

Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии

О.Е. Зиновьева, П.Д. Егоров✉, А.И. Пенкина, С.С. Гусейнов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – частое неврологическое осложнение сахарного диабета. Наиболее распространенной клинической формой ДПН является дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия (ДСПН), нередко сопровождающаяся болевым синдромом. Цель работы – оценить эффективность применения ипидакрина (Ипигрикса) в рамках комплексной терапии ДСПН. Динамика клинических и нейрофизиологических проявлений ДПН в виде появления ранее отсутствовавших сухожильных рефлексов, уменьшения зоны и выраженности сенсорных нарушений, интенсивности невропатической боли, увеличения амплитуды моторных и сенсорных ответов в ответ на стимуляцию периферических нервов свидетельствует об активации процессов реиннервации на фоне терапии с использованием ипидакрина. Оценивая положительный эффект в отношении восстановления структуры и функции периферических нервов, хорошую переносимость и безопасность ипидакрина (Ипигрикса), возможно рекомендовать применение препарата у пациентов с ДСПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, диагностика, лечение, ипидакрин, реиннервация

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Пенкина А.И., Гусейнов С.С. Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554

REVIEW

Ipidacrine efficacy in diabetic polyneuropathy complex treatment: A review

Olga E. Zinovyeva, Pavel D. Egorov✉, Anna I. Penkina, Samir S. Guseinov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Diabetic polyneuropathy (DPN) is a common neurological complication of diabetes mellitus. The most common DPN type is distal symmetric, predominantly sensory, polyneuropathy (DSPN), often accompanied by pain syndrome. This article is aimed to evaluate of ipidacrine (Ipigrix) efficacy in complex DSPN therapy. The dynamics of clinical and neurophysiological manifestations of DPN in the form of the appearance of previously absent tendon reflexes, a decrease in the area and severity of sensory disturbances, the intensity of neuropathic pain, an increase in the amplitude of motor and sensory responses in response to stimulation of peripheral nerves indicates the activation of reinnervation processes against the background of therapy using ipidacrine. Assessing the positive effect on the restoration of the structure and function of peripheral nerves, good tolerability and safety of ipidacrine (Ipigrix), it is possible to recommend the drug in patients with DSPN.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diagnostics, treatment, ipidacrine, reinnervation

For citation: Zinovyeva OE, Egorov PD, Penkina AI, Guseinov SS. Ipidacrine efficacy in diabetic polyneuropathy complex treatment: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(2):123–127. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201554

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время достигает 6–7% в популяции [1]. Темпы роста заболеваемости СД уже давно приобрели масштаб эпидемии. Так, за последние 20 лет число взрослых пациентов с СД увеличилось втрое [2]. Предположительно, к 2024 г. данный показатель достигнет отметки в 10% [1]. Более 90% всех случаев приходится на СД 2-го типа. В настоящее время установлено, что симптомы поражения пери-

ферической, соматической и автономной нервной систем отмечаются уже на стадии предиабета [3]. Патогенез СД связан с нарушением углеводного обмена, микро- и макрососудистыми изменениями. Поражения микрососудистого русла приводят к таким осложнениям СД, как нефропатия, ретинопатия и невропатия. Диабетическая полиневропатия (ДПН) относится к частым осложнениям, а по некоторым данным – проявлениям СД [4, 5]. Выделяют следующие формы ДПН: дистальная симметричная сенсорно-моторная

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Егоров Павел Дмитриевич** – клин. ординатор каф. неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: egorovpd@vk.com; ORCID: 0000-0003-0238-1604

Зиновьева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zinovyevaolga@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5937-9463

Пенкина Анна Игоревна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: solt0206@mail.ru

Гусейнов Самир Салман оглы – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: samir.guseinov@inbox.ru

✉ **Pavel D. Egorov** – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: egorovpd@vk.com; ORCID: 0000-0003-0238-1604

Olga E. Zinovyeva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zinovyevaolga@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5937-9463

Anna I. Penkina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: solt0206@mail.ru

Samir S. Guseinov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: samir.guseinov@inbox.ru

полиневропатия; автономные невропатии – кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная; судомоторная дисфункция; мононевропатии черепных или периферических нервов; радикуло- и полирадикулопатии [4]. Наиболее частой и хорошо изученной формой ДПН является дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия (ДСПН), нередко сопровождающаяся невропатическим болевым синдромом [6, 7]. Считается, что вероятность развития данной клинической формы диабетической невропатии напрямую зависит от длительности СД и уровня гликемии, однако в последнее время установлено, что примерно у 30% пациентов с предиабетом уже обнаруживаются признаки ДСПН, что делает особенно актуальными вопросы ранней диагностики как нарушений углеводного обмена, так и их осложнений [8–10].

