Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, д.м.н., профессор, Л.Г. КРЫЛОВА, Д.А. СЕРГИЕНКО, С.Б. СТЕПАНОВА, к.м.н., Л.Д. МАКАРОВА, к.м.н. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОТИДОВ

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Ведение пациентов с ДПН – сложная медицинская и социально-экономическая проблема. В статье приводятся результаты наблюдательного исследования 40 больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ДПН. Пациенты основной группы получали препарат Келтикан® комплекс в сочетании с базисной терапией в течение 60 сут., пациенты контрольной группы - только базисную терапию. В результате лечения отмечены положительные изменения в обеих группах, при этом в группе, принимавшей Келтикан® комплекс, получены более выраженные изменения по общей шкале неврологических симптомов (TSS), шкале невропатического дисфункционального счета (NDS), шкале нейропатического симптоматического счета (NSS), а также по результатам электронейромиографии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полинейропатия, электронейромиография.

G.N. BELSKAYA, L.G. KRYLOVA, L.A. SERGIENKO, S.B. STEPANOVA, L.D. MAKAROVA

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

EXPERIENCE IN USING NUCLEOTIDES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATIE

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus. Management of patients with DPN is a complex medical and socioeconomic problem. The article presents the observational study results of 40 patients with type 2 diabetes mellitus complicated by DPN. Patients of the treatment group received Keltikan® complex in combination with basic therapy for 60 days, patients of the control group received only basic therapy. The treatment resulted in the positive changes observed in both groups, while the group taking Keltikan® complex showed more pronounced changes according to the total neurological symptoms (TSS) scale, the neuropathic dysfunctional score (NDS) scale, the neuropathic symptom score (NSS) scale, and also according to the electroneuromyography results.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, electroneuromyography.

настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет глобальные масштабы и с учетом увеличения популяции пациентов представляет огромную угрозу состоянию здоровья человечества. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается 425 млн больных, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости [1]. Федеральный регистр содержит сведения о 4,3 млн больных СД в нашей стране [2]. При этом необходимо учитывать, что в рутинной клинической практике диагностируется лишь 50% случаев, реальное число больных может превышать 8 млн [3-6].

В условиях роста заболеваемости ожидается увеличение распространенности ранних и поздних диабетических осложнений с поражением сердечно-сосудистой, нервной системы, органа зрения [7-9]. Нередко первым поводом для обращения пациента к врачам различных специальностей являются не классические проявления гипергликемии, а симптомы осложнений СД: полинейропатия, ретинопатия, нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, язвенные дефекты стоп и др. [8-10].

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям СД, распространенность которой составляет 16-66%, в России достигает 33,6% при СД 1-го типа и 18,6% при СД 2-го типа [1, 3].

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии (ЭНМГ), исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности - в 90% случаев [8-12]. Установлено, что тяжесть осложнения зависит от уровня и длительности гипергликемии.

В условиях длительной гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование белков нервов, нарушая их функцию. В силу этого в нервной системе повреждается структура миелина и тубулина, что приводит к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, структурному повреждению волокон периферического нерва, а также снижению функциональной активности [9]. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов приводит к недостаточному функционированию и истощению энергетической и антиоксидантной системы, которая играет важную роль в развитии осложнений СД, в т. ч. ДПН. Ситуация усугубляется развитием микроангиопатии (в т. ч. vasa nervorum), приводящей к генерализованному повреждению нервных волокон разного калибра вследствие метаболических нарушений [13-16].

Клинические симптомы ДПН, как правило, начинаются с изменения чувствительности дистальных отделов нижних конечностей по полиневритическому типу, развивающейся вследствие раннего поражения тонких миелинизированных, немиелинизированных и вегетативных волокон. Далее, по мере вовлечения в патологический процесс крупных миелинизированных волокон, появляются болевые ощущения: от покалывания, жжения до выраженного болевого синдрома [7, 16]. Стойкая невропатическая боль доставляет существенные страдания пациентам, является одной из сложных проблем в лечении больных СД.

В настоящее время ведется поиск эффективной, патогенетически обоснованной терапии, профилактики прогрессирования ДПН [13–18]. Поиск новых возможностей лечения больных с данной патологией побудил провести представленное наблюдательное исследование.

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии, исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность влияния препарата Келтикан® комплекс на коррекцию проявлений ДПН.

