
Поздняя стадия безболевая форма TSS 0-3,66 баллов ВАШ 0 мм NIS-LL 6-12 баллов	Мильгамм® 2,0 внутримышечно по ампуле в течение 10 дней курсами 2 раза в год Затем: Мильгамма® Моно по 1 таблетке 1 раз в день в течение двух месяцев курсами 2 раза в год + B_{12}-Анкерманн® по 1 таблетке 1 раз в день постоянно***	Тиогамма® турбо 50,0 флаконы по 600 мг в сутки в течение 4-8 недель Затем: Тиогамма® по 1 таблетке один раз в день постоянно	Индивидуально при необходимости

* Назначение B_{12}-Анкерманн только при лабораторно подтвержденном дефиците витамина B_{12}

**Длительность приема B_{12}-Анкерманн зависит от причины, вызвавшей дефицит цианкобаламина в организме. Если причина устранимая, прием B_{12}-Анкерманн в течение 3 месяцев с последующим контролем показателей в крови (через 10-14 дней после принятия последней таблетки)

***Прием B_{12}-Анкерманн обязателен даже при отсутствии подтвержденного дефицита витамина B_{12} в крови, т.к. выраженные проявления ДПН и поздняя стадия полинейропатии являются одним из убедительных симптомов глубокого дефицита цианкобаламина и нуждается в длительном приеме витамина B_{12}, который невозможно восполнить приемом препаратом Мильгамма® внутримышечно в течение 10 дней.

парестезий, ощущений прохождения электрического тока и жжения, объяснив им, что это является благоприятным признаком, свидетельствующим о восстановлении функции нервов. Рационально-разъяснительная психотерапия, формирующая положительное отношение больных к сенсорным феноменам, появляющимся на фоне нейротропной терапии Мильгаммой® и Тиогаммой®, способна направить нейропластические процессы в центральной нервной системе в адаптивное русло, избегая катастрофизации и социальной дезадаптации.

Вне зависимости от степени тяжести ДПН, при подтверждённом дефиците витамина B_{12}, длительный, а возможно, и пожизненный прием B_{12}-Анкерманн® 1000 мкг 1 раз в день.

При развитии дезадаптирующего болевого синдрома на любом этапе терапии у данной категории больных возможно добавление в схему лечения антиконвульсантов (габапентиноидов) для быстрого купирования невропатического болевого синдрома. Габапентин не вызывает лекарственной зависимости и не входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому назначение этого препарата для лечения невропатической боли при ДПН в настоящий момент является оптимальным. Габапентин (Габагамма®) широко используется при средне-выраженных проявлениях ДПН (TSS 2-4 балла, ВАШ 40-50 мм, NIS-LL 1-6 баллов). Неоспоримым преимуществом Габагаммы® перед остальными габапентиноидами является гибкая линейка дозировок: наличие промежуточной дозировки 400 мг позволяет осуществлять индивидуализированный подбор терапии в зависимости от клинических особенностей пациента и его болевого синдрома. При выраженной болевой форме ДПН (TSS 4-6 баллов, ВАШ 60-100 мм, NIS-LL 1-12 баллов) начальная рекомендованная доза габапентина составляет 300 мг в 1-й день, 600 мг (в 2 приема) во 2-й день и 900 мг (в 3 приема) в 3-й день: дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляется последовательным прибавлением 300 мг до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. Для достижения максимального эффекта возможно дальнейшее увеличение суточной дозы до 2400 мг при нормальной переносимости, начиная с 15-го дня применения, и до 3600 мг – начиная с 21 дня. Однако, по нашим наблюдениям, у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лучше начинать приём Габагаммы® с 400 мг, прибавляя соответственно по 400 мг в сутки, достигая в первую неделю титрования дозы 1200 мг/сут и, при недостаточной эффективности терапии в первую неделю приёма – 2400 мг/сут во вторую и 3600 мг/сут в третью неделю приёма Габагаммы®. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы препарата, не теряя комплаенса больного и не вызывая выраженных побочных эффектов. Рандомизированные клинические исследования показывают, что комбинация габапентина с витаминами группы В позволяет использовать меньшие дозы Габагаммы® [19], этот эффект достигается за счёт пентасинергии Мильгаммы®. В любом случае, на фоне проводимой нейротропной терапии Тиогаммой® и Мильгаммой®, длительность приёма Габагаммы® в большинстве случаев сокращается до 2 недель – собственное обезболивающее действие тиоктовой кислоты развивается уже на второй неделе внутривенных введений, а Мильгамма® не только потенцирует обезболивающий эффект габапентина, но и обладает собственным аналгетическим действием.

