

Диабетическая полиневропатия: что нового?

Е. Г. Демьяновская¹✉

А. С. Васильев²

В. И. Шмырев³

¹ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, gamovaeg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, alexvasiliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, alexvasiliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>

Резюме

Цель работы. В статье рассматривается одно из самых распространенных неврологических осложнений сахарного диабета 2-го типа – диабетическая полиневропатия, которая присутствует у каждого третьего пациента с сахарным диабетом 2-го типа и является самой частой причиной нетравматической ампутации нижних конечностей в большинстве стран с высоким уровнем дохода.

Результаты. Обобщаются имеющиеся современные данные о патогенезе, новейших методах диагностики и прогнозирования диабетической полиневропатии. Объясняется этапность симптоматики диабетической полиневропатии на основании современных представлений о первоначальном поражении немиелинизированных волокон и дальнейшем вовлечении в патологический процесс более толстых и хорошо защищенных миелинизированных волокон. Особое внимание уделяется показателям, доступным для определения в рутинной клинической практике и хорошо известным клиницистам: гомоцистеину, лептину, рутинным сердечно-сосудистым маркерам, соотношению альбумин/креатинин и др. Наряду с ними упоминаются и прогрессивные биохимические и молекулярно-генетические маркеры диабетической полиневропатии, которые имеют наибольшие шансы войти в клиническую работу в ближайшее время, такие как эндокан, исследование гена *MAPK14*. Обсуждаются факторы риска развития диабетической полиневропатии в процессе лекарственного и немедикаментозного лечения сахарного диабета 2-го типа и способы их коррекции. Среди таких факторов – возможный дефицит цианокобаламина на фоне приема бигуанидов, тиамина и пиридоксина на фоне ограничительных диет. Обосновывается необходимость их дополнительной дотации при диабетической полиневропатии. Приводится современная стратегия патогенетически обоснованной терапии диабетической полиневропатии, ее место в клинической практике и ожидаемая польза от ее применения, не только в контексте восполнения пула витаминов группы В, но и применения альфа-липоевой кислоты с антиоксидантной активностью. Выносится на обсуждение тренд последних лет – изучение предикторов ответа на лечение альфа-липоевой кислотой. Уделяется внимание особенностям патоморфоза диабетической полиневропатии в условиях новой реальности, которую создала пандемия COVID-19.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полиневропатия, гомоцистеин, лептин, эндокан, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, альфа-липоевая кислота, COVID-19

Для цитирования: Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Диабетическая полиневропатия: что нового? ЛечАч. Врач. 2025; 3 (28): 16-23. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.002>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Diabetic polyneuropathy: what's new?

Ekaterina G. Demianovskaya¹✉

Aleksei S. Vasilev²

Vladimir I. Shmyrev³

¹ Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia, Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, gamovaeg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>

² Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, alexvasiliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>

³ Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, alexvasiliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>

Abstract

Objective. The article discusses one of the most common neurological complications of type 2 diabetes mellitus – diabetic polyneuropathy, which is present in every third patient with type 2 diabetes mellitus and is the most common cause of non-traumatic amputation of the lower extremities in most high-income countries.

Results. The available modern data on the pathogenesis, the latest methods of diagnosis and prognosis of diabetic polyneuropathy are summarized. The stages of the symptoms of diabetic polyneuropathy are explained based on modern concepts of the initial lesion of unmyelinated fibers and the further involvement of thicker and well-protected myelinated fibers in the pathological process. Special attention is paid to the indicators available for determination in routine clinical practice and well-known to clinicians: homocysteine, leptin, routine cardiovascular markers, albumin/creatinine ratio, etc. Along with them, progressive biochemical and molecular genetic markers of diabetic polyneuropathy are mentioned, which have the greatest chance of entering clinical work in the near future, such as endocan, the study of the *MAPK14* gene. The risk factors for the development of diabetic polyneuropathy in the course of drug and non-drug treatment of type 2 diabetes mellitus and ways to correct them are discussed. Among such factors is a possible deficiency of cyanocobalamin while taking biguanides, thiamine and pyridoxine on the background of restrictive diets. The necessity of their additional subsidies for diabetic polyneuropathy is substantiated. The article presents a modern strategy for pathogenetically based therapy of diabetic polyneuropathy, its place in clinical practice and the expected benefits of its use, not only in the context of replenishing the pool of B vitamins, but also the use of alpha-lipoic acid with antioxidant activity. The trend of recent years is the study of predictors of response to alpha-lipoic acid treatment. Attention is paid to the peculiarities of the pathomorphosis of diabetic polyneuropathy in the context of the new reality created by the COVID-19 pandemic.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, homocysteine, leptin, endoxan, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, alpha-lipoic acid, COVID-19

For citation: Demianovskaya E. G., Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Diabetic polyneuropathy: what's new? Lechaschi Vrach. 2025; 3 (28): 16-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.002>

Conflict of interests. Not declared.

Аиабетическая полиневропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД), наряду с диабетической ретинопатией, нефропатией и сердечно-сосудистыми осложнениями [1]. Подсчитано, что каждый третий пациент с СД страдает ДПН, но примерно половина не испытывает значимых клинических проявлений ДПН, либо не обращает на них должного внимания [2]. Между тем распространенность диабетической полиневропатии среди пациентов с СД составляет от 30% до 90%, в зависимости от применяемых методов диагностики, причем поражение периферической нервной системы уже выявляется у 2,8-11,2% лиц с преддиабетом [3].

ДПН является наиболее распространенной причиной нетравматической ампутации нижних конечностей в большинстве стран с высоким уровнем дохода [4]. Спектр клинических проявлений ДПН чрезвычайно широк и включает онемение, боль, парестезии в конечностях, среди последствий ДПН – язвы, инфекции, контрактуры Шарко, переломы стопы или лодыжки [5]. Боль, связанная с ДПН, может серьезно влиять на сон, эмоциональное состояние и общее физиологическое функционирование пациента, приводя к снижению качества жизни [5].