Выбор данного препарата, являющегося биологически активной добавкой, был обусловлен комплексным его составом, воздействующим на различные звенья патогенеза заболевания. Уридинмонофосфат (50 мг) – основной компонент препарата Келтикан® комплекс, важнейший в метаболизме нервной ткани нуклеотид. Помимо него, в состав препарата входят витамин В12 (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг) – коферменты, участвующие во многих каталитических реакциях, особенно в метаболизме белка и нуклеиновых кислот. Келтикан® комплекс способствует регенерации нерва, восполняя повышенную потребность нервной ткани в синтезе или утилизации липидов и протеинов. Содержащийся в нем уридинмонофосфат активирует процессы транскрипции и трансляции в клетках нервной ткани (синтез ДНК и РНК), стимулируя деление клеток, метаболизм и регенерацию периферических нервов. Кроме того, нуклеотид играет ключевую роль в процессе активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководящих комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 пациентов с СД 2-го типа, осложненным дистальной симметричной сенсомоторной ДПН, преимущественно нижних конечностей. Условием включения в исследование было подписание информированного согласия, контроль гликемии, а также соответствие следующим критериям: мужчины и/или женщины с сахарным диабетом 2 типа с подтвержденным диагнозом ДПН в возрасте старше 18 лет, с выраженным болевым синдромом, у которых было патологическое снижение скорости проведения нервного импульса не менее чем в двух периферических нервах.

В соответствии с этим в исследование были включены 26 женщин и 14 мужчин в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст $64,00 \pm 2,41$ года), средний стаж заболевания СД составил $6,8 \pm 0,9$ года. Показатели глюкозы крови были сопоставимы в обеих группах. Больные были разделены на две равные (по 20 человек) сопоставимые группы: основную и контрольную.

Пациенты основной группы, помимо базисной лекарственной терапии (сахароснижающие, антигипертензивные, антиангинальные, антиагрегантные, гиполипидемические препараты – по показаниям лечебную гимнастику, магнитотерапию), предусмотренной Национальными клиническими рекомендациями [10-11], получали препарат Келтикан® комплекс по 1 капсуле в день в течение 60 дней. Пациенты контрольной группы получали только базисную лекарственную терапию.

Для более точной диагностики ДПН и оценки эффективности проводимой терапии, помимо стандартного клинико-неврологического обследования, применялись специальные клинические опросники (шкалы), используемые при данной патологии [15]:

Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS), оценивающая степень выраженности симптомов ДПН (интенсивности и частоты парестезии, онемения, боли, жжения).

Шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS) – для анализа изменений сухожильных рефлексов, нарушения болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности.

Шкала нейропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score – NSS), определяющая наличие нейропатических симптомов – покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия с учетом их локализации и времени возникновения в течение дня.

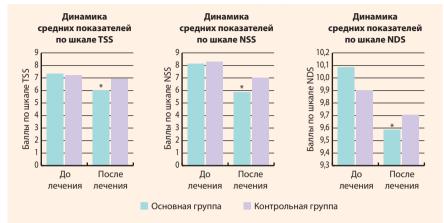
Клинические симптомы ДПН, как правило, начинаются с изменения чувствительности дистальных отделов нижних конечностей по полиневритическому типу, развивающейся вследствие раннего поражения тонких миелинизированных, немиелинизированных и вегетативных волокон

Кроме этого, использовалась ЭНМГ с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей [10-11].

Всем пациентам до и после лечения (через 60 дней) определяли выраженность симптомов и эффективность назначенного лечения при помощи шкал и данных ЭНМГ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ SPSS v. 17.0. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни. Для оценки различий показателей до и после лечения внутри основной и контрольной групп использовался критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при р < 0,05.

Рисунок 1. Динамика показателей по Общей шкале неврологических симптомов (TSS), Шкале невропатического дисфункционального счета (NDS) и Шкале нейропатического симптоматического счета (NSS) до и после курса лечения



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами:

Различия между показателями до и после лечения внутри групп: по шкале TSS в основной группе p = 0.03, в контрольной группе p = 0.06, по шкале NSS в основной группе p = 0,01, в контрольной группе p = 0,02, по шкале NDS в основной группе p = 0,007, в контрольной группе p = 0,03

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении неврологического обследования учитывались следующие субъективные симптомы: наличие жалоб на «стреляющие» боли, жжение, парестезии, онемение. Их количественный анализ осуществлялся по шкалам TSS, NSS, NDS. В динамике (через 60 дней) оценивались все составляющие данных шкал (рис. 1).