В лечении хронической невропатической боли у пациентов с ДПН традиционно используются ингибиторы обратного захвата моноаминов, повышающие концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы, активирующие антиноцицептивную систему и подавляющие проведение боли. Наименее селективные трициклические антидепрессанты (ТЦА) – амитриптилин и имипрамин, обладающие максимальной анальгетической способностью при хронической боли, имеют широкий спектр побочных действий, не позволяющий назначать их больным с автономной невропатией. Антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) – венлафаксин и дулоксетин показали высокую анальгетическую активность при невропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой ТЦА, при этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно меньше, чем у ТЦА, за счет отсутствия у них антихолинергического действия, в связи с чем эти препараты могут применяться для лечения невропатической боли у пациентов с ортостатической гипотензией [5, 10, 12]. Эта группа препаратов при невропатической боли обладает кумулятивным эффектом – обезболивающее действие развивается через 2-4 недели применения и требует длительного (в среднем – 3 месяца) приёма с постепенной отменой. Третьей линией терапии невропатической боли при ДПН считаются опиоиды, трамадол, трансдермальные системы с 5% лидокаином, а также внутрикожные инъекции ботулотоксина типа А.

ВЫВОДЫ

Диабетическая полиневропатия представляет собой сложную, но решаемую медико-социальную проблему. Для сохранения нормального качества жизни больных СД требуется регулярное (раз в год) неврологическое обследование с использованием шкал и опросников и исследование вариабельности сердечного ритма (с помощью пульсоксиметра). Ежегодный контроль цианкобаламина (или холотранскобаламина) и гомоцистеина в крови позволит избежать потенцирующего действия дефицита витамина B_{12} на течение ДПН и другие проявления сахарного диабета. При выявлении поражения нервной системы рекомендуется как можно более раннее назначение патогенетической терапии Тяжелые стадии ДПН не являются поводом для отказа больному в проведении патогенетической нейротропной терапии, так как «точки невозврата» при ДПН не существует и долг врача – бороться за выживание пациента, вселяя в него надежду, проводя рационально-разъяснительную психотерапию, и улучшать качество жизни пациентов, назначая адекватную фармакотерапию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования; одобрении, анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке Представительства компании «Woerwag Pharma» в РК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Maffi P., Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data // Dev Ophthalmol. - 2017. - Vol. 60. - P. 1-5. doi: 10.1159/000459641

2 Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A.; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Pain Med. – 2009. – Vol. 10 (2). – P. 393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x

3 Ziegler D., Paranas N., Vinic A. et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // Handb Clin Neurol. - 2014. – No 126. - P. 3-22. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1

4 Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes Metab. Res. Rev. - 2011. - Vol. 27 (7). - P. 639–653. DOI: 10.1002/dmrr.1239

5 Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R., Sosenko J., Zieglar D. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2017 Jan. – Vol. 40 (1). - P. 136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042

6 Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week Multicentre Randomized Controlled Trial (ALADIN study group) // Diabetologica. – 1995. – Vol. 38 (12). – P. 1425-33. DOI: 10.1007/bf00400603

7 Bril V. NIS – LL: The primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy // Eur Neurol. – 1999. - Vol. 41 (1). - P. 8-13. DOI: 10.1159/000052074

8 Valk G.D., Nauta J.J.P., Strigers R.L.M., Bertelsmann S.W. Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy // Diabetic Medicine. – 1992. – Vol. 9 (8). - P. 716-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01879.x

9 Копишинская С.В., Густов А.В., Колчанова Т.В. Иммуногистохимия кожного биоптата с подсчетом С-волокон как новый современный метод диагностики полиневропатии // Архив патологии. – 2015. - №3. – С. 43-49

10 Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - №2. - С. 40-52

11 Бреговский В.Б., Хуторная О.Е., Карпова И.А. Роль альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении диабетической полинейропатии нижних конечностей. // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) – 2014. - № 02. – С. 43-46

12. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом // ЖНиП. – 2018. - Т. 118, №4. - С. 113-120

13 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. – Vol. 29 (11). – P. 2365–2370. DOI: 10.2337/dc06-1216

14 Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet Med. – 2004. – Vol. 21 (2). - P.114-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x

15 Almeida O., Ford A., Hirani V., Singh V., vanBockxmeer F., McCaul K., Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The British Journal of Psychiatry. - 2014. – Vol. 205 (6). - P. 450–457. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.145177

16. Van der Wal S., van den Heuvel S., Radema S. et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain // Eur J Pain. - 2016 May. – Vol. 20 (5). – P. 655-74. doi: 10.1002/ejp.