Раннее выявление и начало лечения ДПН ассоциированы с лучшим прогнозом для пациентов [5]. Однако до сих пор не утверждены унифицированные предикторы развития и прогрессирования ДПН, нет единых рекомендаций по лечению ДПН. Это затрудняет формирование оптимальной стратегии работы с пациентами. В сложившихся условиях большое значение имеет обобщение имеющихся знаний о ДПН, отслеживание новых направлений диагностики и лечения ДПН, ознакомление с появляющимися данными исследований, которые представляют интерес для реальной клинической практики.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДПН

Патофизиологически и топически ДПН представляет собой поражение периферических нервов на фоне системного про-

цесса – т. е. для ДПН характерна симметричная симптоматика со стороны дистальных отделов конечностей, обусловленная разрушением миелина миелинизированных нервных волокон, повреждением немиелинизированных волокон, атрофией аксонов и, как результат, снижением скорости проведения двигательных импульсов и нарушением сенсорной передачи [6]. Для правильного понимания патогенеза ДПН важно помнить специфику анатомии двигательных и сенсорных волокон. Периферический нерв представлен аксоном, цитоплазматическими отростками и шванновскими клетками, которые являются разновидностью глиальных клеток. Глиальные клетки обладают изолирующими свойствами и обеспечивают условия для быстрой, точной передачи потенциалов действия на большие расстояния. Миелинизированные нервные волокна окружены глиальными клетками по периферии аксонов. Более мелкие аксоны, тоже при участии шванновских клеток, но уже без формирования миелиновой оболочки, образуют немиелинизированные пучки Ремака. Структура, образованная миелиновой оболочкой и аксоном, имеет радиальную полярность и состоит из ряда внутренних мембран. Она богата рецепторами и молекулами адгезии, которые поддерживают гомеостаз периаксонального пространства. Гипергликемия нарушает сигнальные пути и регуляторные функции глиальных клеток, аутофагию и клеточный метаболизм, запускает митохондриальную дисфункцию. Без защиты и поддержки глиальных клеток уязвимыми становятся в первую очередь сенсорные нейроны как в дистальном сегменте периферии, так и в составе спинномозговых ганглиев и корешков, поскольку они часто образуют немиелинизированные нервные волокна. Двигательные волокна поражаются несколько позже в результате окислительного стресса, нарушения обмена веществ, микроангиопатии и других факторов при диабете, ведущих к демиелинизации и повреждению нейронов, которые образуют миелинизированные волокна. Поэтому в клиническом дебюте ДПН часто превалируют сенсорные жалобы [7-9].

Эндокринология

Интересно, что молекулярный механизм ДПН при СД 1-го и 2-го типов различается. При СД 1-го типа развитие ДПН связывают с нарушением ядерной экспрессии генов, С-пептидом, биосинтезом липидов и холестерина, а при СД 2-го типа специфически экспрессируемые гены опосредуют в основном функцию межклеточных контактов, каналов ионного транспорта, а также нарушаются сигнальные пути МАР-киназы, отвечающей за реакцию клеток на внешние стимулы и регулирующей пролиферацию клеток, митоз, дифференцировку и апоптоз [10-12]. Изучение патогенеза ДПН при различных типах СД способствует разработке и применению более эффективных методов лечения.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ И ПРЕДИКТОРЫ ДПН

Очевидно, что в основе ДПН лежит нарушение метаболизма глюкозы. Однако прямая глюкозотоксичность является не единственным и, возможно, не главенствующим фактором повреждения периферических нервов. Об этом свидетельствует прямая корреляция тяжести ДПН с уровнем гликемии при СД 2-го типа, на которую указывают многие исследователи [13]. Более того, повреждение нервов при СД 2-го типа может начаться задолго до установления диагноза диабета, на этапе нарушения толерантности к глюкозе – предиабета, и нельзя исключить чрезвычайно раннее вовлечение в процесс мелких нервных волокон [14]. При СД 1-го типа контроль уровня глюкозы замедляет прогрессирование ДПН, что связывают с особенностями ее патогенеза, а также меньшей распространностью метаболического синдрома при этом типе диабета [15]. В последние годы появляется большое количество исследований, направленных на изучение влияния различных метаболитов и генетических особенностей на развитие ДПН. Особый интерес представляют показатели, которые доступны для определения в рутинной клинической практике, а также активно развивающиеся направления, которые вскоре могут войти в диагностический арсенал для прогнозирования, диагностики и лечения ДПН.

Гомоцистеин

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина и цистеина. Основным источником гомоцистеина в организме человека является метионин, содержащийся в животном белке (например, в говядине, баранине, свинине, курином мясе, рыбе, яйцах и т. д.). В зависимости от стиля питания в организме каждого человека уровень и содержание гомоцистеина индивидуальны. В целом у здорового человека его очень мало. Как правило, уровень гомоцистеина выше у мужчин, чем у женщин, и он повышается с возрастом, независимо от пола. Уровень гомоцистеина может повышаться при недостатке фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} [16].

Внимание к гомоцистеину стало трендом последних лет в кардиологии, т. к. была обнаружена связь гипергомоцистинемии с развитием тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, с ранней смертностью населения от 30 лет; также гипергомоцистинемия была выявлена более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца [17]. В недавних исследованиях было показано, что гипергомоцистинемия ассоциирована с развитием ДПН: в одном из них частота встречаемости ДПН у пациентов с диабетом и высоким уровнем гомоцистеина составила 98,5%, а при нормальном уровне гомоцистеина на фоне диабета – всего 36,2% [18]. Некоторые исследователи не исключают, что гомоцистеин может стать диагностическим маркером развития ДПН при СД 2-го типа [16].

