

<https://doi.org/10.21518/ms2025-289>

Клинический случай / Clinical case

Комплексный подход к патогенетически ориентированной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом с диабетической дистальной полинейропатией

Н.В. Ворохобина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ruВ.Л. Баранов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>, bvl60@yandex.ruВ.В. Калугина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>, kaluginavav@gmail.comП.Б. Шорохова², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2048>, poliamina@gmail.comВ.А. Гришаева¹, <https://orcid.org/0009-0000-0907-8638>, valeriagrishaeva1313@gmail.com¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41² Центральная медико-санитарная часть №38 Федерального медико-биологического агентства России; 188540, Россия, Ленинградская обл., Сосновый Бор, ул. Космонавтов, д. 3

Резюме

Сахарный диабет (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой ввиду широкого распространения, наличия тяжелых осложнений, высокой инвалидизации и смертности населения. Одним из самых часто встречающихся хронических осложнений СД является диабетическая дистальная нейропатия (ДДН), основными факторами риска развития которой признаются хроническая гипергликемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, возраст и генетическая предрасположенность больного. Результатом сложного взаимодействия метаболических процессов, иммунной системы и генетической предрасположенности служат выраженные морфологические изменения в виде демиелинизации и утолщения аксонов, уменьшения количества шванновских клеток, а также нарушения строения перехватов Ранвье. Сенсорные и моторные нарушения проявляются снижением всех видов чувствительности, ослаблением сухожильных рефлексов, мышечной гипотрофией. Бессимптомное течение наблюдается у половины больных с ДДН. До сих пор не существует идеальных методов ранней диагностики и терапии ДДН. Дискуссионные вопросы лечения ДДН в основном касаются использования витаминов группы В и препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Некоторые исследования показали эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении больных с ДДН, обусловленную ее противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, а также благоприятным влиянием на углеводный обмен. Витамины группы В длительное время применяются в качестве дополнительной терапии у пациентов с ДДН. Опыт лечения ДДН показывает, что наилучший результат достигается при использовании комбинации альфа-липоевой кислоты и витаминов В₁, В₆, В₁₂, что обусловлено их синергическим действием. В обзорной статье рассматриваются вопросы применения комплексной патогенетически обоснованной терапии ДДН у больных СД.

Ключевые слова: диабетическая дистальная нейропатия, сахарный диабет, альфа-липоевая кислота, витамины группы В, синергическое действие

Для цитирования: Ворохобина НВ, Баранов ВЛ, Калугина ВВ, Шорохова ПБ, Гришаева ВА. Комплексный подход к патогенетически ориентированной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом с диабетической дистальной полинейропатией. *Медицинский совет*. 2025;19(12):92–100. <https://doi.org/10.21518/ms2025-289>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An integrated approach to pathogenetic-oriented pharmacotherapy of patients with diabetes mellitus and diabetic distal polyneuropathy

Natalia V. Vorokhobina¹, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ruVitalii L. Baranov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>, bvl60@yandex.ruValentina V. Kalugina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>, kaluginavav@gmail.comPolina B. Shorokhova², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2048>, poliamina@gmail.comValeriia A. Grishaeva¹, <https://orcid.org/0009-0000-0907-8638>, valeriagrishaeva1313@gmail.com¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia² Central Medical and Sanitary Unit No. 38, Federal Medical-Biological Agency; 3, Kosmonavtov St., Sosnovy Bor, Leningrad Region, 188540, Russia

Abstract

Diabetes mellitus remains a global medical and social problem due to its prevalence, presence of severe complications, and high disability and mortality rates among the population. One of the most common chronic complications of diabetes mellitus is the diabetic distal neuropathy, the main risk factors for the development of which are chronic hyperglycemia, arterial hypertension, obesity, smoking, age, and genetic predisposition of the patient. Diabetic distal neuropathy stems from a complex interaction of metabolic processes, immune system, and genetic predisposition, which result in morphological changes in the form of demyelination and thickening of axons, a decrease in the number of Schwann cells, as well as disruption of the structure of the Ranvier nodes. Sensory and motor disorders are manifested by a decrease in all types of sensitivity, weakening of reflexes. Asymptomatic course is observed in 50% of patients with diabetic distal neuropathy. Ideal methods for early diagnosis and therapy of patients with diabetic distal neuropathy do not exist. Controversial issues of diabetic distal neuropathy treatment mainly concern the use of B vitamins and alpha-lipoic acid preparations. Some studies of the alpha-lipoic acid have determined its anti-inflammatory, antioxidant properties, as well as its possible effect on carbohydrate metabolism in patients with diabetic distal neuropathy. B vitamins have long been used as an additional therapy for patients with diabetic distal neuropathy. Clinical experience in treating patients with diabetic distal neuropathy shows that the best result is achieved by using a combination of alpha-lipoic acid and B₁, B₆, B₁₂ vitamins which is due to their synergistic effect. This review examines the issues of complex pathogenetic therapy of diabetic distal neuropathy in patients with diabetes mellitus.