Клинические проявления

Основные проявления ДПН представлены негативными симптомами (обусловленными утратой и структурными повреждениями нервных волокон в составе периферических нервов), такими как снижение поверхностной и глубокой чувствительности, и позитивными (обусловленными нарушением функции сохранных нервных волокон), такими как парестезии и невропатическая боль. В большинстве случаев на ранних стадиях ДСПН чувствительные расстройства ограничены зоной «носков», при прогрессировании заболевания сенсорные нарушения распространяются на область голени и бедер, в патологический процесс вовлекаются дистальные отделы рук (зона «перчаток»). Поражение сенсорных волокон может быть выявлено при использовании нейрофизиологических методов (электромиография, количественное сенсорное тестирование) уже на субклинической, потенциально обратимой стадии ДПН [9, 10]. Дальнейшее прогрессирование ДСПН приводит к трофическим изменениям кожи ног, развитию двигательного дефекта в виде слабости сгибателей и разгибателей стоп и, как следствие, к инвалидизации пациентов [11].

Скрининг

Прогноз в отношении развития и прогрессирования ДПН зависит от сроков постановки диагноза, в связи с чем целесообразно проводить скрининг среди групп риска, в первую очередь среди пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и нарушенной гликемией натощак. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association – ADA) скрининг ДПН должен проводиться у всех пациентов с СД 1-го типа спустя 5 лет от дебюта заболевания, а при СД 2-го типа – с момента установления диагноза, так как известно, что дебют заболевания может на несколько лет предшествовать его диагностике. Повторное клиническое и нейрофизиологическое обследования должны проводиться ежегодно. Скрининг также целесообразно проводить среди пациентов с предиабетом [9, 10]. Обследование пациентов с предполагаемой ДПН должно включать тщательный сбор анамнеза, оценку чувствительности всех модальностей, а также двигательных функций. Разработаны и рекомендованы к использованию в клинической практике следующие скрининговые тесты:

- Neuropathy Symptom Score (NSS). Результат 3–4 балла – незначительно выраженные симптомы ДПН; 5–6 баллов – умеренно выраженные симптомы ДПН; 7–9 баллов – тяжелая ДПН;
- The Michigan Neuropath Screening Instrument (MNSI). Сумма баллов >2 позволяет подозревать наличие невропатии;
- Utah Early Neuropathy Scale (UENS) позволяет количественно оценить сенсорный дефицит.

Для оценки наличия и выраженности невропатической боли и ее влияния на качество жизни пациентов с ДПН используются шкалы:

- TSS (шкала общих симптомов);
- Визуальная аналоговая шкала (ВАШ);
- шкала DN-4 (опросник по невропатической боли);
- вербальная шкала боли;
- комплексный болевой опросник (качество жизни).

Данные тесты рекомендованы ADA к применению в рамках любого профиля, позволяя оценить исходную выраженность и динамику симптомов ДПН на фоне проводимой терапии [12, 13].

Инструментальная диагностика

Основной инструментальный метод обследования пациентов с предполагаемой ДПН – электромиография (ЭНМГ), позволяющая объективизировать поражение периферических нервов, в том числе на субклинической стадии, оценить ведущий патогенетический механизм повреждения. Характерной для ДСПН ЭНМГ-картиной будут признаки поражения нервных волокон преимущественно по типу аксонопатии в виде снижения амплитуды моторных и сенсорных ответов нервов конечностей при близких к норме показателях проводимости. Однако в случаях невропатии с преимущественным повреждением тонких волокон ЭНМГ может не выявить значимых отклонений. Для оценки тяжести данной формы ДПН рекомендовано проведение количественного сенсорного и вегетативного тестирования, а при возможности следует выполнить конфокальную микроскопию нервов роговицы, оценку плотности интраэпидермальных нервных волокон в биоптате кожи [14]. Инструментальные методы помогают проводить дифференциальную диагностику ДПН как с невропатиями иной этиологии, так и с другими клиническими формами диабетической невропатии.