В среднем до лечения в основной группе по шкале TSS интенсивность выраженности симптомов составила 7.32 ± 0.02 балла, по шкале NSS $- 8.02 \pm 0.07$ балла, по шкале NDS - 10,08 ± 0,07 балла. В контрольной группе была зафиксирована интенсивность выраженности симптомов по шкале TSS - 7,25 ± 0,03 балла, по шкале NSS -8,4 ± 0,06 балла и по шкале NDS - 9,9 ± 0,08 балла. Таким образом, исходно межгрупповых различий в балльных оценках по шкалам в двух группах установлено не было.

По окончании исследования отмечалось достоверное изменение показателей по всем шкалам: пациенты реже отмечали интенсивность выраженности симптомов: в основной группе по шкале TSS интенсивность их составила 5,93 ± 0,11 балла, по шкале NSS - 5,85 ± 0,02 балла и по шкале NDS – 9,58 ± 0,03 балла. В контрольной группе была зафиксирована интенсивность выраженности симптомов по шкале TSS - 6,88 ± 0,12 балла, по шкале $NSS - 7,0 \pm 0,03$ балла и по шкале $NDS - 9,7 \pm 0,02$ балла. В целом выраженность клинических проявлений нейропатии по шкалам NSS и TSS на фоне терапии препаратом Келтикан® комплекс уменьшилась более чем на 30%. При этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов ДПН - боли, онемения, жжения, покалывания. Уменьшение симптомов заметно расширило физические возможности пациентов, улучшило их общее состояние и эмоциональный фон.

У пациентов контрольной группы уменьшение степени выраженности основных симптомов проявления ДПН наступало значительно медленнее, а к концу лечения не было достигнуто достоверных показателей по всем исследуемым шкалам. Таким образом, терапия ДПН с добавлением препарата Келтикан® комплекс привела к снижению степени нейропатии (p < 0,5) по всем шкалам (TSS, NSS, NDS) у обследуемых пациентов.

Необходимо отметить, что выбранные для исследования оценочные шкалы отражают характеристику как моторной, так и сенсорной сферы неврологического статуса пациентов, в т.ч. наличие нейропатической боли. Уменьшение общих баллов по данным использованных шкал свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома, что является важным признаком клинического улучшения самочувствия и в первую очередь отмечается пациентами с ДПН.

В ходе проводимого исследования клиническое улучшение объективизировалось данными ЭНМГ, которая проводилась всем пациентам обеих групп до и после лечения, с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей.

На момент начала исследования по данным ЭНМГ была проведена оценка амплитуды М-ответа, отражающая состояние аксонального двигательного нерва, иннер-

Рисунок 2. Средние показатели М-ответа периферических нервов у пациентов до и после лечения



в контрольной группе р = 0,01;

для большеберцового нерва в основной группе р = 0,01, в контрольной группе р = 0,02.

Рисунок 3. Скорость проведения по моторным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов до и после лечения



и контрольной группами: * p < 0,05
Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе p = 0,03, в контрольной группе p = 0,01, для большеберцового нерва в основной группе p = 0,01, в контрольной группе p = 0,02.

вирующего данную (малоберцовую или большеберцовую) мышцу.

На рисунке 2 представлены изменения амплитуды М-ответа по малоберцовому и большеберцовому нервам у пациентов основной и контрольной групп. Исходно в основной группе средние показатели амплитуды М-ответа составили 3,21 ± 0,73 мВ - по малоберцовому и 4,61 ± 0,11 мВ - по большеберцовому нервам. В контрольной группе средние значения амплитуды М-ответа были практически сопоставимы с основной группой $(3.1 \pm 0.63 \text{ мB })$ 4,65 ± 0,12 соответственно). Лечение пациентов в группе, получавшей Келтикан® комплекс, привело к статистически значимому улучшению (р < 0,05) по сравнению с исходными средними показателями увеличения амплитуды M-ответа и по малоберцовому $(3,31 \pm 0,07 \text{ мB})$, и по большеберцовому (5,15 ± 0,32 мВ) нервам. В контрольной группе больных не отмечалось достоверно значимого улучшения среднего значения амплитуды М-ответа по нервам $(3.2 \pm 0.07 \text{ мВ и } 4.92 \pm 0.33 \text{ мВ соответственно}).$ Таким образом, была выявлена положительная динамика средних показателей М-ответа периферических нервов у пациентов после лечения, но статистически значимые результаты были получены у пациентов основной группы, получавших курс лечения Келтикан® комплексом.