Keywords: diabetic distal polyneuropathy, diabetes mellitus, alpha-lipoic acid, B vitamins, synergistic action

For citation: Vorokhobina NV, Baranov VL, Kalugina VV, Shorokhova PB, Grishaeva VA. An integrated approach to pathogenetic-oriented pharmacotherapy of patients with diabetes mellitus and diabetic distal polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(12):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-289>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая дистальная нейропатия (ДДН) – одно из самых часто встречающихся хронических осложнений сахарного диабета (СД) [1]. Распространенность ДДН у больных СД составляет около 35–55% и во многом зависит от длительности течения диабета, качества контроля углеводного метаболизма и сопутствующих заболеваний [2]. Однако оценить истинную распространенность ДДН сложно в связи с различными методами диагностики, примененными в эпидемиологических исследованиях. В исследовании В. Храмина и соавт. наличие ДДН среди госпитализированных больных с впервые диагностированным СД 2-го типа выявлено у 31,2% [1]. Значительно более высокая частота ДДН (68,3%) установлена у больных СД 1-го типа с длительностью заболевания более 10 лет [3]. Отмечено увеличение распространенности ДДН у больных старшей возрастной группы [1]. Осложнение выявляется более чем у половины больных со стажем заболевания, превышающим 25 лет [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Современная классификация диабетической нейропатии выделяет типичные (дистальная и автономная нейропатия) и атипичные (моноейропатии и радикулопатии или полирадикулопатии) формы [4].

Клиническая картина ДДН определяется повреждением периферических нервов на фоне хронической гипергликемии. Типичная позитивная неврологическая симптоматика ДДН включает нейропатический болевой синдром (26% больных с ДДН), нарушение чувствительности в виде парестезий и дизестезий. Собственно, нейропатическая боль представляет собой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы,

и может характеризоваться пациентами как жгучая, режущая, простреливающая, может быть спонтанной или провоцироваться внешними факторами [4, 5]. При этом до половины больных с ДДН вообще не предъявляют жалоб, указывающих на поражение нервной системы [5].

К негативной неврологической симптоматике относят снижение или потерю вибрационной, температурной, болевой, тактильной и проприоцептивной чувствительности, ослабление или потерю сухожильных рефлексов в конечностях, мышечную гипотрофию, что может приводить к нарушению координации движений [4].

Для постановки диагноза ДДН необходимы тщательный сбор анамнеза, выявление характерных для осложнения особенностей, а также исключение других заболеваний, приводящих к поражению нервной ткани [4, 5].

ДДН приводит к необратимым морфологическим изменениям, включающим демиелинизацию и утолщение аксонов, уменьшение количества шванновских клеток, а также нарушение строения перехватов Ранвье [4, 5].

Патогенез ДДН обусловлен взаимодействием метаболических и сосудистых нарушений. Основной причиной ДДН признана гипергликемия, приводящая к активации альтернативных (гексозаминового и полиолового) путей окисления глюкозы, протеинкиназы C и увеличению оксидативного стресса. Повышение уровня глюкозы крови и дислипидемия увеличивают митохондриальную активность [5]. Митохондриальная дисфункция с избыточной продукцией реактивных форм кислорода и карбониллов (прекурсоров конечных продуктов гликирования) индуцирует ядерную поли(АДФ-рибоза)-полимеразу 1, регулируемую экспрессию медиаторов воспаления, апоптоза и некроза клеток [6–8]. Накопление конечных продуктов гликирования приводит к нарушению кровоснабжения периферических нервов, затрудняет аксональный транспорт, способствуя локальной демиелинизации. Уменьшение количества митохондрий вдоль аксонов нейронов

приводит к дегенерации, и в первую очередь это касается наиболее отдаленных от тела нейронов аксонов, расположенных в стопе. В физиологических условиях инсулин способствует высвобождению нейротрофических и нейропротективных факторов, обеспечивающих выживание нейронов. У больных СД 1-го типа инсулиновая недостаточность в связи с развивающейся дисфункцией Na^+/K^+ -АТФазы приводит к отеку аксонов, дисфункции и апоптозу нейронов. Инсулинорезистентность, наблюдающаяся у больных СД 2-го типа, способствует митохондриальной дисфункции и гибели нервных клеток [6, 8].

Усиление процессов гликолиза с избыточным синтезом N-ацетилглюкозамина и соединение последнего с серином и треонином приводят к патологической экспрессии генов, кодирующих трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и ингибитор активатора плазминогена-1. Показана связь повышения уровней интерлейкина-6, интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) со снижением нервной проводимости и появлением нейропатической боли у больных СД [9].

На животных моделях СД показано, что повышение уровня реактивных форм кислорода приводит к микрососудистой патологии, нарушениям эндоневрального кровоснабжения, гипоксии, снижению нервной проводимости, поражению тонких нервных волокон и аксональной атрофии [8].

Интересны опубликованные данные о генетической предрасположенности к развитию ДДН. Проведенный в 2019 г. метаанализ показал связь полиморфизмов генов, кодирующих ангиотензинпревращающий фермент (ACEI/D), метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR 1298C/T), малые гуанозинтрифосфатазы 1-го типа (ГТФазы 1-го типа, GPx-1 rs1050450), с более высокой распространенностью ДДН у больных СД [10].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Традиционно с целью лечения ДДН при СД используют немедикаментозные (диета и дозированные физические нагрузки) и медикаментозные методы терапии, прежде всего включающие сахароснижающие препараты, позволяющие обеспечить адекватный гликемический контроль [4]. Наличие нейропатической боли диктует необходимость назначения пациентам с ДДН противосудорожных препаратов (прегабалин, габапентин) и антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин). С целью патогенетической терапии в клинической практике широко используются препараты альфа-липоевой кислоты (α -ЛК) и витамины группы В [4, 5].