17 Werdehausen R., Kremer D., Brandenburger T., Schlösser L., Jadasz J., Küry P., Bauer I., Aragón C., Eulenburg V., Hermanns H. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: A novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? //

REFERENCES

1 Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:1-5. doi: 10.1159/000459641

2 Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009;10(2):393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x

3 Ziegler D, Paranas N., Vinic A, et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:3-22. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1

4 Spallone V Ziegler, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011;27(7):639–653. DOI: 10.1002/dmrr.1239

5 Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik R, Sosenko J, Zieglar D. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042

6 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxydant alpha-lypoic acid. A 3-week Multicentre Randomized Controlled Trial (ALADIN study group). *Diabetologica.* 1995;38(12):1425-1433. DOI: 10.1007/bf00400603

7 Bril V. NIS – LL: The primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41(1):8-13. DOI: 10.1159/000052074

8 Valk GD, Nauta JJP, Strigers .LM, Bertelsmann SW. Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine.* 1992;9(8):716-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01879.x

9 Kopishinskaya SV, Gustov AV, Kolchanova TV. Immunohistochemistry of skin biopsy with counting C-fibers as a new modern method for diagnosing polyneuropathy. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology.* 2015;3:43-49 (In Russ.)

10 Barinov AN. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Effectivnaya pharmacoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2017;2:40-52 (In Russ.)

11 Bregovsky VB, Khutornaya OE, Karpova IA. The role of alpha-lipoic acid in the complex treatment of diabetic polyneuropathy of the lower extremities. *Consilium Medicum. Nevrologiia i revmatologiia. (Pril.) = Consilium Medicum. Neurology and rheumatology. (App.).* 2014;02:43-46 (In Russ.)

12 Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and non-diabetic polyneuropathy in patients with diabetes. *Zhurnal nevrologii i psikhiatri = Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(4):113-120 (In Russ.)

13 Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2365–2370. DOI: 10.2337/dc06-1216

14 Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x

15 Almeida O, Ford A, Hirani V, Singh V, van Bockxmeer F, McCaul K, Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry.* 2014;205(6):450–457. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.145177

16 Van der Wal S, van den Heuvel S, Radema S, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain.* 2016 May;20(5):655-74. doi: 10.1002/ejp

17 Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, Schlösser L, Jadasz J, Küry P, Bauer I, Aragón C, Eulenburg V, Hermanns H. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: A novel

Anesthesiology. – 2012. - Vol. 116 (1). - P. 147–158. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823cf233

18 Stracke H., GausW., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2008. - Vol. 116 (10). - P. 600-605. DOI: 10.1055/s-2008-1065351

19 Mimenza A.A., Aguilar N.S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy // J Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016 (6). – P. 1-8. DOI: 10.1155/2016/4078695

20. Alharbi T.J., Tourkmani A.M., Abdelhay O., Alkhashan H.I., Al-Asmari A.K., Bin Rsheed A.M., Abuhaimed S.N., Mohammed N., AlRasheed A.N., AlHarbi N.G. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus // PLoS One. - 2018 Oct 15. – Vol. 13(10). – P. e0204420. doi: 10.1371/journal.pone.0204420. eCollection 2018.

21 Yang W., Cai X., Wu H., Ji L. Fssociations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analisis // J. Diabetes. - 2019 Sep. – Vol. 11 (9). – P. 729-743. doi: 10.1111/1753-0407.12900. Epub 2019 Mar 29.