Диагностические критерии ДПН [8, 15]:

1. Возможная ДПН. Наличие позитивной (колющие, режущие боли, парестезии, жжение в стопах и голени) или негативной невропатической симптоматики (дистальное симметричное снижение чувствительности или снижение/отсутствие сухожильных рефлексов).
2. Вероятная ДПН. Наличие симптомов и признаков невропатии (2 и более признака).
3. Подтвержденная ДПН. Наличие симптомов и/или признаков полиневропатии (как описано выше) в сочетании с характерными изменениями ЭНМГ.
4. Субклиническая ДПН. Клинических симптомов и признаков полиневропатии нет, но при нейрофизиологическом обследовании (ЭНМГ, количественное сенсорное тестирование) регистрируются признаки поражения периферических нервов.

Выделяют 5 стадий развития ДСПН:

- N0. Отсутствие невропатии.
- N1a. Субклиническая стадия – при отсутствии жалоб и клинических проявлений ДСПН.
- N2a. Наличие признаков невропатии. Сенсорные, моторные или автономные симптомы. Возможна ходьба на пятках.
- N2b. То же, что и N2a, но ходьба на пятках невозможна.
- N3. Стадия инвалидизации.

Патогенез

Основа патогенеза ДСПН – первичное расстройство углеводного обмена, проявляющееся стойкой гипергликемией, с последующим нарушением липидного, белкового, энергетического и других видов обмена, приводящее к поражению различных органов и тканей. Со стороны периферической нервной системы преимущественно повреждаются дистальные участки сенсорных волокон нервов конечностей, что приводит к формированию характерной картины ДПН. В настоящее время установлено, что развитие ДПН обусловлено множеством факторов, как то: тяжесть и длительность гипергликемии, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, высокий рост, токсические

факторы. Основными же биохимическими механизмами ДСПН, вероятно, являются оксидативный стресс, активация полиолового пути утилизации глюкозы и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) в тканях.

Оксидативный стресс

Повышенное образование свободных радикалов при СД обусловлено несколькими механизмами, в частности увеличением содержания глюкозы и липидов, являющихся субстратами окисления, а также снижением активности эндогенных антиоксидантных систем [16].

Полиоловый путь

Вследствие гипергликемии происходит перенасыщение пентозофосфатного пути утилизации глюкозы, и избыток глюкозы утилизируется через полиоловый путь до сорбитола и фруктозы. Накопление последних приводит к подавлению активности Na^+/K^+ -АТФазы, нарушению аксонального транспорта, в результате чего происходит нарушение нервной проводимости и возбудимости [17, 18].

Накопление КПГ

Хроническая гипергликемия приводит к гликированию тканевых и плазменных белков, образованию и накоплению в тканях, в том числе в периферических нервах и в стенках сосудов, участвующих в кровоснабжении нервных волокон (*vasa nervorum*) КПГ. Данный процесс является необратимым. КПГ связываются с мембранными рецепторами, нарушают межклеточное взаимодействие в периферической нервной системе [19, 20].

Ишемия

У пациентов с СД развивается дисфункция эндотелия сосудов, в том числе *vasa nervorum*, которая проявляется нарушением вазодилатации и повышенной вазоконстрикцией и, как следствие, ишемизацией нервной ткани.

Нарушение регенерации

СД приводит к нарушению синтеза или снижению функциональной активности нейропептидов, регулирующих процессы нейрорегенерации. К таким пептидам относятся фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин-3, инсулиноподобный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов [21]. Экспериментальные данные показывают, что недостаток данных медиаторов может приводить к нарушению регенерации волокон периферических нервов [22, 23].

Таким образом, патогенез ДПН представляет многофакторный процесс, включающий все перечисленные механизмы. В качестве иницирующего фактора следует рассматривать хроническую гипергликемию, которая запускает каскад патологических реакций, приводящий к развитию клинических симптомов и прогрессированию ДПН.