α -ЛК, также известная как тиоктовая кислота, синтезируется в митохондриях растений и животных [11]. Вещество оказывает антиоксидантный эффект благодаря способности снижать уровень свободных радикалов, хелатировать ионы металлов и повышать внутриклеточное содержание глутатиона [12]. Кроме антиоксидантного действия, в ходе ряда клинических исследований (КИ) отмечено снижение маркеров воспаления, улучшение липидного профиля и уменьшение массы тела [12–16].

Положительное воздействие α -ЛК на микроциркуляцию у больных СД, улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, связанной с регуляцией выработки оксида азота, дает возможность применять препарат в качестве патогенетической терапии ДДН, при этом клиническое применение α -ЛК для лечения нейропатии началось в 50-е гг. прошлого столетия [17–19]. В проведенных клинических исследованиях (КИ) результаты оценки по шкалам TSS (Total Symptoms Score) и NIS (Neuropathy Impairment Score) достоверно демонстрируют снижение выраженности симптомов ДДН на фоне приема препаратов α -ЛК: болевого синдрома в ночное время, парестезий, риска развития атрофии мышц и нарушения походки [3, 18, 20].

Необходимо отметить, что выраженность эффектов при применении препаратов α -ЛК у пациентов с ДДН зависит от режима дозирования, способа доставки препарата и длительности его приема. Так, в исследовании ALADIN I (1995 г.) показано, что парентеральное введение α -ЛК в дозе 600 или 1 200 мг/сут приводило к снижению выраженности проявлений ДДН [21]. КИ SYDNEY (2003 г.) продемонстрировало уменьшение клинических проявлений ДДН и улучшение нервной проводимости на фоне парентерального введения 600 мг α -ЛК на протяжении 3 нед. терапии [22]. Результаты исследования SYDNEY 2 (2006 г.) подтвердили не меньшую эффективность перорального приема α -ЛК в дозе 600 мг/сут на протяжении 5 нед. по сравнению с 1 200 мг и 1 800 мг у больных с ДДН [23]. В работе ORPIL (1999 г.) отмечено уменьшение общих симптомов нейропатии и снижение выраженности неврологических расстройств на фоне назначения таблетированного препарата α -ЛК в дозе 1 800 мг/сут на протяжении 3 нед. [24].

В исследовании ALADIN III (1999 г.) впервые была определена эффективность ступенчатой терапии α -ЛК – парентеральное введение препарата в течение 3 нед. с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 1 800 мг/сут. В результате использования данной схемы у пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита [25].

В 2004 г. опубликованы результаты метаанализа 4 крупных рандомизированных КИ (РКИ) (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II), включивших 1 258 больных с ДДН. По результатам анализа назначение препарата α -ЛК в дозе 600 мг/сут парентерально в течение 3 нед. приводит к снижению выраженности неврологических симптомов [26].

Очень важным является вопрос, способна ли α -ЛК замедлить или остановить прогрессирование ДДН при длительном применении. В ходе РКИ NATHAN I (2011 г.) была подтверждена эффективность и безопасность длительного приема α -ЛК (4 года): отмечено достоверное различие между группой, получавшей α -ЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости распространения возбуждения по нервным волокнам [27]. Таким образом, α -ЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДДН.

В последние годы интерес к препаратам α -ЛК по-прежнему не снижается. Опубликованы результаты систематического обзора, показавшего, что парентеральное введение α -ЛК не приводит к достоверному уменьшению интенсивности нейропатической боли у больных с ДДН, но значительно снижает выраженность других клинических проявлений полинейропатии [28]. В 2023 г. метаанализ 10 РКИ применения таблетированной формы α -ЛК продемонстрировал достоверное улучшение сенсорной чувствительности и в то же время не показал достоверных данных о влиянии на вибрационную чувствительность и нервную проводимость у больных с ДДН [29]. Важным является и тот факт, что во всех исследованиях был отмечен благоприятный профиль безопасности α -ЛК [21–29]. Таким образом, результаты многочисленных исследований позволяют рассматривать α -ЛК в качестве эффективного и безопасного средства в терапии ДДН, а также диктуют необходимость продолжения дальнейшего исследования молекулы, в том числе в составе комбинированной терапии. Основываясь на результатах проведенных КИ, можно заключить, что ступенчатая схема терапии, включающая курс внутривенных инфузий α -ЛК с последующим длительным (не менее 3 мес.) пероральным приемом препарата способствует улучшению течения ДДН и является оптимальной.

В настоящее время препарат α -ЛК Октолипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА») представлен на рынке в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 мг в 1 ампуле)¹, капсул (300 мг)² и таблетированной формы (600 мг)³. Широкая линейка форм выпуска препарата позволяет провести полный курс лечения в виде ступенчатой терапии, воздействуя на патогенетические звенья заболевания, и обеспечить эффективность лечения ДДН. Препарат Октолипен® безопасен для широкого круга пациентов, в том числе имеющих дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, поскольку в его составе отсутствует лактоза⁴.