Кроме того, при проведении ЭНМГ оценивались показатели скорости проведения по моторным волокнам до лечения: по малоберцовому – 46,12 ± 0,15 м/с и по большеберцовому – 45,89 ± 0,81м/с у пациентов основной и 46,19 ± 0,11 м/с; 45,91 ± 0,61м/с – контрольной группы соответственно, что свидетельствует о вовлеченности двигательных волокон в патологический процесс. В сравнении с аналогичными показателями после терапии препаратом Келтикан® комплекс выявлено достоверное увеличение скорости проведения по

моторным волокнам периферических нервов: по малоберцовому – $49,32 \pm 0,15$ м/с и по большеберцовому – $49,98 \pm 0,81$ м/с. В контрольной группе спустя 60 сут. от начала наблюдения значения были несколько ниже, хотя и превышали исходные: $48,75 \pm 0,32$ м/с и $49,53 \pm 0,81$ м/с соответственно (*puc. 3*).

На момент исследования у всех пациентов имело место нарушение проводимости также и по сенсорным волокнам поверхностного малоберцового и икроножного нервов как в основной группе: поверхностный малоберцовый $-45,82 \pm 0,11$ м/с, икроножный $-46,07 \pm 0,61$ м/с, так и в контрольной группе: поверхностный малоберцовый $-45,78 \pm 0,12$ м/с, икроножный $-46,02 \pm 0,63$ м/с.

Важно отметить, что у всех пациентов выявлено увеличение скорости проведения по сенсорным волокнам поверхностного малоберцового и икроножного нервов после курса лечения. В основной группе значения изменились следующим образом: поверхностный малоберцовый – $46,92 \pm 0,71$ м/с, икроножный – $47,53 \pm 0,32$ м/с; в контрольной группе: поверхностный малоберцовый – $46,64 \pm 0,71$ м/с, икроножный – $47,1 \pm 0,22$ м/с (рис. 4). Сравнительный анализ скорости проведения по сенсорным волокнам до и после лечения показал, что у пациентов, принимавших Келтикан® комплекс на фоне базисной терапии, скорость проведения по сенсорным волокнам была достоверно выше (р < 0,5), чем в контрольной группе.

Исследование завершили все наблюдаемые пациенты. Отмечалась хорошая переносимость Келтикан® комплекса по оценке как лечащих врачей, так и пациентов. Побочных эффектов, связанных с действием препарата, выявлено не было.

Рисунок 4. Результаты ЭНМГ: скорость проведения по сенсорным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов до и после лечения



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * p < 0.05 Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе p = 0.01, в контрольной группе p = 0.01,

для большеберцового нерва в основной группе p = 0.01, в контрольной группе p = 0.02.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное обследование пациентов с СД 2 типа, осложненным ДПН, показало, что клинически выраженные симптомы в виде боли, онемения, жжения и покалывания сопровождаются изменениями показателей ЭНМГ, которая подтверждает вовлеченность в патологический процесс как двигательных, так и чувствительных волокон периферических нервов.

Включение в терапию пациентов с ДПН Келтикан® комплекса (комбинация нуклеотидов с витамином В12 и фолиевой кислоты) приводит к снижению интенсивности нейропатических болей, степени неврологического дефицита, к уменьшению степени выраженности нейропатии (в т.ч. по данным ЭНМГ-исследования), что свидетельствует о патогенетическом действии препарата. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными литературы [19], могут свидетельствовать о том, что на положительную динамику неврологических симптомов у пациентов с ДПН оказывает влияние полимодальный механизм действия препарата. Келтикан® комплекс способствует улучшению метаболизма, регенерации аксонов нервной ткани, активации интраневральной проводимости, усилению деятельности эндогенных антиноцицептивных систем. что приводит к уменьшению степени нейропатической боли у пациентов. Учитывая патогенетическую обоснованность действия комбинации нуклеотидов с витаминами В12 и фолиевой кислоты в сочетании с хорошей переносимостью, препарат можно рекомендовать для лечения больных ДПН.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. IDF Diabetes Atlas [Электронный ресурс]. URL: http://www.diabetesatlas.org/resources/2-17atlas.html.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет, 2017, 20(1): 13-41, Dedov II, Shestakova MV. Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Sakharnyy Diabet, 2017, 20 (1): 13-41.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет, 2016, 19(2): 104-112. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). Sakharnyy Diabet, 2016, 19 (2): 104-112.
- Stino FV, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. Journal of Diabetes Investigation, 2017, 8(5): 646-
- Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. Consilium Medicum, 2014, 16(4): 12-7./ Gurieva IV, Levin OS. Diabetic polyneuropathy, the view of an expert endocrinologist and neurologist. Consilium Medicum, 2014, 16 (4): 12-7.
- Brown JJ, Pribesh SL, Baskette KG, Colberg SR. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabets. J Diabetes Res, 2017 Nov 8: 1467
- Eichholz M, Alexander AH, Cappeleri JC, Hlavacek P, Parsons B, Sadovsky A. Tuchman M.M. Perspectives on the impact of painfull diabetic peripheral neuropathy in a multicultural population, Clin Diabetes Endocrin, 2017. Dec 28. 3: 12.