Адипонектин

Жировая ткань вырабатывает биологически активные молекулы, среди которых известен адипонектин – адипокин с противовоспалительными, антиатеросклеротическими, эндотелий-протективными свойствами, а также способностью повышать чувствительность тканей к инсулину [19]. Молекулярно-биологические исследования показали, что непосредственно в нервной ткани адипонектин активирует рецепторы, стимулирующие фосфорилирование и увеличивающие жизнеспособность двигательных нейронов в условиях гипергликемии [20]. Помимо этого, обнаружена перекрестная активность адипонектина в отношении μ -опиоидных рецепторов [20]. Таким образом, receptor адипокина может служить лигандом двойного действия при ДПН с нейропротективной и противоболевой активностью. Этот механизм рассматривается в качестве дополнения к уже известному эффекту адипонектина: улучшению кровоснабжения периферических нервов благодаря защите эндотелия сосудов звена *vasa nervorum* от окислительного стресса [21]. В исследованиях у пациентов с высоким уровнем адипонектина в крови риск развития ДПН был достоверно ниже, в том числе после учета поправок на возраст, стаж диабета, курение и даже индекс массы тела [21].

Лептин

Физиологический антипод адипонектина – лептин, который также синтезируется адипоцитами [19]. Лептин – гормон сытости, он обладает провоспалительными свойствами, регулирует массу тела, подавляя потребление пищи и стимулируя расход энергии посредством обратной связи между адипоцитами и гипоталамусом [19]. Повышенные уровни лептина у пациентов с ожирением обусловлены развитием лептинерезистентности. Все регуляторные функции лептина на фоне сформировавшейся лептинерезистентности нивелируются [20], и, его уровень часто повышается при ожирении и СД 2-го типа [19]. Известно, что лептин способствует выработке провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6, которые приводят к повреждению нервов посредством воспалительных процессов [18]. Кроме того, было доказано, что лептин ухудшает функцию эндотелия и способствует атерогенезу, может приводить к микрососудистым осложнениям, которые влияют на состояние и функцию периферических нервов [19-21]. Повышение уровня лептина в крови чаще регистрируется при ДПН, чем при диабете без ДПН, также в одном из исследований у пациентов с диабетом и самым высоким уровнем лептина риск развития ДПН был значительно выше, чем у пациентов с самым низким уровнем лептина и диабетом [20]. Этот эффект не зависел от стажа диабета и сопутствующих заболеваний, что дало авторам основание рассматривать лептин как независимый предиктор развития ДПН при СД 2-го типа [21].

Рутинные сердечно-сосудистые маркеры

Крупное исследование с участием 5249 пациентов показало, что с развитием ДПН могут быть связаны показатели, которые обычно определяют для подсчета сердечно-сосудистых рисков: гипертриглицеридемия $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, уровень С-пептида ≥ 1550 пмоль/л [22]. При этом не была статистически доказана связь этих показателей с развитием невропатической боли при ДПН [22]. Интересно, что ранее с риском развития ДПН связывали также низкий уровень общего холестерина на фоне лечения статинами, полагая, что гипохолестеринемия замедляет регенерацию периферических нервов [23]. Однако проведенное позже исследование

опровергло эту концепцию, представив доказательства связи ДПН с низким уровнем холестерина фракции ЛПВП [22].

СООТНОШЕНИЕ АЛЬБУМИН/КРЕАТИНИН

Определение соотношения альбумин/креатинин рекомендовано всем пациентам с СД 2-го типа для выявления диабетической нефропатии [24]. Оценку проводят при постановке диагноза диабета, далее — не реже одного раза в год, а при альбуминурии ≥ 3 мг/ммоль и/или рСКФ < 60 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$ — два раза в год [24]. Диабетическая нефропатия отражает поражение микрососудистого русла при диабете, а микроциркуляция играет важную роль для сохранности периферических нервов [25]. Недавнее исследование показало, что соотношение альбумин/креатинин повышается при ДПН на фоне диабетической нефропатии в сравнении с пациентами без ДПН [25]. Показатели соотношения альбумин/креатинин продемонстрировали значительную связь со скоростью проведения по двигательным волокнам локтевого, срединного, большеберцового и малоберцового нервов, а также по чувствительным волокнам локтевого, срединного и малоберцового нервов даже после поправки на систолическое давление и HbA_{1c} [25].

Эндокан

Исследования эндокана являются частью биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики ДПН. Эндокан (прежнее название — специфическая молекула эндотелиальных клеток-1) представляет собой растворимый протеогликан дерматансульфата, который экспрессируется и секретируется в кровоток из эндотелиальных клеток [26]. Эндокан регулирует активацию эндотелия, его проницаемость и пролиферацию. Экспрессия эндокана повышается либо проангиогенными факторами, либо провоспалительными цитокинами, его определением сначала заинтересовались кардиологи, рассматривая эндокан в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля [27]. Затем была выявлена положительная корреляция между синтезом эндокана и микрососудистыми осложнениями СД, такими как диабетическая ретинопатия и ДПН [28]. Некоторые авторы полагают, что эндокан является новым биомаркером ангиогенеза у пациентов с осложнениями диабета, отражающим, в частности, развитие ДПН [28].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В контексте изучения генетики СД исследуется также и генетика ДПН. Имеющиеся на текущий момент данные не позволяют делать однозначные выводы и рекомендовать какие-либо конкретные исследования на практике — требуется дальнейшее изучение вопроса. Предполагается, что патогенез ДПН частично обусловлен генетической предрасположенностью с полигенным наследованием [6]. В качестве ключевого локуса, определяющего генетическую предрасположенность к ДПН, рассматривается ген, кодирующий митоген-активируемую протеинкиназу 14 (*MAPK14*) [29]. Он расположен на 6-й хромосоме. Одна из разновидностей его конечного продукта экспрессируется в периферических нервах и определяет реакции на внешние воздействия, в том числе окислительный стресс [29].