В ходе ряда КИ среди пациентов с СД была выявлена высокая распространенность дефицита витаминов группы В [30, 31]. Установлено, что дефицит тиамин (B_1) и цианокобаламина (B_{12}) может приводить к поражению нервных волокон [32, 33]. Витамины группы В являются важными кофакторами для множества метаболических клеточных процессов, в связи с чем длительное время используются в качестве вспомогательной терапии ДДН. К основным витаминам, участвующим в функционировании нервной системы, относятся B_1 , B_6 и B_{12} .

Особое внимание уделяется жирорастворимой форме витамина B_1 – бенфотиамину. Некоторые авторы указывают

на снижение выраженности болевого синдрома, проявлений нейропатии и улучшение нервной проводимости у больных СД на фоне монотерапии бенфотиамин [34, 35].

В то же время назначение комбинации витаминов B_6 и B_{12} больным ($n = 1\,149$) с заболеваниями периферической нервной системы с выраженным болевым синдромом, по данным S. Karaganis и X.-J. Song, приводило к снижению интенсивности боли у 69% пациентов с ДДН [36].

Известно, что все больные СД относятся к группе высокого риска по развитию дефицита витамина B_{12} , который также может привести к ухудшению течения поздних неврологических осложнений СД (периферической, автономной, в том числе кардиоваскулярной, нейропатии) [37–39]. У больных СД 1-го типа возникновение дефицита кобаламина связано с часто встречающимися аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У пациентов с СД 2-го типа причинами дефицита B_{12} могут быть нарушение всасывания, вызванное длительным приемом метформина, диетические ограничения, антибактериальная терапия, а также последствия бариатрических операций [38, 39]. Работы по применению цианокобаламина у больных с ДДН показали улучшение нервной проводимости, а также снижение выраженности нейропатической симптоматики [40–42].

Необходимо отметить роль синергизма тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в поддержании функционирования нервной ткани. Так, тиамин и цианокобаламин задействованы в клеточном энергетическом метаболизме, а пиридоксин и цианокобаламин необходимы для синтеза нейротрансмиттеров и поддержания целостности миелина [43, 44]. Опубликованы результаты исследований эффективности комбинированных препаратов B_1 , B_6 , B_{12} у больных с ДДН. В группе комбинированного лечения по сравнению с группой, получающей монотерапию каким-либо из витаминов, наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома и повышение вибрационной чувствительности [45, 46]. Результатом нескольких крупных КИ является вывод о том, что прием препаратов витаминов группы В позволяет замедлить прогрессирование нейродегенеративных изменений у больных СД [47–49]. Кроме того, исследователями подчеркнута безопасность применения данной комбинации витаминов, что делает ее важным дополнительным методом лечения пациентов с ДДН [36]. Несмотря на большое количество опубликованных работ, в настоящее время отсутствует единая методологическая база проведенных КИ. Это не позволяет сделать однозначный вывод о замедлении прогрессирования ДДН у больных СД на фоне приема препаратов витаминов группы В. Вместе с тем комплексное применение препаратов α -ЛК и витаминов группы В (Комбилипен®) дает обнадеживающие результаты для прогноза эффективности лечения ДДН [50].

Лекарственный препарат Комбилипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА») является комбинированным. В его состав входят витамины группы В (пиридоксин, бенфотиамин и цианокобаламин). Препарат имеет 2 формы выпуска: в виде раствора для инъекций (Комбилипен®)

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bed12284-36ae-491a-acf1-e5e647965fad.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (капсулы). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3dccc46db-a8fb-4b9d-9cfa-0c719e78e587.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2aa1716b-3289-4439-9047-5f53db81ad5b.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (капсулы). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3dccc46db-a8fb-4b9d-9cfa-0c719e78e587; инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Октолипен® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2aa1716b-3289-4439-9047-5f53db81ad5b.

и таблетированной формы (Комбилипен® табс). Для лечения больных с ДДН с целью достижения максимального терапевтического эффекта рекомендуется применять ступенчатую схему терапии: старт с инъекционной формы препарата с последующим переходом на таблетированную форму⁵.

В одной ампуле препарата Комбилипен® содержится 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1 000 мкг цианокобаламина, а также 20 мг лидокаина гидрохлорида, обеспечивающего безболезненность инъекции. Препарат рекомендовано вводить внутримышечно по 2 мл/сут в течение до 10 дней, а в дальнейшем по рекомендации врача возможен переход на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) либо на пероральную форму препарата⁶.

В состав пероральной формы комплексного препарата витаминов группы В Комбилипен® табс входят бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг и цианокобаламин 2 мкг⁷.