- 8. Строков И.А. Диабетическая невропатия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М., 2011: 506-29. Strokov IA. Diabetic neuropathy. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions. M., 2011: 506-29.
- Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. Consilium Medicum, 2014, 16(4): 12-19. /Gurieva IV, Levin OS. Diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum, 2014, 16 (4): 12-19.
- 10. Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. Медицинский совет. 2015. 7: 18-22. / Golovacheva VA, Zinovieva OE, Diabetic polyneuropathy: from science to practice. Meditsinsky Sovet, 2015, 7: 18-22.
- 11. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й вып. М., 2017. /Clinical Guidelines: algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedova II, Shestakova MV. Mavorova AYu. 8th issue. M., 2017.
- 12. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Павлов Ю.И., Крочек И.В. Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы, Медицинский совет, 2018, 1: 70-76./ Belskaya GN, Sergienko DA, Pavlov Yul, Krochek IV. Multidisciplinary management of patients with diabetic foot syndrome. Meditsinsky Sovet, 2018. 1: 70-76.
- 13. Гурьева И.В., Светлова О.В. Перспективные стратегии в лечении диабетической полиневропатии: роль антиоксидантной терапии. Фарматека, 2013, 5(528): 76-80. /Gurieva IV, Svetlova OV. Perspective strategies in the treatment of diabetic polyneuropathy: the role of antioxidant therapy. Farmateka, 2013, 5 (528): 76-80.
- 14. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. Журн. неврологии и психиатрии, 2011, 4: 4-13 Strokov IA, Strokov KI, Albekova ZhS, The view of a neurol-

- ogist and endocrinologist on the treatment of diabetic polyneuropathy. Effektivnaya Farmakoterapiya. Zhurn. Nevrologii i Psihiatrii,
- 15. Данилов А.Б., Данилов Ан.Б., Курушина О.В., Барулин А.Е., Девликамова Ф.И., Новикова Л.Б., Рейхерт Л.И., Бельская Г.Н. и др. Исследование комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» в лечении диабетической полинейропатии. MANAGE PAIN (управляй болью), 2018, 1(18): 34-40. Danilov AB, Danilov AN, Kurushina OV, Barulin AE. Devlikamova FI. Novikova LB. Revkhert LI. Belskaya GN et al. A study of the combined metabolic drug Cockarnit in the treatment of diabetic polyneuropathy. MANAGE PAIN (manage the pain), 2018, 1 (18); 34-40,
- 16. Антонова К.В., Гришина Д.А., Кононова Л.В. Диабетическая нейропатия: современная классификация, оценка неврологической симптоматики и возможности применения антиоксидантной терапии в клинической практике. Medica Mente. Лечим с умом. Неврология, 2017, 3(3): 38-43. Antonova KV, Grishina DA, Kononova LV. Diabetic neuropathy: modern classification, evaluation of neurological symptoms and the possibility of using antioxidant therapy in clinical practice. Medica Mente. Lechim s Umom. Nevrologiya, 2017, 3 (3): 38-43.
- 17. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation on Severity, and Treatments. Diabetes Care, 2010, 33 (10).
- 18. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant a-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med, 2004, 21: 114-21.
- 19. Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. РМЖ, 2017, 9: 625-631./ Rachin AP, Sharov MN, Averchenkova AA, Vygovskaya SN, Nuwahova MB. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment. RMJ, 2017, 9: 625-631