Как известно, исходная ДНК является не единственным источником наследственной информации. Долгосрочные наследуемые изменения в экспрессии генов, на которые влияет окружающая среда, способная подавлять или стимулировать экспрессию белков на уровне транскрипции, изучая-

ет эпигенетику. Эпигенетические наследуемые процессы не зависят от основной последовательности ДНК, но влияют на экспрессию генов. Эпигенетические процессы также называют «неменделевским наследованием». Хорошо изучен такой эпигенетический механизм, как метилирование ДНК. В ходе него при помощи специальных ферментов (ДНК-метилаз) к ДНК присоединяются метильные группы в определенной последовательности. Показано, что метилированные участки есть практически в 70% генома [30]. Исследования подтвердили, что эпигенетические модификации могут определять аномальные уровни экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, нейронных рецепторов и ионных каналов, которые задействованы в развитии ДПН [31].

ФАКТОРЫ ДПН, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ ДИАБЕТА

Более полувека продолжается дискуссия о том, что метформин вызывает дефицит витамина B_{12} [32]. Вопрос крайне важный в контексте ДПН, т. к. дефицит цианокобаламина сам по себе провоцирует развитие дистальной полиневропатии в результате нарушения двух ключевых биохимических реакций, необходимых для нормального функционирования нервной ткани: превращения гомоцистеина в метионин и митохондриальной трансформации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Накопление гомоцистеина и метилмалоновой кислоты оказывает нейротоксический эффект. Считается, что бигуаниды снижают всасывание кальция в тонком кишечнике, а кальций необходим для нормального усвоения витамина B_{12} . Исследования последних лет подтвердили негативное влияние метформина на усвоение витамина B_{12} . Однако у пациентов с исходно достаточным уровнем цианокобаламина прием метформина может и не привести к функциональному или клиническому дефициту. У людей с низким уровнем витамина B_{12} после длительного применения метформина может развиться функциональный или клинический дефицит цианокобаламина. Некоторые авторы считают, что перед назначением метформина может быть целесообразно определение уровня витамина B_{12} и компенсация его нехватки при необходимости [33].

Соблюдение диеты является неотъемлемой частью стратегии многофакторного воздействия при СД 2-го типа [24]. В последние годы набирают популярность низкоуглеводные и кетогенные диеты [34]. Низкоуглеводные диеты обычно предполагают ограничение потребления фруктов, семян, бобовых, злаков и муки, из которых делают хлеб, макароны и другие богатые углеводами продукты. Это приводит к низкому потреблению необходимых витаминов и микроэлементов, содержащихся в этих продуктах. Так, есть сообщения о низком потреблении витаминов группы В, железа, магния и клетчатки при соблюдении низкоуглеводной диеты [35]. В отдельных исследованиях сообщалось о развитии тяжелого жизнеугрожающего дефицита тиамина при соблюдении кетогенной диеты [36]. Танины, содержащиеся в чае и кофе, могут дополнительно препятствовать усвоению тиамина [37]. Давно известно, что при СД тиамин угнетает гликолиз и синтез лактата, что позволяет ослабить токсический эффект гипергликемии на нервные волокна. Тормозя неферментативное гликирование белков, тиамин и его активный метаболит — тиаминпирофосфат — могут блокировать развитие ДПН и способствовать регрессу уже существующего поражения периферических нервов [38]. За счет активации тиамином транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Кроме того, тиамин нивелирует

негативное влияние конечных продуктов гликирования на механизмы аксонального транспорта [39].

Ограничительные диеты могут создавать условия для дефицита и других нутриентов с нейропротективным действием при ДПН – например, пиридоксина. Кроме недостаточного поступления пиридоксина с пищей, играет роль также повышенная мобилизация его активных метаболитов в условиях повышенного провоспалительного фона при диабете, повышенная потребность в пиридоксаль-зависимых ферментах из-за изменения метаболизма триптофана при диабете, а также пролиферация иммунокомпетентных клеток [40].

Достаточные дотации вышеупомянутых витаминов группы В (B_1 , B_6 и B_{12}) были и остаются крайне важным моментом для предупреждения и лечения ДПН, рассматриваются как часть патогенетической терапии ДПН – тиамин, пиридоксин и цианокобаламин снижают тканевой пул конечных продуктов гликирования и предотвращают тем самым повреждение нервных волокон [41]. Некоторые пациенты могут испытывать особую потребность в витаминах группы В, в частности, пиридоксине, из-за наследственных дефектов его синтеза и метаболизма в организме [42]. Витамины B_1 , B_6 и B_{12} не синтезируются и не накапливаются впрок в организме, поэтому многие исследователи напоминают о необходимости их достаточного поступления извне при СД и ДПН [33, 37, 42, 43]. Комбилипен – это комплекс витаминов группы В, содержащий в своем составе B_1 , B_6 и B_{12} в лечебных дозах, предназначенный для лечения широкого ряда неврологических заболеваний, в том числе и диабетической невропатии. Лекарственный препарат представлен в двух формах выпуска: инъекционной (Комбилипен) и таблетированной (Комбилипен табс) [47, 48].