Бенфотиамин включен в состав препарата не случайно. Сравнительное исследование применения бенфотиамин в качестве монотерапии и в комбинации с другими витаминами группы В показало его эффективность при лечении пациентов с ДДН [49]. В работе, проведенной российской группой исследователей, показано снижение позитивной неврологической симптоматики по шкале TSS и негативной симптоматики по шкале NIS-LL (Neuropathy Impact Scale Lower Limb), уменьшение выраженности симптомов нейропатии по опроснику Мак-Гилла, а также тенденции к росту амплитуды М-ответа с уменьшением резидуальной латентности и возрастанием скорости распространения возбуждения при проведении стимуляционной электронейромиографии у больных СД 2-го типа с ДДН под влиянием сахароснижающей терапии с включением препаратов α -ЛК в дозе 600 мг для парентерального введения и жирорастворимых форм витаминов группы В по сравнению с группой больных, принимавших только сахароснижающую терапию [50]. Румынские исследователи также подтвердили эффективность применения бенфотиамин в комбинации с α -ЛК для лечения ДДН [51]. Опубликованы данные КИ, в которых подтверждена большая эффективность комбинации α -ЛК и комплекса витаминов В₁, В₆, В₁₂ по сравнению с монотерапией α -ЛК в снижении выраженности неврологической симптоматики при лечении больных с ДДН [52]. Доклинические исследования эффективности комбинированной терапии α -ЛК и витаминов В₁, В₆, В₁₂ при ДДН показали лучшие результаты по предотвращению развития аксональной дегенерации, чем монотерапия α -ЛК или препаратами витаминов группы В [53].

Продемонстрированное авторами снижение выраженности нейропатической боли, улучшение нервной

проводимости на фоне терапии бенфотиамином, В₆, В₁₂, а также повышение сенсорной чувствительности при применении α -ЛК служат основанием для широкого применения комбинированного лечения у пациентов с ДДН [34–36, 40–42].

Рекомендуемой схемой терапии безболевого формы ДДН является курсовое применение (1–2 раза в год) пероральной формы препарата Октолипен® 600 мг/сут в течение не менее 3 мес. в комбинации с парентеральным введением препарата Комбилипен® 2 мл/сут в течение 10 дней с последующим переходом на таблетки Комбилипен® табс 3 раза в день в течение месяца.

Пациентам с болевой формой ДДН рекомендуется назначение парентеральной формы препарата Октолипен® 600 мг/сут в течение 2–3 нед. с переходом на таблетированную форму препарата в дозировке 600 мг/сут в течение не менее 3 мес., а также внутримышечное введение препарата Комбилипен® 2 мл в течение 10 дней с последующим приемом Комбилипен® табс 1–3 раза в день в течение месяца.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что патогенетически ориентированная сочетанная фармакотерапия препаратом α -ЛК Октолипен® и комбинированным витаминным комплексом Комбилипен® позитивно отражается на результатах лечения ДДН у больных СД и, наряду с традиционно применяемыми направлениями (сахароснижающие средства, антиконвульсанты, антидепрессанты), целесообразна к применению у данной категории больных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Целесообразность применения подобного подхода иллюстрируется следующим клиническим примером.

Пациент К., 67 лет, обратился с жалобами на повышенную утомляемость, сухость во рту, снижение чувствительности и зябкость стоп, ощущение жжения и покалывания в стопах, усиливающиеся в ночное время, судороги в икроножных мышцах. Кроме того, за последние 6 мес. пациент отмечал затруднения при ходьбе и подъеме по лестнице из-за нарастающей слабости в нижних конечностях.

Из анамнеза жизни известно, что пациент не работает, пенсионер. Образование высшее техническое (инженер). Алкоголем не злоупотребляет, курит (индекс курения 18,3). Семейный анамнез отягощен по отцовской линии по сахарному диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям.

Анамнез заболевания: СД 2-го типа диагностирован 16 лет назад, когда впервые при диспансерном обследовании выявлена гипергликемия натощак (8,7 ммоль/л). Была назначена стартовая терапия метформином. У эндокринолога наблюдается нерегулярно, диеты строго не придерживается, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) регулярно не контролирует. При самоконтроле гликемии по глюкометру средний уровень глюкозы крови натощак составляет 9–10 ммоль/л, постпрандиально – 13–16 ммоль/л. В связи с сохраняющейся гипергликемией 9 лет назад самостоятельно увеличил дозу метформина до 2 550 мг в сутки (по 850 мг 3 раза в день после основных приемов пищи).

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен® табс. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9ffd8af1-d610-4bd6-8b4b-0df3e3e3a13b; инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3838316-9ddf-47da-918b-2301d80cc6f7.

⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b3838316-9ddf-47da-918b-2301d80cc6f7.

⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбилипен® табс. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9ffd8af1-d610-4bd6-8b4b-0df3e3e3a13b.

Страдает артериальной гипертензией более 10 лет, получает антигипертензивную терапию (периндоприл 5 мг утром, бисопролол 5 мг утром, амлодипин 10 мг вечером), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 75 мг вечером). Артериальное давление (АД) адаптировано на уровне 130/90 мм рт. ст.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. Индекс массы тела 33,6 кг/м², рост 176 см, вес 104 кг. На фоне приема антигипертензивных препаратов АД 135/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 72 в минуту. Границы сердца расширены влево. Пульсация на периферических артериях стоп сохранена. Кожа стоп сухая, теплая, отмечается утолщение, шелушение, трещины кожи подошв. Иных патологических изменений в соматическом статусе не выявлено.