Лечение

Лечение ДПН включает контроль и коррекцию уровня гликемии, модификацию факторов риска, включая нормализацию массы тела, артериального давления, отказ от курения и алкоголя. Необходимо также проведение курсов патогенетической терапии, направленной на подавление оксидативного стресса, восполнение дефицита нейротропных витаминов и активацию фермента транскетолазы, стимуляцию процессов реиннервации. К симптоматическим методам лечения относится купирование невропатической боли с помощью адъювантных анальгетиков (антиконвульсанты, антидепрессанты).

Клиническое наблюдение

Приводим собственное клиническое наблюдение пациентки с СД 2-го типа. Пациентка О. 65 лет обратилась в

Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с жалобами на ощущение онемения и «ползания мурашек» в стопах, жгучие боли в области стоп, усиливающиеся в ночное время, достигающие 5–6 баллов по ВАШ.

Из анамнеза известно, что диагноз СД 2-го типа установлен 5 лет назад, когда во время диспансерного обследования впервые выявлена гипергликемия до 11,6 ммоль/л. Пациентка отмечала, что в предшествующие 2 года беспокоили жажда, сухость во рту, однако к врачам не обращалась. В настоящее время соблюдает диету, принимает метформин в дозе 1 тыс. мг/сут. Около 8 лет отмечает периодическое повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., принимает гипотензивные препараты. В течение года появились и нарастают жалобы на ощущение онемения, парестезии и боли в стопах.

При осмотре – пациентка повышенного питания (индекс массы тела 26 кг/м²). Кожные покровы чистые, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений – 76 уд/мин, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, нижний край печени – у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Сознание ясное. Черепные нервы – без патологии. Сила в исследованных группах мышц – 5 баллов, возможна ходьба на носках, на пятках, вставание из положения сидя без помощи рук. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные. Коленные – снижены, ахилловы – не вызываются. Болевая гипестезия с уровня средних третей голени, гиперпатия в стопах. Мышечно-суставное чувство в пальцах кистей и стоп не нарушено. Вибрационная чувствительность снижена в стопах до 4–5 баллов. В пробе Ромберга устойчива. Динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Гиперкератоз, сухость кожи стоп, ломкость ногтей. По шкале NSS – 6 баллов, по шкале MNSI – 8 баллов, что указывает на наличие клинически выраженной полиневропатии. При лабораторном обследовании отмечалось повышение уровня глюкозы в плазме крови до 9–11 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 7,5%. При ЭНМГ-исследовании двигательных и чувствительных волокон нервов нижних конечностей выявлено снижение амплитуды М-ответов до 2,0 мВ при стимуляции малоберцовых нервов при нормальных показателях проводимости (СРВ – 44 м/с); отсутствие сенсорного ответа при стимуляции икроножного нерва. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и дополнительного обследования установлен диагноз «СД 2-го типа, диабетическая дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия».

Лечение включало диету, направленную на снижение массы тела; метформин – 1 тыс. мг/сут, препараты α -липоевой кислоты – 600 мг/сут, нейротропные витамины группы В (B_1 , B_6 , B_{12}), габапентин – 900 мг/сут, а также ипидакрин (Ипигрикс) 60 мг/сут.

На фоне проводимой терапии показатели гликемии снизились до 7,5–8 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина составил 6,8%, что приближается к целевому значению 6,5%. Субъективно пациентка отметила снижение интенсивности боли до 3 баллов по ВАШ. При осмотре отмечалось появление ахилловых рефлексов, уменьшилась зона чувствительных расстройств. Показатели по шкале NSS – 3 балла, по шкале MNSI – 5 баллов, что соответствует умеренной выраженности симптомов ДПН. ЭНМГ-исследование в динамике выявило увеличение амплитуды М-ответов при стимуляции малоберцового нерва, появление сенсорных ответов икроножных нервов.