Комбилипен табс содержит в своем составе витамин B_1 в форме бенфотиамина, который обладает практически 100% биодоступностью при пероральном приеме, что обеспечивает более высокую концентрацию тиамина в плазме крови [61]. Создание жирорастворимых форм тиамина, обладающих наибольшей биодоступностью и проникновением в периферический нерв, позволяет проводить длительную терапию на ранней стадии диабетической невропатии, задержать ее прогрессирование и развитие осложненных форм [44]. Входящие в состав Комбилипена табс витамин B_6 в дозировке 100 мг, позволяет снизить риск развития сенсорной невропатии [62], а витамин B_{12} в дозировке 2 мкг усиливает действие других витаминов, входящих в состав препарата [63, 64].

Положительный эффект для восстановления и протекции периферических нервных волокон позволяет получить полный терапевтический курс Комбилипена при ДПН в виде ступенчатой схемы: внутримышечные инъекции препарата 1 раз в сутки в течение 5-10 дней с последующим пероральным приемом Комбилипена Табс по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение месяца [47, 48].

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота является кофактором активности пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы, играя важнейшую роль в окислительном метаболизме митохондрий. Являясь патогенетически ориентированным фармакотерапевтическим средством, она оказывает антиоксидантное действие и активно используется при лечении ДПН [49]. Исследования показали, что применение альфа-липоевой кислоты повышает скорость проведения импульсов по нервному волокну и защищает периферические нервы от окислительного стресса, вызванного гипергликемией при ДПН [50]. Кроме того, альфа-липоевая кислота может повышать окислительно-восстановительный потенциал нейронов с помощью различных механизмов, например, активации син-

теза клеточного глутатиона, повышения активности нейронной синтазы оксида азота, подавления активности НАДФН-оксидазы, подавления ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) и усиления опосредованной оксидом азота вазодилатации [51]. Ступенчатая схема терапии альфа-липоевой кислотой также предусматривает период насыщения с поддерживающим периодом лечения: внутривенное введение препарата Октолипен в дозе 600 мг/сутки в течение 2-4 недель с последующим длительным (не менее трех месяцев) пероральным приемом Октолипена в той же суточной дозе 600 мг [52, 53].

Трендом изучения альфа-липоевой кислоты при ДПН является прогнозирование эффективности ее применения. В качестве возможных биомаркеров – предикторов ответа на лечение тиоктовой кислотой предлагаются показатели, отражающие выраженную оксидативного стресса, такие как каллистатин, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин [54, 55]. Была показана корреляция между исходным уровнем этих маркеров, наличием симптомов ДПН, последующим снижением биомаркеров и уменьшением симптомов ДПН на фоне лечения альфа-липоевой кислотой [54, 55]. Патогенетический механизм действия и благоприятный профиль безопасности допускают длительный прием тиоктовой кислоты. Так, по современным данным некоторых авторов, длительность приема в превентивных целях (даже при отсутствии четкой симптоматики ДПН) составляла ≥ 4 лет [51], тогда как в других исследованиях, включивших пациентов с болевой формой ДПН, средняя продолжительность применения тиоктовой кислоты составляла 5 лет [65].

В настоящее время особый интерес со стороны научных сообществ представляет возможность изучения сочетанного применения альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В, включая жирорастворимые формы, на разных стадиях ДПН с учетом различного действия на патогенетические механизмы развития диабетической дистальной полиневропатии [56]. В протоколе, включавшем 58 больных СД 2-го типа с ДПН, которым в качестве дополнительной терапии назначались препараты альфа-липоевой кислоты (в т. ч. Октолипен) по 600 мг/сут в/в капельно и витамины группы В (в т. ч. Комбилипен) по 2 мл/сут в/м в течение 2 недель с дальнейшим пероральным приемом препаратов альфа-липоевой кислоты по 600 мг/сут и жирорастворимых форм тиаминсодержащих витаминов (в т. ч. Комбилипен Табс) в течение 12 недель, было выявлено улучшение «позитивной» неврологической симптоматики по шкале TSS (Total Symptom Score) и уменьшение «негативной» по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limb), а также снижение выраженности симптомов невропатии по опроснику Мак-Гилла, тенденции к росту амплитуды М-ответа со снижением резидуальной латентности и возрастанием скорости распространения возбуждения, достижение индивидуального целевого гликемического контроля (HbA_{1c}) в сравнении с пациентами, которые получали только сахароснижающую терапию [44].

ДЕБЮТ И ПРОГНОЗ ДПН ПРИ COVID-19

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом *SARS-CoV-2*, спровоцировала ухудшение положения во многих областях медицины и здравоохранения, одними из серьезно пострадавших стали пациенты с СД 2-го типа. *SARS-CoV-2* проникает в клетку после прикрепления к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента, которые широко представлены в жировой ткани и бета-клетках поджелудочной железы. *SARS-CoV-2* потенцирует склонность к кетозу, нарушая метаболизм глюкозы и вызывая гибель бета-клеток поджелудочной железы. Этот механизм приводит к ухудшению течения СД 2-го типа у пациентов с *SARS-CoV-2* [57].

Показано, что у пациентов с предсуществующим диабетом на фоне болезни, вызванной COVID-19, зачастую дебютирует ДПН. Это связано с повышением провоспалительного фона, иммунными процессами, нейротоксическими побочными эффектами препаратов, используемых для лечения COVID-19, компрессией периферических нервов при длительном постельном режиме, особенно в отделении интенсивной терапии [57]. Кроме того, по данным электрофизиологических исследований оказалось, что COVID-19 сам по себе может провоцировать паралич постинфекционную полиневропатию с вовлечением волокон малого калибра [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН была и остается предметом изучения не только для клиницистов, но и для специалистов в области биохимических и молекулярно-генетических исследований. С точки зрения патофизиологии механизм развития ДПН достаточно хорошо изучен, однако многие специалисты отмечают нехватку информации о молекулярных мишенях в контексте пусковых механизмов ДПН и возможных точек приложения лекарственных препаратов [59]. Восполнение этих пробелов, очевидно, займет определенное время, в течение которого пациенты с ДПН, тем не менее, должны получать необходимое лечение.