Неврологический статус: сознание ясное. Контактен, адекватен, ориентирован во времени, месте нахождения, собственной личности. Отмечаются рефлексы орального автоматизма (Маринеску – Радовичи). Черепные нервы без патологии. Объем движений в руках и ногах не ограничен, тонус мышц не изменен. Мышечная сила верхних конечностей не изменена – 5 баллов, нижних конечностей – умеренно снижена (4 балла). Сухожильные рефлексы верхних конечностей снижены, коленные рефлексы снижены, ахилловы рефлексы отсутствуют. Отмечается уменьшение поверхностной чувствительности (болевой и температурной) с уровня середины голени, снижение вибрационной чувствительности в первых пальцах стоп до 5 баллов (по градуированному камертону 128 Гц). При оценке проявлений ДДН согласно шкале NDS (Neuropathy Disability Score, оценка выраженности неврологического дефицита) – 9 баллов, по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score, шкала нейропатического симптоматического счета) – 6 баллов, по шкале NTSS-9 (Neuropathy Total Symptom Score-9, шкала общей оценки симптомов нейропатии) – 15,3 балла.

При офтальмологическом обследовании выявлена неproлиферативная ретинопатия, легкий отек макулы. Геморрагии отсутствуют.

Клинический анализ крови: без патологических изменений. Общий анализ мочи: глюкозурия 10 ммоль/л, белок, кетоновые тела отсутствуют. По данным биохимического анализа крови уровень глюкозы крови натощак составил 9,2 ммоль/л, HbA1c – 8,9%. Обращает на себя внимание повышение уровня общего холестерина (7,8 ммоль/л), уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (4,41 ммоль/л при целевых значениях менее 1,8 ммоль/л). Функции печени и почек не нарушены. Выявлено снижение уровня витамина B₁₂ – показатель составил 194 пг/мл (при референсном диапазоне 197–771 пг/мл). Нарушений функции щитовидной железы не обнаружено.

Проводилась электронейромиография (ЭНМГ) с использованием прибора «Нейрон-Спектр 4 ВПМ». Исследовалось моторное и сенсорное проведение по малоберцовому и большеберцовому нервам по стандартной

методике. Результаты исследования свидетельствовали о снижении сенсорного проведения малоберцового и большеберцового нервов на 80% по демиелинизирующему типу, снижении моторного проведения малоберцовых нервов по аксонально-демиелинизирующему типу на 30% с обеих сторон при относительном снижении проведения правой поверхностной порции на 50%, снижении моторного проведения большеберцовых нервов на 60% по демиелинизирующему типу.

На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительных методов обследования диагностирована диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей. Проводилась коррекция антидиабетической терапии (доза метформина снижена до 1 500 мг/сут, к терапии добавлены ситаглиптин 100 мг утром и дапаглифлозин 10 мг днем), инициирована гиполипидемическая терапия (аторвастатин 20 мг вечером), проведены беседы о необходимости соблюдения диеты, отказа от курения, модификации образа жизни, пациент обучен уходу за кожей стоп.

В связи с наличием ДДН, а также выявленным дефицитом витамина B₁₂, вероятнее всего, обусловленным длительным приемом высоких доз метформина, пациенту назначена комбинированная терапия препаратом α-ЛК Октолипен® в виде раствора для инфузий 600 мг/сут в сочетании с внутримышечным введением 2 мл/сут в течение 10 дней. На фоне парентерального введения препаратов через 10 дней терапии больной отметил улучшение самочувствия: практически исчезли парестезии и судороги в нижних конечностях в ночное время, нормализовался сон, повысилась двигательная активность. Однако сохранялось ощущение онемения в стопах, в связи с чем были даны рекомендации продолжить терапию пероральной формой препарата Октолипен® 600 мг/сут утром натощак в течение 3 мес. в комбинации с приемом Комбилипен® табс по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца.

При контрольном обследовании через 12 нед. пациент отмечал повышение физической выносливости, жжение и покалывания в стопах не беспокоили, сократилась зона чувствительных нарушений. По данным оценки неврологического статуса было выявлено уменьшение проявлений полинейропатии: улучшение болевой и вибрационной чувствительности. Установлено значимое снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NDS с 9 до 6 баллов, при анализе показателей шкалы NSS также отмечалось уменьшение общей суммы баллов с 6 до 4. Выявлено снижение показателей шкалы NTSS-9 с 15,3 до 9,7 баллов. На фоне терапии уровень витамина B₁₂ вернулся в пределы референсного диапазона и составил 334 пг/мл. Выявлено улучшение электрофизиологических показателей после окончания курса лечения. Эффект комбинированной терапии проявлялся увеличением скорости проведения и приростом амплитудных значений моторных и сенсорных ответов: скорость проведения по чувствительным нервам увеличилась на 7,42 м/с, прирост амплитуды по чувствительным нервам – на 1,53 мВ; скорость проведения по двигательным нервам увеличилась на 3,53 м/с, амплитуда – на 0,93 мВ по окончании курса лечения.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость проведения у пациентов с СД адекватной сахароснижающей терапии в сочетании с диетой и строгим гликемическим контролем, обязательного подключения патогенетически ориентированной терапии, что приводит к оптимально возможным результатам снижения проявлений полинейропатии и обеспечивает предотвращение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

Количество пациентов с ДДН неуклонно растет пропорционально увеличению числа больных СД. Оставаясь одним из самых частых осложнений диабета, ДДН значительно снижает качество жизни больных, приводит к серьезным последствиям в виде выраженной неврологической симптоматики, утрате трудоспособности, в ряде

случаев – к ампутациям и даже летальным исходам. При этом вопросы, касающиеся диагностики и лечения этого грозного осложнения, остаются не до конца решенными. Считаем, что лечение пациентов с СД и ДДН должно быть в первую очередь ориентировано на устранение гипергликемии и тщательный контроль показателей углеводного обмена, устранение модифицируемых факторов риска и изменение образа жизни больных. Наличие нейропатической боли требует назначения противосудорожных средств и антидепрессантов. Вместе с тем анализ литературных данных и собственный опыт указывают на необходимость комплексного подхода к фармакотерапии пациентов с СД и ДДН, в состав которой целесообразно включать препараты α -ЛК в сочетании с комплексом витаминов группы В.



Поступила / Received 21.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2025
Принята в печать / Accepted 08.07.2025

Список литературы / References

- Храмылин В, Демидова И, Игнатова О, Зеновка М. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. *Врач*. 2009;(5):40–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/klsaaz>.
Khramilin V, Demidova I, Ignatova O, Zenovko M. Prevalence of diabetic polyneuropathy in new-onset type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2009;(5):40–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/klsaaz>.
- Трухан ДИ, Друк ИВ. Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):269–275. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.4.202756>.
Trukhan DI, Druk IV. Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):269–275. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.4.202756>.
- Строков ИА, Мельниченко ГА, Альбекова ЖС, Зилов АВ, Ахмеджанова ЛТ. Распространенность и факторы риска развития диабетической полинейропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;(1):25–32. Режим доступа: <https://nmb.abvpress.ru/jour/article/view/71>.
Strokov IA, Melnichenko GA, Albekova ZhS, Zilov AV, Akhmedzhanova LT. The prevalence and risk factors of diabetic polyneuropathy in inpatients with type 1 diabetes. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2012;(1):25–32. (In Russ.) Available at: <https://nmb.abvpress.ru/jour/article/view/71>.
- Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, Deerochanawong C. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2022;12(4):464–475. <https://doi.org/10.1111/jdi.13401>.
- Sementina A, Cierzniaowski M, Rogalska J, Piechowiak I, Spichalski M, Araszkiwicz A. A novel approach to alpha-lipoic acid therapy in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *J Med Sci*. 2022;91(3):e714. <https://doi.org/10.20883/medicale714>.
- Fleming T, Nawroth PP. Reactive metabolites as a cause of late diabetic complications. *Biochem Soc Trans*. 2014;42(2):439–442. <https://doi.org/10.1042/BST20130265>.
- Kim KM, Kim YS, Jung DH, Lee J, Kim JS. Increased glyoxalase I levels inhibit accumulation of oxidative stress and an advanced glycation end product in mouse mesangial cells cultured in high glucose. *Exp Cell Res*. 2012;318(2):152–159. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.10.013>.
- Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev*. 2019;40(1):153–192. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00107>.
- Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):29. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0727-5>.
- Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(10):1996–2013. <https://doi.org/10.1002/acn3.50892>.
- Capece U, Moffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*. 2021;15(1):18. <https://doi.org/10.3390/nu15010018>.
- Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, Khorshidi M, Djafarian K. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition*. 2019;59:121–130. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.004>.
- Haghighatdoost F, Hariri M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;849:115–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.065>.
- Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Mobini M, Lankarani KB, Moosazadeh M et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab*. 2018;15:39. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0274-y>.
- Okanović A, Prnjavorac B, Jusufović E, Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med Glas*. 2015;12(2):122–127. <https://doi.org/10.17392/798-15>.
- Ebada MA, Fayed N, Fayed L, Alkanj S, Abdelkarim A, Farwati H et al. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(4):2144–2156. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100842>.
- Ziegler D, Gries FA. α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(Suppl. 2):S62–S66. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.s62>.
- Superti F, Russo R. Alpha-Lipoic Acid: Biological Mechanisms and Health Benefits. *Antioxidants*. 2024;13(10):1228. <https://doi.org/10.3390/antiox13101228>.
- Строков ИА, Фокина АС, Головачева ВА. Альфа-липовая кислота в лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(1 спецвыпуск):50–54. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alfalipovayaya_kislota_v_lechenii_diabeticheskoy_polineyropatii.html.
Strokov IA, Fokina AS, Golovacheva VA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;(1 Suppl.):50–54. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/alfalipovayaya_kislota_v_lechenii_diabeticheskoy_polineyropatii.html.
- Nguyen N, Takemoto JK. A Case for Alpha-Lipoic Acid as an Alternative Treatment for Diabetic Polyneuropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1s):177s–191s. <https://doi.org/10.18433/jpps50100>.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–1433. <https://doi.org/10.1007/BF00400603>.
- Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770–776. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365–2370. <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>.
- Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-

- lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16(12):1040–1043. <https://doi.org/10.1046/j.14645491.1999.00190.x>.
25. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabet Care*. 1999;22(8):1296–1301. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1296>.
 26. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>.
 27. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054–2060. <https://doi.org/10.2337/dc11-0503>.
 28. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(6):e25750. <https://doi.org/10.7759/cureus.25750>.
 29. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(16):3634. <https://doi.org/10.3390/nu15163634>.
 30. Tavares Bello TC, Capitão RM, Sequeira Duarte J, Azinheira J, Vasconcelos C. Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Port*. 2017;30(10):719–726. <https://doi.org/10.20344/amp.8860>.
 31. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):528–534. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090044>.
 32. Kriš J. Neuropathology of thiamine deficiency disorders. *Metab Brain Dis*. 1996;11(1):9–17. <https://doi.org/10.1007/BF02080928>.
 33. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol*. 2009;88(3):203–220. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.004>.
 34. Cvijanović M, Simić S, Kopitović A, Raičević R. Neurophysiological evaluation of short-term outcome of pharmacological treatment of diabetic neuropathy. *Vojnosanit Pregl*. 2017;74(8):723–727. <https://doi.org/10.2298/VSP151209261C>.
 35. Stürban A, Pop A, Tschöep D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(10):1204–1208. <https://doi.org/10.1111/dme.12240>.
 36. Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(5):1199–1212. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13375>.
 37. Khattab R, Albannawi M, Alhajmohammed D, Alkubaish Z, Althani R, Altheeb L et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(4):e180422203716. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220418080959>.
 38. Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG et al. Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20171305. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1305>.
 39. Mrozkiewicz-Rakowska B, Chylińska A, Sierńko D, Czupryniak L. Vitamin B12 in diabetes – a new treatment paradigm? *Clin Diabetol*. 2020;9(6):489–496. <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0060>.
 40. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician*. 2019;22(1):E45–E52. <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.22.E45>.
 41. Li S, Chen X, Li Q, Du J, Liu Z, Peng Y et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2016;7(5):777–785. <https://doi.org/10.1111/jdi.12493>.
 42. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(1):5–13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>.
 43. Cuyubamba O, Braga CP, Swift D, Stickney JT, Viel C. The Combination of Neurotropic Vitamins B1, B6, and B12 Enhances Neural Cell Maturation and Connectivity Superior to Single B Vitamins. *Cells*. 2025;14(7):477. <https://doi.org/10.3390/cells14070477>.
 44. Simeonov S, Pavlova M, Mitkov M, Mincheva L, Troev D. Therapeutic efficacy of “Milgamma” in patients with painful diabetic neuropathy. *Folia Med*. 1997;39(4):5–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9575643/>.
 45. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, Ory I, Porochnavac M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(3):220–224. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300405>.
 46. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J*. 1997;74(12):803–808. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9557427/>.
 47. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(4):311–316. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211460>.
 48. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, Daoud Y, DeSouza C, Ovalle F et al. Metax in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med*. 2013;126(2):141–149. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.022>.
 49. Дубинина ИИ, Берстнева СВ, Баранов ВВ, Азимкова ЛВ. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):315–321. <https://doi.org/10.14341/DM7637>.
 50. Dubinina II, Berstneva SV, Baranov VV, Azimkova LV. Efficacy of combined therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):315–321. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7637>.
 51. Popa AR, Bungau S, Vesa CM, Bondar AC, Pantis C, Maghiar O et al. Evaluating the Efficacy of the Treatment with Benfotiamine and Alpha-lipoic Acid in Distal Symmetric Painful Diabetic Polyneuropathy. *Rev Chim*. 2019;70(9):3108–3114. <https://doi.org/10.37358/RC.19.9.7498>.
 52. Rotaru A, Albu CV, Tudorascu DR, Catalin B, Gheonea M, Udristoiu I, Iancu M. Thioctic Acid and Vitamin B Complex Improves Clinical Signs in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Rev Chim*. 2019;70(10):3614–3617. <https://doi.org/10.37358/RC.19.10.7607>.
 53. Rotaru A, Târtea GC, Iancu M. The Neuroprotective Role of Alpha Thioctic Acid and Vitamin B Complex in Diabetic Neuropathy – an Experimental Study. *Curr Health Sci J*. 2020;46(2):150–155. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.46.02.08>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Ворохобина

Написание текста – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Сбор и обработка материала – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Обзор литературы – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Анализ материала – В.Л. Баранов, В.В. Калугина, П.Б. Шорохова, В.А. Гришаева

Редактирование – Н.В. Ворохобина, В.Л. Баранов, В.В. Калугина

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Ворохобина

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Vorokhobina

Text development – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeriia A. Grishaeva

Collection and processing of material – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeriia A. Grishaeva

Literature review – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeriia A. Grishaeva

Material analysis – Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina, Polina B. Shorokhova, Valeriia A. Grishaeva

Editing – Natalia V. Vorokhobina, Vitalii L. Baranov, Valentina V. Kalugina

Approval of the final version of the article – Natalia V. Vorokhobina

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; natvorokh@mail.ru

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; bvl60@yandex.ru

Калугина Валентина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; kaluginavav@gmail.com

Шорохова Полина Борисовна, к.м.н., врач-эндокринолог, Центральная медико-санитарная часть №38 Федерального медико-биологического агентства России; 188540, Россия, Ленинградская обл., Сосновый Бор, ул. Космонавтов, д. 3; poliamina@gmail.com

Гришаева Валерия Андреевна, аспирант кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; valeriagrishaeva1313@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; natvorokh@mail.ru

Vitalii L. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; bvl60@yandex.ru

Valentina V. Kalugina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; kaluginavav@gmail.com

Polina B. Shorokhova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Central Medical and Sanitary Unit No. 38, Federal Medical-Biological Agency; 3, Kosmonavtov St., Sosnovy Bor, Leningrad Region, 188540, Russia; poliamina@gmail.com

Valeriia A. Grishaeva, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; valeriagrishaeva1313@gmail.com