22 Lael Reinstatler, Yan Ping Qi, Rebecca S. Williamson, Joshua V. Garn, and Godfrey P. Oakley. Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements. The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 // Diabetes Care. - 2012 Feb. – Vol. 35 (2). – P. 327–333. doi: 10.2337/dc11-1582

23 Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E., Spungeg A.M., Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin // Diabetes Care. - 2000 Sep. – Vol. 23 (9). – P. 1227-31. DOI: 10.2337/diacare.23.9.1227

24 Hans Berlin, Ragnar Berlin and Gunnar Brante. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor // Acta Med Scand. - 1968. - Vol. 184 (4). – P. 247-258. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1968.tb02452.x

25 Simone J P M Eussen, Lisette C P G M de Groot, Robert Clarke, Jörn Schneede, Per M Ueland, Willibrord H L Hoefnagels, Wija A van Staveren. Oral Cyanocobalamin Supplementation in Older People With Vitamine B12 Deficiency: a dose-finding trial //Arch Intern Med. - 2005 May 23. – Vol. 165 (10). – P. 1167-72. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1167

26 Kuzminski A.M., Del Giacco E.J., Allen R.H. et al. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin // Blood. - 1998 Aug 15. – Vol. 92 (4). – P. 1191-8

27 M. Cristina Castelli, Kristen Friedman, James Sherry et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A randomized, open-label, Parallel-Group Study // Clin.Ther. - 2011 Mar. – Vol. 33 (3). – P. 358-371.e2. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.03.003

28 Bernard Favrat, Paul Vaucher, Lilli Herzig et al. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicenter pragmatic randomized controlled trial // BMC Fam Pract. - 2011 Jan 13. - No 12. – P. 2. DOI: 10.1186/1471-2296-12-2

29 Corina Metaxas, Deborah Mathis, Cyrill Jeger et al. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomized parallel-group trial // Swiss Med Wkly. - 2017 Apr 7. - No 147. – P. w14421. DOI: 10.4414/smw.2017.14421

30 Wang H., Li L., Qin L., Song Y., Vodal-Alaball J., Liu T. Oral vitamin B12 compared with intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency // Cochrane. - 2018 Mar 15. – Vol. 3 (3). – CD004665. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub3

31 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Hertzel C. Gerstein, Michael E. Miller, Robert P. Byington, David C. Goff Jr, J. Thomas Bigger et al. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Eng J Med. – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743

mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology*. 2012;116(1):147–158. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823cf233

18 Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2008;116(10):600-605. DOI: 10.1055/s-2008-1065351

19 Mimenza AA, Aguilar NS. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Res*. 2016;2016:4078695. DOI: 10.1155/2016/4078695

20 Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rsheed AM, Abuhaimed SN, Mohammed N, AlRasheed AN, AlHarbi NG. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018 Oct 15;13(10):e0204420. doi: 10.1371/journal.pone.0204420. eCollection 2018.

21 Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Fssociations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analisis. *J. Diabetes.* 2019 Sep;11(9):729-743. doi: 10.1111/1753-0407.12900. Epub 2019 Mar 29.

22 Lael Reinstatler, Yan Ping Qi, Rebecca S Williamson, Joshua V Garn, and Godfrey P Oakley. Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements. The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):327–333. doi: 10.2337/dc11-1582

23 Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungeg AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000 Sep;23(9):1227-31. DOI: 10.2337/diacare.23.9.1227

24 Hans Berlin, Ragnar Berlin and Gunnar Brante. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med. Scand.* 1968;184(4):247-258. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1968.tb02452.x

25 Simone JP et al. Oral Cyanocobalamin Supplementation in Older People With Vitamine B12 Deficiency a dose finding trial. *Arch Intern. Med.* 2005 May 23; 165(10):1167-72. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1167

26 By Antoinette M Kuzminski, Eric J Del Giacco, et al. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. *Blood.* 1998 Aug15;92(4):1191-8.

27 M Cristina Castelli, Kristen Friedman, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A randomized, open-label, Parallel-Group Study. *Clin. Ther.* 2011, Mar;33(3):358-371. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.03.003

28 Bernard Favrat, Paul Vaucher, Lilli Herzig, et al. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicenter pragmatic randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2011 Jan 13;12-2. DOI: 10.1186/1471-2296-12-2

29 Corina Metaxas, Deborah Mathis, et al. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomized parallel-group trial. *Swiss Med Wkly.* 2017 Apr7:147:w14421. DOI: 10.4414/smw.2017.14421

30 Wang H, Li L, Qin L, Song Y, Vodal-Alaball J, Liu T. Oral vitamin B12 compared with intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane.* 2018 Mar 15;3(3):CD004665. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub3

31 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Hertzel C Gerstein, Michael E Miller, Robert P Byington, David C Goff Jr, J Thomas Bigger, et al. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2008;358(24): 2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743