За последние годы наступило понимание, что причины развития ДПН находятся далеко за рамками прямой глюкозотоксичности. Это привело к изменению парадигмы лечения ДПН: контроль глюкозы крови стал рассматриваться как базовое мероприятие, которого может быть недостаточно для предотвращения и тем более компенсации ДПН. Таким образом, ДПН стала рассматриваться как нозология, этиологически связанная с СД, но имеющая свои патофизиологические паттерны дальнейшего развития и, соответственно, нуждающаяся в отдельной коррекции [13, 15, 60].

В последнее время были получены новые интересные данные о биохимических предикторах ДПН. На роль маркерных молекул и показателей претендуют как уже известные и широко использующиеся, так и абсолютно новые, которые только недавно стали входить в клиническую практику [16–28]. Их диагностическая ценность и целесообразность широкого внедрения в контексте ДПН находятся на стадии изучения, однако уже имеющиеся по ним данные можно учитывать при персонализированном ведении пациентов с ДПН.

При выработке тактики лечения СД 2-го типа следует принимать во внимание работу с рисками развития ДПН, в том числе на фоне применения бигуанидов, а также при соблюдении ограничительных диет [32–39]. Назначение тиамина, пиридоксина и цианокобаламина может носить не только компенсаторный характер, но и рассматриваться как часть стратегии патофизиологической коррекции механизмов развития ДПН [33–43]. В контексте патофизиологического лечения ДПН изучается роль антиоксидантов с высоким профилем безопасности – так, возможно длительное (свыше 4 лет) применение альфа-липоевой кислоты, в том числе при субклинических вариантах ДПН, ступенчатые схемы комбинированного лечения препаратами нейротропного действия с различными точками приложения при ДПН [44–56].

Вынужденным направлением работы последних лет стала ДПН на фоне и после перенесенного COVID-19. Пациентов с ДПН и COVID-19 рассматривают в зоне двойного риска: возможно как ухудшение течения уже имеющейся ДПН, так и ее развитие *de novo* [57, 58]. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M. A., van Doorn P. A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31 (1): 5-20.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12 Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Suppl 1): S231-S243.
3. Бирюкова Е. В., Ганненкова Е. С., Соловьева И. В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? *РМЖ*. 2020; 1: 14-19. Biryukova E. V., Gannenкова E. S., Solovieva I. V. Diabetic polyneuropathy: what have we achieved in understanding the problem? *RMJ*. 2020; 1: 14-19. (In Russ.)
4. Boulton A. J. M., Armstrong D. G., Kirsner R. S., Attinger C. E., Lavery L. A., Lipsky B. A., et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Compendia*. 2018; 2018 (2).
5. Selvarajah D., Kar D., Khunti K., Davies M. J., Scott A.R., Walker J., et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 938-948.
6. Elafros M. A., Andersen H., Bennett D. L., Savelleff M. G., Viswanathan V., Callaghan B. C., et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurology*. 2022; 21 (10): 922-936.
7. Du W., Wang N., Li F., Jia K., An J., Liu Y., et al. STAT3 phosphorylation mediates high glucose-impaired cell autophagy in an HDAC1-dependent and -independent manner in Schwann cells of diabetic peripheral neuropathy. *FASEB J*. 2019; 33 (7): 8008-8021.
8. Liu Y. P., Shao S. J., Guo H. D. Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy. *Life Sci*. 2020; 248: 117459.
9. Cernea S., Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism: Clin Experimental*. 2021; 123: 154867.
10. Sima A. A., Kamiya H. Diabetic neuropathy differs in type 1 and type 2 diabetes. *Ann New York Acad Sci*. 2006; 1084: 235-249.
11. Hur J., O'Brien P. D., Nair V., Hinder L. M., McGregor B. A., Jagadish H. V., et al. Transcriptional networks of murine diabetic peripheral neuropathy and nephropathy: common and distinct gene expression patterns. *Diabetologia*. 2016; 59 (6): 1297-1306.
12. Gu Y., Qiu Z. L., Liu D. Z., Sun G. L., Guan Y. C., Hei Z. Q., et al. Differential gene expression profiling of the sciatic nerve in type 1 and type 2 diabetic mice. *Biomed Rep*. 2018; 9 (4): 291-304.
13. Lachin J. M., Bebu I., Bergenstal R. M., et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017; 40 (6): 777-783.
14. Kirthi V., Perumbalath A., Brown E., et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9 (1).
15. Callaghan B. C., Little A. A., Feldman E. L., Hughes R. A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD007543.
16. Lv N., Jia L., Liu F., Cheng L., Liu F., Kuang J., Chen X. Elevated circulating homocysteine concentrations delayed nerve conduction velocity and increase the risk of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1451758.
17. Peng H. Y., Man C. F., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2015; 16 (1): 78-86.
18. Li M., Wu K., Chang J., Jiang W. C. A retrospective study on the time in range of blood glucose and type 2 diabetic peripheral neuropathy. *BioMed Res Int*. 2022; 2022: 2743679.
19. Clemente-Suárez V. J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A. I., Martín-Rodríguez A., Martínez-Guardado I., Navarro-Jiménez E., Laborde-Cárdenas C. C., Tornero-Aguilera J. F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1290.
20. Болотова Н. В., Курдиян М. С., Филина Н. Ю. Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2020; 16 (3): 707-713. Bolotova N. V., Kurdiyan M. S., Filina N. Y. Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii Zhurnal*. 2020; 16 (3): 707-713. (In Russ.)
21. Chen Z., Fu S., Lai S., Fu M., Du G. Association of circulating adiponectin and leptin levels with the risk of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1505082.

Эндокринология

22. Christensen D. H., Knudsen S. T., Gylfadottir S. S., et al. Metabolic Factors, Lifestyle Habits, and Possible Polyneuropathy in Early Type 2 Diabetes: A Nationwide Study of 5,249 Patients in the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) Cohort. *Diabetes Care*. 2020; 43 (6): 1266-1275.
23. 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.
24. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2022 г. Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)
25. Zhang H., Yang S., Wang H., Fareeduddin Mohammed Farooqui H., Zhu W., Niu T., Zhang Z., Chen Y., Huang L., Zhang Y., He M., Song B., Feng S., Zhang H. Assessing the diagnostic utility of urinary albumin-to-creatinine ratio as a potential biomarker for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Sci Rep*. 2024; 14 (1): 27198.
26. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23 (2): 73.
27. Алиева А. М., Резник Е. В., Байкова И. Е., Теплова Н. В., Макеева Л. М., Воронкова К. В., Хаджиева Н. Х., Модестова А. В., Тотолян Г. Г., Валиев Р. К., Ли А. М., Комикова И. А., Никитин И. Г. Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (1): 20-28. Alieva A. M., Reznik E. V., Baikova I. E., Teplova N. V., Makeeva L. M., Voronkova K. V., Khadzhieva N. H., Modestova A. V., Totolyan G. G., Valiev R. V. V., Totolyan G. G., Valiev R. K., Lee A. M. K., Li A. M., Komikova I. A., Nikitin I. G. Endocan – a key player in cardiovascular pathology. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (1): 20-28. (In Russ.)
28. Jena P. P., Nanda R., Ghosh A., Patel S., Shah S., Mohapatra E. Endocan expression and correlation with other endothelial determinants in developing a score for early identification of diabetic peripheral neuropathy. *Sci Rep*. 2025; 15 (1): 850.
29. Ustinova M., Peculis R., Rescenko R., Rovite V., Zaharenko L., Elbere I., Silamikene L., Konrade I., Sokolovska J., Pirags V., Klovins J. Novel susceptibility loci identified in a genome-wide association study of type 2 diabetes complications in population of Latvia. *BMC Med Genomics*. 2021; 14 (1): 18.
30. Berger S. L., Kouzarides T., Shiekhattar R., Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009; 23: 781-783.
31. Gao T., Luo J., Fan J., Gong G., Yang H. Epigenetic modifications associated to diabetic peripheral neuropathic pain (Review). *Mol Med Rep*. 2025; 31 (1): 28.
32. Berchtold P., Bolli P., Arbenz U., Keiser G. Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy observations on the mode of action of biguanides. *Diabetologia*. 1969; 5 (6): 405-412.
33. Miller J. W. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018; 9 (4): 511S-518S.
34. The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Aas A.-M., Axelsen M., et al. Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023; 66 (6): 965-985.
35. Malik N., Tonstad S., Paalani M., Dos Santos H., Luiz Do Prado W. Are long-term FAD diets restricting micronutrient intake? A randomized controlled trial. *Food Sci Nutr*. 2020; 8 (11): 6047-6060.
36. Hoyt C. S., Billson F. A. Optic neuropathy in ketogenic diet. *Br J Ophthalmol*. 1979; 63 (3): 191-194.
37. Pacei F., Tesone A., Laudi N., et al. The relevance of thiamine evaluation in a practical setting. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2810.
38. Vinik A. I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am. J. Med.* 1999; 107: 17-26.
39. Michałak S., Michałowska-Wender G., Adamcewicz G., Wender M. B. Erythrocyte transketolase activity in patients with diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2013; 51 (3): 222-226.
40. Wu H. H. L., McDonnell T., Chinnadurai R. Physiological Associations between Vitamin B Deficiency and Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 1153.
41. Снацов А. А., Соловьева О. А., Кузнецова В. А. Гликирование белков при сахарном диабете и возможности его фармакологической коррекции (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2017; 6 (51): 3-7. Spasov A. A., Solovieva O. A., Kuznetsova V. A. Protein glycation in diabetes mellitus and possibilities of its pharmacologic correction (review). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2017. 51 (6): 3-7. (In Russ.)
42. Mascolo E., Verni F. Vitamin B₆ and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3669.
43. Beltramo E., Mazzeo A., Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? *Acta Diabetol*. 2021; 58 (11): 1433-1439.
44. Дубинина И. И., Берстнева С. В., Баранов В. В., Азимкова Л. В. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2016; 19 (4): 315-321. Dubinina I. I., Berstneva S. V., Baranov V. V., Azimkova L. V. Effectiveness of combined therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (4): 315-321. (In Russ.)
45. Воробьева О. В. Подходы к профилактике и лечению диабетической невропатии. ЭФ: неврология и психиатрия. 2012; 5: 42-48. Vorobyeva O. V. Approaches to prevention and treatment of diabetic neuropathy. EF: nevrologiya i psichiatriya. 2012; 5: 42-48. (In Russ.)
46. Отчет о результатах открытого, рандомизированного исследования сравнительной фармакокинетики препаратов Комбилипен® табс (ОАО «Фармстандарт-УфаВиТА», Россия) и Нейромультивит® («Ланнахер Хаймиттель ГмБХ», Австрия), 2010. Report on the results of an open, randomized study of comparative pharmacokinetics of Combilipen® tabs (Pharmstandard-UfaVITA JSC, Russia) and Neuromultivit® (Lannacher Heimittel GmbH, Austria), 2010. (In Russ.)
47. Инструкция по медицинскому применению препарата Комбилипен®. ЛП-№=(007054)-(РГ-РУ) от 30.09.2024. Instructions for medical use of the drug Combilipen®. LP-#=(007054)-(RG-RU) from 30.09.2024. (In Russ.)
48. Инструкция по медицинскому применению препарата Комбилипен® табс. ЛП-№=(007182)-(РГ-РУ) от 10.10.2024. Instruction for medical use of the preparation Combilipen® tabs. LP-#=(007182)-(RG-RU) from 10.10.2024. (In Russ.)
49. Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C., Grasso S., Tomassoni D., Anfuso C. D., Lupo G., Amenta F., Avola R., Bramanti V. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: Antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm. Res*. 2017; 66: 947-959.
50. Maciejczyk M., Żebrowska E., Nesterowicz M., Żendzian-Piotrowska M., Zalewska A. α-Lipoic Acid Strengthens the Antioxidant Barrier and Reduces Oxidative, Nitrosative, and Glycative Damage, as well as Inhibits Inflammation and Apoptosis in the Hypothalamus but Not in the Cerebral Cortex of Insulin-Resistant Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2022; 2022: 7450514.
51. Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023; 206 Suppl 1: 110764.
52. Инструкция по медицинскому применению препарата Октолипен®. ЛП-№=(006281)-(РГ-РУ) от 19.07.2024. Instructions for medical use of the drug Octolipen®. LP-#=(006281)-(RG-RU) from 19.07.2024 (IN Russ.)
53. Инструкция по медицинскому применению препарата Октолипен®. ЛП-№=(006899)-(РГ-РУ) от 17.09.2024. Instructions for medical use of the drug Octolipen®. LP-#=(006899)-(RG-RU) of 17.09.2024 (In Russ.)
54. Hernyák M., Tóth L. I., Csiha S., Molnár Á., Lőrincz H., Paragh G., Harangi M., Szánki F. Kallistatin as a Potential Marker of Therapeutic Response During Alpha-Lipoic Acid Treatment in Diabetic Patients with Sensorimotor Polyneuropathy. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (24): 13276.
55. Lazuka JR., Daniūnaitė K., Dedonytė V., et al. Effects of Short-Term Treatment with α-Lipoic Acid on Neuropathic Pain and Biomarkers of DNA Damage in Patients with Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17 (11): 1538. Published 2024 Nov 16.
56. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakoulaifi E., Giannoulaki P., Kontoninas Z., Kontana A., Evripidou P., Savopoulos C., Birkenfeld A. L., Kantartzis K. Efficacy and Safety of the Combination of Palmitoylethanolamide, Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamins B₁₂, B₁, B₆, E, Mg, Zn and Nicotinamide for 6 Months in People with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2024; 16 (18): 3045.
57. Bereda G. COVID-19 is associated with high blood glucose levels: diabetic neuropathy during the SARS-CoV-2 pandemic: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024; 86 (12): 7318-7321.
58. Ser M. H., Çalıkuşu F. Z., Tanrıverdi U., et al. Autonomic and neuropathic complaints of long-COVID objectified: an investigation from electrophysiological perspective. *Neurol Sci*. 2022; 43 (11): 6167-6177.
59. Chen X., Jiang G., Zhao T., Sun N., Liu S., Guo H., Zeng C., Liu Y. Identification of potential drug targets for diabetic polyneuropathy through Mendelian randomization analysis. *Cell Biosci*. 2024; 14 (1): 147.
60. Zhu J., Hu Z., Luo Y., Liu Y., Luo W., Du X., Luo Z., Hu J., Peng S. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 14: 1265372.
61. Раменская Г. В., Петухова О. А., Смирнов В. В. Клинико-фармакологические аспекты применения препаратов витамина B₁ с различной растворимостью в жирах и водных средах. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 67-70. Ramenskaya G. V., Petukhova O. A., Smirnov V. V. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin B1 preparations with different solubility in fats and aqueous media. *Neurologiya, neiroopsichiatriya, psichosomatika*. 2012; 4: 67-70. (In Russ.)

62. Кукес В. Г. Клиническая фармакология: Уч. М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. 528 с.
Kukes V. G. Clinical pharmacology: Moscow: GEOTAR MEDICINE, 1999. 528 p. (In Russ.)
63. Данилов А. Б. Витамины группы «В» в лечении боли. Manage pain. 2016; (10) 4: 56-59.
Danilov A. B. Vitamins of group "B" in the treatment of pain. Manage pain. 2016; (10) 4: 56-59. (In Russ.)
64. Eckert M, Schejbal P. Therapie von Neuropathien mit einer Vitamin-B-Kombination. Symptomatische Behandlung von schmerzhaften Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit einem Kombinationspräparat aus Thiamin, Pyridoxin und Cyanocobalamin [Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalami n]. Fortschr Med. 1992; 110 (29): 544-8. German. PMID: 1330858.
65. Ruessmann HJ; German Society of out patient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassen er diabetologisch tätiger Ärzte e. V.). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. J Diabetes Complications. 2009; 23 (3): 174-7.

Сведения об авторах:

Демьяновская Екатерина Геннадьевна, к.м.н., невролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 125310, Москва, Волоколамское шоссе, 63, строение 2; доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко ул., 19, строение 1A; gamovaeg@mail.ru

Васильев Алексей Сергеевич, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионально-

го образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко ул., 19, строение 1A; alexvasiliev@mail.ru

Шмырев Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, строение 1A; alexvasiliev@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina G. Demianovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health; 63, building 2 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; 19, building 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; gamovaeg@mail.ru

Aleksei S. Vasilev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Academic Department, Associate Professor of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; 19, building 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation; 19, building 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Поступила/Received 21.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 24.02.2025

Принята в печать/Accepted 25.02.2025