Обсуждение

На примере собственного наблюдения обсуждаются вопросы диагностики и лечения дистальной симметричной

ДПН. Эффективность терапии во многом зависит от длительности СД и стадии ДПН. В настоящее время особое внимание уделяется нейрофизиологическому обследованию пациентов с целью выявления субклинической ДПН (N1a), так как именно на этой стадии возможно структурное восстановление периферических нервов конечностей, а не только замедление прогрессирования заболевания. У наблюдаемой пациентки с СД 2-го типа и клиническими проявлениями дистальной симметричной сенсорной полиневропатии диагностирована N2a стадия ДПН. С целью адекватного анализа симптомов ДПН в динамике использованы шкалы NSS и MNSI, позволившие дать количественную оценку субъективным и объективным клиническим проявлениям ДПН исходно и на фоне лечения. У пациентов с СД 2-го типа этиотропная терапия, направленная на компенсацию углеводного обмена, не предотвращает развитие ДПН, а скорее имеет профилактическое значение, что делает необходимым назначение патогенетической терапии [24, 25]. В настоящее время не вызывает сомнений эффективность препаратов α -липоевой кислоты, направленных на компенсацию оксидативного стресса, нейротропных витаминов группы В, восполняющих их дефицит и активирующих один из ключевых ферментов метаболизма глюкозы – транскетолазу [25, 26].

Активно обсуждается целесообразность использования антихолинэстеразного препарата ипидакрина (Ипигрикс – «Гриндекс», Латвия) при заболеваниях периферических нервов, и в частности при ДПН. Эффективность применения данного лекарственного средства наиболее полно изучена при моно- и полиневропатиях различной этиологии [27]. В клинических исследованиях установлено, что ипидакрин способствует улучшению проводимости всех структурных составляющих нервно-мышечной передачи: пресинаптической терминали аксона, синаптической щели, постсинаптической мембраны [28]. Данный эффект связан с обратимым ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы и, вероятно, – избирательной блокадой калиевых каналов мембран аксонов и мышечного волокна. Последнее, в свою очередь, может способствовать высвобождению большего количества квантов ацетилхолина в синаптическую щель, усиливать сократимость скелетной и гладкой (висцеральной) мускулатуры и создавать условия для регенерации поврежденных нервных волокон [29].

По данным клинических исследований, у пациентов с ДПН, получавших ипидакрин, при последующих ЭНМГ-исследованиях регистрировалось увеличение амплитуды моторных и сенсорных ответов при стимуляции нервов конечностей, указывающее на активацию процессов реиннервации [30, 31]. Аналогичная динамика ЭНМГ-показателей отмечалась у наблюдаемой пациентки.

В последнее время широко изучается эффективность ипидакрина в отношении болевого синдрома при различных полиневропатиях. Согласно результатам исследования НИРВАНА, применение ипидакрина при болевой форме ДПН достоверно снижало интенсивность боли [32]. При исследовании действия ипидакрина на животной модели установлено, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и его анальгетическое действие, вероятно, обусловлено холинергической модуляцией эндогенной антиноцицептивной системы [27]. Следует отметить, что до настоящего времени механизм влияния ипидакрина на выраженность невропатического болевого синдрома остается не до конца ясным и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Своевременное выявление и начало этиотропной и патогенетической терапии дистальной симметричной диабетической невропатии позволяет замедлить прогрессирование заболевания в виде присоединения двигательного дефекта, развития диабетической стопы и последующей тяжелой ин-

валидации пациентов. Использование препаратов ипидакрина (Ипигрикс), направленное на активацию процессов регенерации нервных волокон и уменьшение выраженности болевого синдрома, наиболее эффективно на ранних стадиях поражения периферических нервов при СД и на этапе предиабета. Целесообразно проводить курсы «ступенчатой» терапии, включающей последовательное парентеральное и пероральное введение ипидакрина (Ипигрикса).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

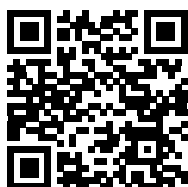
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en>. Accessed: 13.02.2022.
2. Neeland IJ, Patel KV. Diabetes: Key Markers of Injury and Prognosis. In: Biomarkers in Cardiovascular Disease. Ed. V Nambi. Netherlands: Elsevier, 2019; p. 41-51. DOI:10.1016/B978-0-323-54835-9.00004-1
3. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diabetes Rep*. 2019;19(10):86. DOI:10.1007/s11892-019-1212-8
4. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl. 1):S15-33. DOI:10.2337/dc21-S002
5. Маслова О.В., Суңцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2011;3:6-11 [Maslova OV, Sunstov Yul. Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications. *Diabetes mellitus*. 2011;3:6-11 (in Russian)].
6. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93. DOI:10.2337/dc10-1303
7. Gordon SA, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(1):60-84. DOI:10.1212/01.CON.0000411568.34085.3e
8. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, 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):817-24. DOI:10.1212/wnl.43.4.817
9. Зиновьева О.Е., Остроумова Т.М., Конышова М.В., Горбачев Н.А. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2021;13(5):116-22 [Zinovyeva OE, Ostroumova TM, Koniashova MV, Gorbachev NA. Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):116-22 (in Russian)].
10. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(1):33-42. DOI:10.1007/s11940-005-0004-4
11. Ndip A, Ebah L, Mbako A. Neuropathic diabetic foot ulcers - evidence-to-practice. *Int J Gen Med*. 2012;5:129-34. DOI:10.2147/IJGM.S10328
12. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-9. DOI:10.2337/diacare.17.11.1281
13. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-44. DOI:10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x

14. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(7):2454-63. DOI:10.2337/db13-1819
15. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):629-38. DOI:10.1002/dmrr.1225
16. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(4):301-14. DOI:10.1007/s11154-008-9104-2
17. Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*. 2018;1(1):7-13. DOI:10.1002/ame2.12001
18. Park S, Kang HJ, Jeon JH, et al. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Arch Pharm Res*. 2019;42(3):252-62. DOI:10.1007/s12272-019-01130-3
19. Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222. DOI:10.3390/biom5010194
20. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):953-61. DOI:10.2174/138161208784139774
21. Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):144-57. DOI:10.1111/j.1085-9489.2005.0010205.x
22. Sango K, Mizukami H, Horie H, Yagihashi S. Impaired Axonal Regeneration in Diabetes. Perspective on the Underlying Mechanism from In Vivo and In Vitro Experimental Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:12. DOI:10.3389/fendo.2017.00012
23. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(1):26-53. DOI:10.1111/j.1085-9489.2004.09105.x
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-8. DOI:10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
25. Аметов А.С., Солюянова Т.Н. Преимущества бенфотиамин в лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. 2008;1:1-4 [Ametov AS, Solujanova TN. Preimushchestva benfotiamina v lechenii diabeticheskoi polineiropatii. *Effektivnaia farmakoterapiia v endokrinologii*. 2008;1:1-4 (in Russian)].
26. 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):2365-70. DOI:10.2337/dc06-1216
27. Кукушкин М.Л., Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Обезболивающее действие ипидакрина. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):29-33 [Kukushkin ML, Karpova MN, Kuznetsova LV, Klisshina NYu. Analgesic effect ipidacrine. *Russian journal of pain*. 2019;17(3):29-33 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2019.03.29
28. Строчков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*. 2007;12(6):52-5 [Strokov IA, Zinov'eva OE, Barinov AN, Akhmedzhanova LT. Neiroimidin v lechenii diabeticheskoi polinevropatii. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;12(6):52-5 (in Russian)].
29. 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 [Magomedova AM, Merkulov YA, Biglova AN, et al. An outpatient with hand numbness: old prejudices, new strategies of differential diagnosis and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2019;119(3):16-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911903116
30. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(4):78-85 [Zhivolupov SA, Samartsev IN. Neuroplasticity: pathophysiological patterns and perspectives of therapeutic modulation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. SS Korsakova*. 2009;109(4):78-85 (in Russian)].
31. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р., и др. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека*. 2009;15:51-7 [Katunina EA, Avanesova OV, Pestovskaia OR, et al. Primenenie ingibitorov atsetilkholinesterazy pri lechenii zabolevanii perifericheskoi nervnoi sistemy. *Farmateka*. 2009;15:51-7 (in Russian)].
32. Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А., Прокофьева Ю.С. Наблюдательное исследование по оценке эффективности применения препарата Ипигрикс при диабетической полиневропатии (исследование НИРВАНА). *Нервные болезни*. 2018;2:26-30 [Rachin AP, Sharov MN, Rachin SA, Prokof'eva IuS. Nabliudatel'noe issledovanie po otsenke effektivnosti primeneniia preparata Ipiriks pri diabeticheskoi polinevropatii (issledovanie NIRVANA). *Nervnye bolezni*. 2018;2:26-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/2226-0757-2018-12019

Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.02.2022
Статья принята к печати /
The article approved
for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU