



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-728>
УДК 616.833:616.378-008.64]-085

Эффективность различных подходов в лечении периферических нейропатий у лиц с сахарным диабетом 2-го типа

А.В. Стефаненко¹, А.Э. Багрий¹, А.О. Орехова², В.А. Ефременко¹,
Е.С. Михайличенко¹, Е.В. Супрун², С.А. Реброва², Е.Р. Стефаненко¹

¹ Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького (ДонГМУ им. М. Горького),
283003, Российская Федерация, Донецк, пр-т Ильича, 16

² Центральная клиническая больница с поликлиникой (ЦКБП),
283048, Российская Федерация, Донецк, ул. Университетская, 60

Аннотация

Введение. Оптимальная терапевтическая тактика диабетической периферической нейропатии (ДПН) позволяет уменьшить риск осложнений и улучшить качество жизни больных сахарным диабетом (СД).

Цель исследования: оценка эффективности различных подходов к лечению ДПН.

Материал и методы. Обследованы 67 больных (36 мужчин и 31 женщина, средний возраст – $59,4 \pm 9,7$ года), длительность СД – не менее 7 лет. Пациентам проводили общеклинические исследования, неврологический осмотр с оценкой болевой, тактильной и вибрационной чувствительности. Всем пациентам выполнили ультразвуковое исследование (УЗИ) малоберцового нерва, оценивали структуру и площадь поперечного сечения (ППС) (за норму брали ≤ 11 мм²). Пациенты с компрессией малоберцового нерва получили миниинвазивное лечение путем перинеурального введения 20 мг метилпреднизолона под контролем УЗИ.

Результаты. Клиника ДПН была выявлена в 33 (49,3%) случаях. Изменения при УЗИ малоберцового нерва встречались у 62 (92,5%) пациентов. Часть пациентов с эхографическими изменениями малоберцового нерва и бессимптомным течением ДПН (29 человек) получали α -липоевую кислоту и бенфотиамин: ППС малоберцового нерва до лечения – $13,2 \pm 2,4$ мм², через 6 мес. – $10,4 \pm 1,6$ мм²; доля лиц с ППС малоберцового нерва ≥ 12 мм² до лечения – 82,7%, спустя 6 мес. – 27,6% (все $p < 0,05$). Другая часть пациентов с симптомами ДПН, но без компрессии малоберцового нерва (19 человек) получали дополнительные препараты и методики лечения: средняя интенсивность боли до лечения составляла $4,93 \pm 1,07$, через 6 мес. – $2,47 \pm 0,61$; ППС малоберцового нерва до лечения – $17,3 \pm 3,8$ мм², спустя 6 мес. – $13,2 \pm 2,2$ (все $p < 0,017$). Третьей группе пациентов с компрессией малоберцового нерва (14 человек) выполнили миниинвазивное лечение под контролем УЗИ. В первые 24–48 ч после манипуляции во всех случаях было умеренное усиление локальных проявлений компрессии. Затем интенсивность боли снижалась ($5,74 \pm 1,19$ балла – до манипуляции, $3,18 \pm 0,97$ – через 6 мес., $p < 0,0125$), уменьшилась ППС (с $22,4 \pm 4,3$ мм² до манипуляции до $15,3 \pm 3,6$ мм² через 6 мес., $p < 0,0125$), улучшились эхографические характеристики.

Выводы. УЗИ нервов может быть методом ранней диагностики ДПН и инструментом для выбора лечебной тактики. Патогенетическая фармакотерапия в отдельности или комплексе с другими средствами ассоциировалась с благоприятной клинической и ультразвуковой динамикой. Использование миниинвазивного лечения при синдроме сдавления характеризовалось положительным действием на симптомы компрессии и ультразвуковые характеристики нерва.

Ключевые слова:	сахарный диабет; диабетическая периферическая нейропатия; ультразвуковое исследование; миниинвазивное лечение; синдром компрессии малоберцового нерва.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Ресурсное обеспечение:	10G Diabetic Monofilament Tester (Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., Китай); камертон по Ридель–Сейферу, частота 64–128 Гц, KaWe, Германия; аппараты ультразвуковой диагностики: SonoScape S30 и GE Healthcare LOGIC V2 с линейными датчиками 10–12 МГц.
Соответствие принципам этики:	комиссия по вопросам биоэтики при Донецком государственном медицинском университете имени М. Горького (ДонГМУ) (протокол № 55/5-1 от 26.10.2023 г.) полностью исключает ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованиям. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие на медицинское вмешательство.

✉ Стефаненко Елизавета Романовна, e-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

Для цитирования:

Стефаненко А.В., Багрий А.Э., Орехова А.О., Ефременко В.А., Михайличенко Е.С., Супрун Е.В., Реброва С.А., Стефаненко Е.Р. Эффективность различных подходов в лечении периферических нейропатий у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):115–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-728>.

The effectiveness of various approaches in the treatment of peripheral neuropathies in people with type 2 diabetes mellitus

Artem V. Stefanenko¹, Andrej E. Bagriy¹, Anastasija O. Orekhova²,
Valentina A. Efremenko¹, Evgenija S. Mikhailichenko¹, Evgenij V. Suprun²,
Snezhana A. Rebrova², Elizaveta R. Stefanenko¹

¹ M. Gorky Donetsk State Medical University, (M. Gorky DomSMU),
16 Il'icha Ave., Donetsk, 283003, Russian Federation

² Central Clinical Hospital with a Polyclinic,
60 Universitetskaya St., Donetsk, 283048, Russian Federation

Abstract

Introduction. Optimal therapeutic tactics for diabetic peripheral neuropathy (DPN) can reduce the risk of complications and improve the quality of life of patients with diabetes mellitus (DM).

Aim: To evaluate the effectiveness of various approaches to the treatment of DPN.

Materials and Method. 67 patients were examined (36 men and 31 women, mean age 59.4 ± 9.7 years), duration of diabetes was at least 7 years. Patients underwent general clinical examinations, neurological examination and diagnosis of DPN with assessment of pain, tactile and vibration sensitivity. All patients underwent ultrasound of the peroneal nerve (PN): the structure and cross-sectional area (CSA) were assessed ($\leq 11 \text{ mm}^2$ was taken as the norm). Patients with symptoms of PN compression received mini-invasive treatment by perineural administration of 20 mg methylprednisolone under ultrasound control.

Results. Clinical manifestations of DPN were identified in 33 (49.3%) cases. Changes in ultrasound PN occurred in 62 (92.5%) patients. 29 patients with echographic changes in PN and asymptomatic DPN received α -lipoic acid and benfotiamine: the CSA of the PN before treatment was $13.2 \pm 2.4 \text{ mm}^2$, after 6 months $-10.4 \pm 1.6 \text{ mm}^2$; the proportion of people with CSA PN $\geq 12 \text{ mm}^2$ before treatment was 82.7%, after 6 months -27.6% (all $p < 0.05$). 19 patients with symptoms of DPN, but without signs of compression of the MBN, received additional drugs and techniques. The average pain intensity before treatment was 4.93 ± 1.07 , after 6 months -2.47 ± 0.61 ; CSA PN before treatment $-17.3 \pm 3.8 \text{ mm}^2$, after 6 months -13.2 ± 2.2 (all $p < 0.017$). 14 patients with PN compression underwent mini-invasive treatment under ultrasound control. In the first 24–48 hours after manipulation, in all cases there was a moderate increase in local manifestations of compression. Then the pain intensity decreased (5.74 ± 1.19 points – before manipulation, 3.18 ± 0.97 – after 6 months, $p < 0.0125$), CSA decreased ($22.4 \pm 4.3 \text{ mm}^2$ – to $15.3 \pm 3.6 \text{ mm}^2$ – after 6 months, $p < 0.0125$) and echographic characteristics improved.

Conclusions. Ultrasound of the nerves can be a valuable method for the early diagnosis of DPN and a tool for choosing treatment tactics. The use of pathogenetic pharmacotherapy alone or in combination with other drugs was associated with satisfactory tolerability, favorable clinical and ultrasound dynamics. The use of mini-invasive treatment with perineural administration of drugs for compartment syndrome was characterized by a positive effect on compression symptoms and ultrasound characteristics of the nerve.

Keywords:

diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy; ultrasound research; mini-invasive treatment; compression peroneal syndrome.

Funding:

the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

Resource support:

10G Diabetic Monofilament Tester (Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., China); tuning fork according to Riedel-Seifer, frequency 64–128 Hz, KaWe, Germany; ultrasound diagnostic devices: SonoScape S30 and GE Healthcare LOGIC V2 using linear sensors 10–12 MHz.

Compliance with ethical standards:

an informed consent was obtained from all patients.

For citation:

Stefanenko A.V., Bagriy A.E., Orekhova A.O., Efremenko V.A., Mikhailichenko E.S., Suprun E.V., Rebrova S.A., Stefanenko E.R. The effectiveness of various approaches in the treatment of peripheral neuropathies in people with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):115–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-728>.

Введение

Периферические нейропатии представляют собой сложное и распространенное нарушение, отмечаемое не менее чем у 8% населения, а среди лиц в возрасте старше 40 лет – примерно у 15%. Наиболее частыми причинами периферической нейропатии в западных странах признаются предиабет и сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типов (что обозначается как диабетическая периферическая нейропатия – ДПН). Полагают, что у более 50% всех лиц с СД в течение жизни развивается какая-либо из форм ДПН [1], примерно в половине случаев протекая бессимптомно. ДПН рассматривается как важнейшая причина не менее чем 2/3 всех случаев нетравматических ампутаций конечностей у лиц с СД. Среди осложнений диабета ДПН является одним из наиболее весомых в отношении экономических затрат на лечение.

Учитывая стремительный рост распространенности СД 2-го типа за последние несколько десятилетий, который приобрел масштаб пандемии, особое значение придается проблеме ДПН у лиц с этим типом диабета [2]. Среди проблем, ассоциированных с ДПН, особенно значимыми признаются сложности ее диагностики и необходимость мультидисциплинарного подхода для достижения приемлемых результатов лечения.

В диагностике ДПН наряду с неврологическим осмотром (включающим оценку болевой, тактильной, температурной и вибрационной чувствительности, а также использование различных опросников, шкал и анкет) в качестве скрининговых методов применяют оценку судомоторной функции (прибор SudoScan, пластырь Neuropad) [3]. Более трудоемкими и менее доступными, но и более информативными методиками признаются исследования нервной проводимости сенсорных и моторных волокон (электронейромиография, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ДПН), конфокальная корнеальная микроскопия и биопсия кожи [3, 4]. В течение последних лет обсуждаются возможности более широкого применения со скрининговой целью ультразвукового исследования (УЗИ) периферических нервов в качестве достаточно информативного и доступного метода диагностики ДПН.

Несмотря на существование специализированных отечественных и международных рекомендаций, посвященных вопросам выбора оптимальной лечебной тактики при ДПН, многие аспекты этой проблемы остаются предметом дискуссий. Среди лечебных мероприятий важное место традиционно отводят соблюдению стандартных для диабета немедикаментозных рекомендаций (диета, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки) и настойчивому контролю гликемии [5]. Заметную роль могут играть ортопедические мероприятия (ортезирование), психотерапевтические подходы, физиотерапия, лечебная физкультура, массаж, акупунктура.

Из медикаментозных подходов признание получила так называемая «патогенетически ориентированная фармакотерапия» («pathogenetically oriented pharmacotherapy»), включающая α -липоевую кислоту и

бенфотиамин), габапентиноиды (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (дулоксетин, амитриптилин, венлафаксин), ингибитор холинэстеразы ипидакрин (в работах отечественных специалистов), опиоиды (трамадол, агонисты -опиоидов оксикодон и тапентанол), топические анальгетики (капсаицин), а также их комбинации [6]. При недостаточной эффективности в добавление к перечисленным могут применяться малоинвазивные мероприятия (чрескожная электрическая или электромагнитная стимуляция, перинеуральное введение растворов под ультразвуковым контролем для уменьшения отека, сдавления и воспаления нерва), а также хирургическое вмешательство для декомпрессии нерва [7].

При обсуждении лечения ДПН эксперты подчеркивают дефицит данных крупных исследований эффективности и безопасности предлагаемых подходов, констатируют широкий разброс методологии и критериев отбора больных в анализируемых работах, обращают внимание на неоднозначность трактовок получаемых результатов. Лишь в единичных сообщениях приводится информация о возможностях лечебных программ у бессимптомных и малосимптомных лиц с ДПН. Недостаточно изучены эффективность и безопасность миниинвазивных лечебных подходов при ДПН, в том числе перинеурального введения лекарственных препаратов под контролем УЗИ. С учетом этого проведение дальнейшего изучения эффективности и безопасности разных лечебных программ у лиц с ДПН представляется актуальным.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности применения различных подходов к лечению ДПН у больных СД 2-го типа при проспективном наблюдении.

Материал и методы

Наблюдали 67 больных (36 мужчин и 31 женщина, их средний возраст составил $59,4 \pm 9,7$ года) с СД 2-го типа при его продолжительности от момента выявления не менее 7 лет. Диагноз диабета, а также наличие его микро- и макрососудистых осложнений и коморбидных состояний устанавливали на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов и иных соответствующих отечественных ассоциаций [8]. У всех больных проводили сбор жалоб, оценку анамнеза, полноценное объективное обследование, а также стандартные общеклинические и биохимические исследования (анализатор АБХФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), наборы производства России и Молдовы). Особое внимание уделяли выявлению симптоматики ДПН, для чего всем больным назначали консультации невролога для оценки неврологического статуса и определения по общепринятым методикам болевой, тактильной (10G Diabetic Monofilament Tester, Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., Китай) и вибрационной (камертон по Ридель – Сейферу, частота 64–128 Гц, KaWe, Германия) чувствительности [9]. Наличие нейропатической боли устанавливали на основании опросника DN4, выраженность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале [10].

Со скрининговой целью для улучшения подходов к выбору лечебной тактики и оценки результатов лечения, а также принимая во внимание высокую распространенность поражений малоберцового нерва при ДПН и удобство его сонографической визуализации, всем больным выполняли в динамике УЗИ малоберцового нерва. Использовали аппараты SonoScape S30 и GE Healthcare LOGIC V2, линейные датчики 10–12 МГц, с поддержанием на стабильных значениях глубины локации, ее фокуса и усиления (gain), при акустической мощности 100%.

Площадь поперечного сечения (ППС) нерва измеряли в стороне от участков, потенциально затрудняющих локацию, путем троекратного трассирования его внутреннего края по гиперэхогенному ободку в трех точках (в проекции бифуркации – на выходе из седалищного нерва, в малоберцовом канале и перед разделением на глубокую и поверхностную ветви). Полученные три значения усредняли. Датчик располагали перпендикулярно поверхности, поиск нерва производили в движении. Нормальными значениями ППС малоберцового нерва считали уровни $\leq 11 \text{ мм}^2$ [11]. При анализе структуры нерва особое внимание обращали на выявление таких особенностей, как гипозоногенность, гипозоногенный ободок и обеднение

фасцикуляции нерва, опираясь на рекомендации для установления этих характеристик [11, 12]. Оценивали одно- и двусторонний характер вовлечения малоберцового нерва.

Дополнительно также определяли ультразвуковую структуру большеберцового нерва, принимая во внимание мнение Т. Senarai и соавт. [13] об определенной ее значимости в установлении наличия ДПН, при этом нерв локалировали в месте, отстоящем примерно на 5 см проксимальнее медиального мыщелка [11].

Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным и международным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение. Им также настойчиво рекомендовали соблюдение стандартных для диабета и его осложнений изменений образа жизни. Наряду с этим лицам с клиническими проявлениями ДПН, а также бессимптомным в этом отношении больным с СД 2-го типа, у которых выявлялись изменения при УЗИ малоберцового нерва (в совокупности их было 62 человека), проводили мероприятия, направленные на лечение и профилактику ДПН. Распределение этих подходов представлено на рисунке 1.

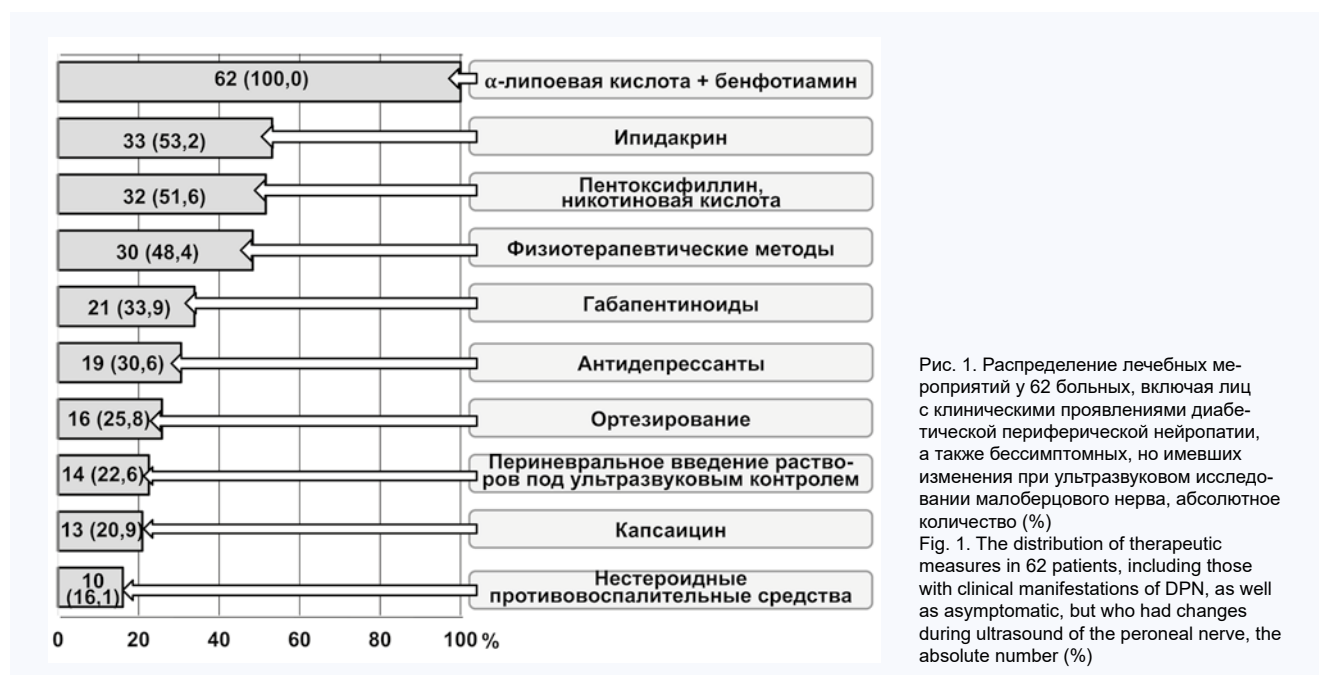


Рис. 1. Распределение лечебных мероприятий у 62 больных, включая лиц с клиническими проявлениями диабетической периферической нейропатии, а также бессимптомных, но имевших изменения при ультразвуковом исследовании малоберцового нерва, абсолютное количество (%)
Fig. 1. The distribution of therapeutic measures in 62 patients, including those with clinical manifestations of DPN, as well as asymptomatic, but who had changes during ultrasound of the peroneal nerve, the absolute number (%)

Во всех случаях при использовании соответствующих лечебных подходов учитывали наличие общепринятых противопоказаний. При выборе дозировок лекарственных средств основывались на инструкциях производителя и имеющихся рекомендациях. У всех 62 больных, которые имели либо клинические проявления ДПН, либо изменения при УЗИ малоберцового нерва, в соответствии с рекомендациями [5] проводили «патогенетически ориентированную фармакотерапию», включающую α-липоевую кислоту и бенфотиамин (оба эти препарата использовали в виде как парентеральных, так и пероральных форм).

У больных с симптоматикой ДПН к этим лечебным подходам добавляли другие мероприятия, используемые в различных комбинациях (см. рис. 1). Периневральное

введение лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем проводили 14 больным с симптоматикой компрессии малоберцового нерва.

Место для введения препаратов выбирали по топографо-анатомическим ориентирам для общего малоберцового нерва в верхнем мышечно-малоберцовом канале, т. е. в точке, расположенной на 2 см каудальнее и дорсальнее головки малоберцовой кости. Для ультразвукового контроля использовали сканер Aplio 500 с линейным датчиком 7,5–12,0 МГц. Стандартным одноразовым шприцом с иглой 23G, подкожно под углом 45° под ультразвуковым контролем вводили 20 мг метилпреднизолона (в 9 случаях в сочетании с анестетиками новокаином или лидокаином) в зону периневрия. Стремилась разместить

дистальный конец иглы максимально близко к участку с наиболее выраженными эхографическими изменениями, исключая при этом травматизацию нерва. Для контроля безопасности проведенной процедуры УЗИ нерва повторяли спустя 1 ч и 48–72 ч после манипуляции. У всех 62 больных для оценки эффективности лечения в динамике проводили осмотры невропатолога и УЗИ малоберцового нерва не реже 1 раза в 3 мес. Продолжительность наблюдения составляла не менее 6 мес.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Нормальность распределения оценивали по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представляли средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$. Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами. Сравнение количественных показателей выполняли с помощью парного критерия Стьюдента. Категориальные показатели на этапах наблюдения сравнивали по критерию Мак-Немара. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p < 0,05$. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони: критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при сравнении трех этапов наблюдения составлял $p < 0,017$, 4 этапов наблюдения – $p < 0,0125$. Для оценки эффективности лечения вычисляли также стандартизованный размер эффекта по Коэну (d_c), размеры эффекта ниже 0,2 расценивали как малые, 0,3–0,5 – средние, >0,8 – большие.

Результаты

Вошедшие в исследование больные характеризовались наличием развернутой картины диабета и ассоциированных с ним коморбидностей. Уровни гликированного гемоглобина $> 8,0\%$ имели место в 35 (52,2%) наблюдениях, давность СД 2-го типа > 10 лет была в 41 (61,2%), индекс массы тела ≤ 30 кг/м² – в 41 (61,2%), курение ≤ 10 пачко-лет – в 22 (32,8%) случаях. Артериальная гипертензия была представлена в 52 (77,6%) наблюдениях, перенесенный ранее инфаркт миокарда – в 22 (32,8%), перенесенный мозговой инсульт – в 7 (10,4%), фибрилляция предсердий – в 11 (16,4%), хроническая сердечная недостаточность II–III функциональных классов – в 16 (23,9%), диабетическая ретинопатия – в 32 (47,8%), диабетическая нефропатия – в 26 (38,8%), гипотиреоз – в 13 (19,4%), стеатоз печени, согласно данным ультразвукового исследования, – в 28 (41,8%) случаях. Клинические проявления синдрома диабетической стопы присутствовали в 7 (10,4%) наблюдениях. У 19 (28,3%) больных в комплексном лечении использовались препараты и аналоги инсулина, у 54 (80,6%) – различные варианты неинсулиновых сахароснижающих средств и их комбинаций.

Клинические проявления ДПН были выявлены в 33 (49,3%) случаях, в том числе были представлены нейропатическая боль в 19 (28,4%), аллодиния – в 6 (9,0%), парестезии и онемение – в 15 (22,4%), снижение вибрационной чувствительности – в 27 (40,3%), снижение тактильной чувствительности – в 21 (31,3%), снижение болевой чувствительности – в 18 (26,9%) наблюдениях. Синдром «беспокойных ног» отмечался у 18 (26,9%) пациентов, снижение ахилловых рефлексов – у 26 (38,8%). Выраженность болевых ощущений в ногах составляла ≤ 5 баллов по визуальной аналоговой шкале у 16 (23,9%) больных. Изменения при УЗИ малоберцового нерва были

выявлены в 62 (92,5%) случаях. Лишь в 5 (7,5%) наблюдениях ультразвуковые характеристики этого нерва не отличались от нормы. При этом следует отметить, что все эти лица не имели симптоматики ДПН. Изменения малоберцового нерва были представлены увеличением его ППС различной степени выраженности в 57 (85,1%) наблюдений, а также изменениями структуры (гипоэхогенность, гипоэхогенный ободок, обеднение фасцикуляции) в 28 (41,8%) случаях. Ультразвуковые изменения малоберцового нерва в 49 (73,1%) наблюдениях носили двусторонний характер. У 17 (27,9%) больных они сочетались с ультразвуковыми изменениями большеберцового нерва.

Далее представлен отдельный анализ результатов 6-месячного применения различных лечебных режимов у 62 больных с СД 2-го типа, имевших ультразвуковые изменения малоберцового нерва и / или клинические проявления ДПН.

29 больных с СД 2-го типа, у которых имели место небольшие или умеренные изменения при УЗИ малоберцового нерва, не демонстрировали проявлений ДПН. Всем этим больным наряду со стандартными рекомендациями по изменению образа жизни, а также с адекватными сахароснижающими и органопротекторными подходами, в течение 6 мес. проводили комплекс мероприятий, обозначаемых в рекомендациях по диагностике и лечению ДПН термином «патогенетически ориентированная фармакотерапия» [14]. Это лечение включало назначение препаратов α -липоевой кислоты (600–1200 мг/сут) в сочетании с бенфотиаминном (600 мг/сут). Переносимость препаратов была удовлетворительной, в 3 случаях на фоне их парентерального введения имели место небольшие по выраженности головокружения, в 2 – чувство жжения в месте введения. Локальных и системных аллергических реакций зарегистрировано не было. Необходимости в отмене этих препаратов не возникло ни в одном из наблюдений. При исследовании в динамике было отмечено, что проводимый комплекс лечебных мероприятий оказывал позитивное воздействие на ультразвуковые характеристики малоберцового нерва (включая значения ППС и особенности его эхогенности) даже у этих больных, пока еще бессимптомных в отношении проявлений ДПН. Как видно из рисунка 2, у них на фоне лечения имело место статистически значимое уменьшение средних величин ППС малоберцового нерва (на 21,2% в сравнении с исходным уровнем), а также снижение доли тех больных, которые имели значения ППС нерва ≥ 12 мм² (в 3 раза в сравнении с начальным показателем), все $p < 0,05$; $d_c = 1,373$ (для динамики средних величин ППС малоберцового нерва).

19 лиц имели клинические проявления ДПН без отчетливых признаков компрессии периферических нервов. Во всех этих случаях больные в течение 6 мес. получали (в добавление к перечисленным для предыдущей группы лиц лечебным подходам) также комплексное лечение ДПН, представленное на рисунке 1. Во всех случаях требовалось сочетанное применение различных вариантов указанных лечебных мероприятий в разных комбинациях. Назначенное лечение характеризовалось относительно удовлетворительной переносимостью, однако в части случаев наблюдалось развитие побочных эффектов, что требовало коррекции дозы или отмены применяемого лечения (или замены на другой лечебный подход). Развитие таких побочных эффектов в этой группе имело

место при использовании ипидакрина в 2 из 19 случаев (10,5%), средств, улучшающих кровоснабжение нервов, – в 4 из 19 (21,1%), габапентиноидов – в 4 из 16 (25,0%), антидепрессантов – в 4 из 13 (30,8%), нестероидных противовоспалительных препаратов – в 3 из 7 (42,9%), капсаицина – в 1 из 10 (10,0%) случаев. При динамическом наблюдении за этими 19 больными в течение 6 мес. отмечена отчетливая тенденция к снижению как выраженности симптоматики ДПН (включая болевой синдром, нарушения вибрационной, болевой и тактильной чувствительности, изменения ахилловых рефлексов),

так и степени ультразвуковых изменений малоберцового нерва (с уменьшением его ППС, улучшением эхогенности и характера фасцикуляций).

На рисунке 3 иллюстрируется динамика средних величин интенсивности боли при оценке больным по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также ППС малоберцового нерва в течение периода наблюдения. Как следует из этого рисунка, уже через 3 мес. лечения статистически значимо снижалась интенсивность боли ($d_c = 1,677$) и уменьшалось ППС малоберцового нерва ($d_c = 0,881$). Эта тенденция прослеживалась и далее, к 6-му мес. лечения, $p < 0,017$.

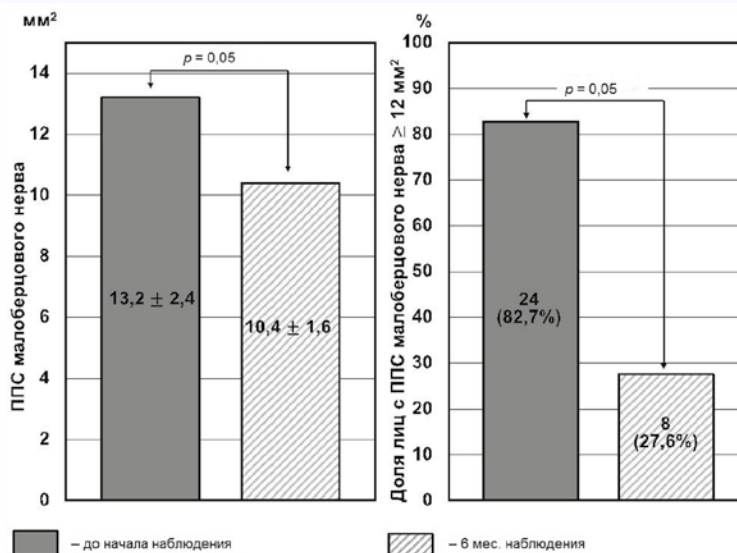


Рис. 2. Динамика средних величин площади поперечного сечения малоберцового нерва (слева, в мм², $M \pm SD$) и доли лиц с площадью поперечного сечения нерва ≥ 12 мм² (справа, в %) до начала применения «патогенетически ориентированной фармакотерапии» и через 6 мес. ее применения у 29 больных с СД 2-го типа без клинических проявлений диабетической периферической нейропатии. Статистическая значимость различий указана стрелками, $p < 0,05$; $d_c = 1,373$ (для динамики средних величин ППС малоберцового нерва).

Fig. 2. Dynamics of average values of fibular nerve CSA (left, in mm², $M \pm SD$) and proportion of people with nerve CSA ≥ 12 mm² (right, in %) before the start of "pathogenetically oriented pharmacotherapy" and after 6 months of its use in 29 patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of DPN. Statistical significance of differences is indicated by arrows, $p < 0,05$; $d_c = 1.373$ (for dynamics of average values of fibular nerve CSA).

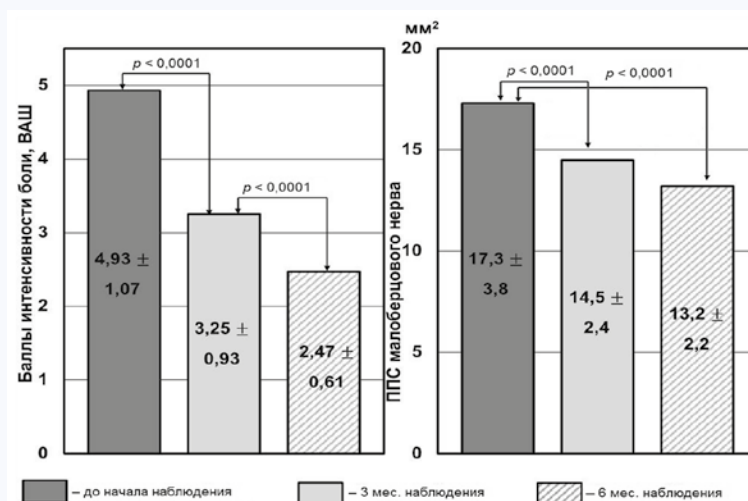


Рис. 3. Динамика средних величин выраженности боли (слева, в баллах ВАШ) и площади поперечного сечения малоберцового нерва (справа, в мм²) до начала наблюдения и в сроки 3 и 6 мес. наблюдения у 19 больных с диабетической периферической нейропатией без признаков компрессии периферических нервов, $M \pm SD$, статистическая значимость различий указана стрелками, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при сравнении 3 этапов наблюдения составлял $p < 0,017$.

Fig. 3. Dynamics of average pain severity (on the left, in VAS points) and fibular nerve CSA (on the right, in mm²) before the start of follow-up and during 3 and 6 months of follow-up in 19 patients with DPN without signs of peripheral nerve compression, $M \pm SD$. Dynamics of average values of pain severity (left, in VAS points) and cross-sectional area of the peroneal nerve (right, in mm²) before the start of observation and at 3 and 6 months of observation in 19 patients with diabetic peripheral neuropathy without signs of compression of peripheral nerves, $M \pm SD$, statistical significance of differences is indicated by arrows, the critical level of significance when testing statistical hypotheses comparing 3 stages of follow-up was $p < 0,017$.

У 14 лиц с наличием клинических проявлений компрессии малоберцового нерва, включавших слабость разгибателей стопы с ее свисанием при ходьбе, сенсорные расстройства переднелатеральной области голени и стопы (стойкое онемение), а также болезненные парестезии и болевой синдром, в комплексе лечебных мероприятий использовалось перинеуральное введение метилпреднизолона (в части случаев – в сочетании с анестетиком) под ультразвуковым контролем. Во всех случаях до этой процедуры у больных присутствовало значительное увеличение ППС малоберцового нерва ($>20 \text{ мм}^2$) со снижением его эхогенности и обеднением фасцикуляции. При этом целью вмешательства являлось уменьшение отека и сдавления нерва, противовоспалительное действие и уменьшение или ликвидация компрессии нерва. Переносимость процедуры у всех больных была удовлетворительной, ни в одном из наблюдений не отмечались ни системные, ни локальные аллергические реакции.

Также не было выявлено тенденции к повышению АД (Δ систолического АД спустя 30 и 60 мин после вмешательства составила лишь $+8,4 \pm 3,2$ и $+5,2 \pm 1,7$ мм рт. ст., Δ диастолического АД – лишь $+5,7 \pm 2,1$ и $+3,1 \pm 1,0$ мм рт. ст.). Кроме того, ни у одного из боль-

ных не зарегистрировано значимого повышения уровня гликемии. В течение первых 24–48 ч после манипуляции во всех случаях имело место умеренное транзиторное усиление локальных проявлений компрессии малоберцового нерва с небольшим увеличением выраженности онемения, парестезий и боли, что может быть обусловлено временным локальным давлением на нерв, создаваемым дополнительным объемом введенных лекарственных препаратов [15]. При дальнейшем наблюдении выраженность клинических проявлений компрессии малоберцового нерва существенно уменьшилась (включая парестезии, онемение, болевой синдром, а также слабость разгибателей стопы). Причем этот эффект удерживался в 12 случаях из 14 (85,7%) в течение первых 6 мес. после введения и в 9 (64,3%) – в течение 12 мес. после манипуляции. Наряду с клиническим эффектом достигнуто снижение выраженности ультразвуковых изменений нерва, что выражалось в уменьшении его ППС, а также в тенденции к улучшению характеристик его эхогенности и фасцикуляции, отмеченных у 11 (78,6%) больных уже к 14-му дню от момента перинеурального введения. В последующем достигнутый эффект удерживался через 1, 3 и 6 мес. после манипуляции (рис. 4), $p < 0,0125$; $d_c > 0,8$.

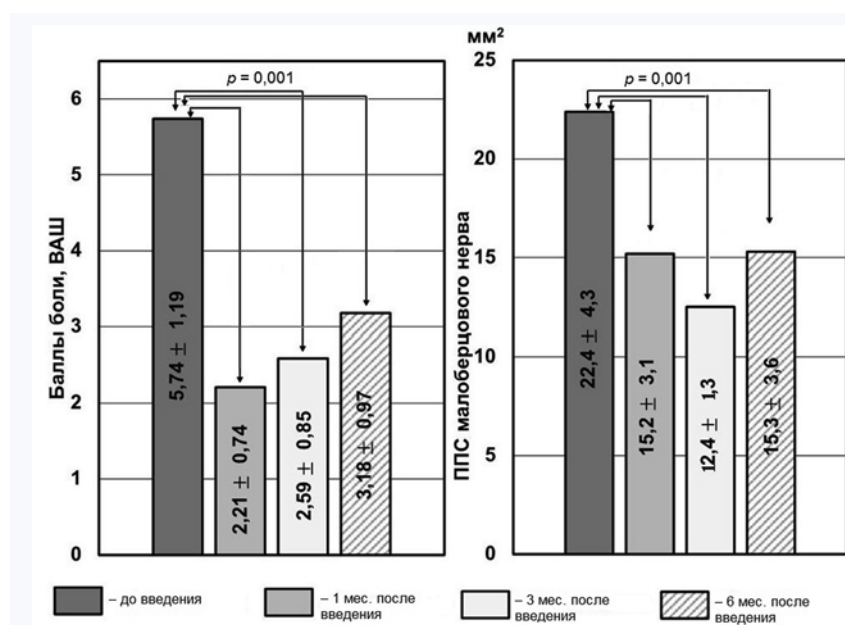


Рис. 4. Динамика средних величин выраженности боли (слева, в баллах ВАШ) и площади поперечного сечения малоберцового нерва (справа, в мм^2) до и в различные сроки после перинеурального введения лекарственных препаратов под контролем ультразвукового исследования у 14 больных с диабетической периферической нейропатией с компрессией малоберцового нерва, $M \pm SD$. Статистическая значимость различий указана стрелками, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при сравнении 4 этапов наблюдения составлял $p < 0,0125$; $d_c > 0,8$

Обсуждение

Несмотря на длительное изучение, ДПН остается одной из сложных мультидисциплинарных проблем, охватывающей различные области медицины. При обсуждении вопросов выбора адекватной лечебной тактики признается необходимым использование дифференцированного подхода к применению нефармакологических и фармакологических режимов, при этом эффективность конкретных компонентов предлагаемых лечебных программ активно дискутируется.

Настоящее проспективное исследование охватывало 67 больных с СД 2-го типа продолжительностью не менее 7 лет при нередко неудовлетворительном контроле гликемии и наличии широкого спектра ассоциированных с диабетом осложнений и сопутствующих состояний. При-

мечательно, что явные клинические проявления ДПН имели место у 49,3% обследованных, а изменения при УЗИ малоберцового нерва были отмечены в 92,5% случаев.

Если отмеченная в работе доля лиц с симптомной ДПН соответствует литературным данным, то в отношении распространенности ультразвуковых признаков изменений периферических нервов у бессимптомных больных с диабетом мнения исследователей неоднозначны. Часть из них, также отмечая высокий (до 75–90%) процент больных с такими нарушениями (включая увеличение ППС нервов и нарушения их ультразвуковой архитектоники, особенно хорошо визуализируемые при УЗИ высокого разрешения) среди бессимптомных лиц с СД, полагают, что они отражают метаболический эффект диабета на структуры нервного волокна и не всегда в полной мере являются ранним проявлением ДПН [16].

Другие специалисты предлагают рассматривать такие изменения в качестве начального этапа формирования ДПН и уже начинать у них проведение соответствующих лечебных мероприятий [17]. Этот подход был использован и в настоящей работе. Применение соответствующих актуальным мировым рекомендациям препаратов, включая антиоксидант -липоевую кислоту и тиаминовый дериват и ингибитор накопления конечных продуктов гликирования бенфотиамин, в течение 6 мес. в группе из 29 бессимптомных больных оказало благоприятное воздействие на ультразвуковую картину малоберцового нерва, выражавшееся в уменьшении имевшихся структурных нарушений.

Эти лекарственные препараты в серьезных рандомизированных исследованиях (NATHAN 1 и BENDIP), при использовании в тех же дозировках, что и в настоящей работе, на протяжении от 5–24 нед. до 4 лет продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности и благоприятные эффекты на клинические проявления ДПН, включая боль (в том числе нейропатического характера), парестезии и онемение [18]. Также были показаны их позитивные воздействия и на течение еще бессимптомных и малосимптомных вариантов ДПН. Механизмы позитивных эффектов этих препаратов обсуждаются, среди них рассматривается роль благоприятного влияния на такие важные в развитии ДПН патофизиологические процессы, как оксидативный стресс, изменения полиолового и гексокиназного путей метаболизма глюкозы, активация протеинкиназы С, накопление в тканях конечных продуктов гликирования [19].

В то же время не все препараты с антиоксидантными свойствами в равной степени эффективны при ДПН. Так, классический антиоксидант витамин Е в недавнем рандомизированном исследовании, длившемся 1 год, не смог продемонстрировать убедительного влияния на симптоматику ДПН. Важно подчеркнуть, что основой профилактики и лечения ДПН во всех случаях должен быть адекватный и настойчивый контроль гликемии, поскольку без стабильного поддержания ее уровней на целевых величинах эффективность всех остальных лечебных мероприятий отчетливо снижается [5].

Серьезной проблемой является лечение развернутых этапов ДПН, протекающих с явными клиническими проявлениями, включая болевые ощущения, парестезии, онемение, сенсорно-моторные и вегетативные нарушения. Предложены многочисленные фармакологические и нефармакологические подходы, со многими из них проводились рандомизированные исследования (с некоторыми – десятки таких исследований), результаты которых отражены в действующих сейчас рекомендациях по лечению ДПН. Полагают, что использование таких подходов в изолированном виде («монотерапия») позволяет получить лишь частичный эффект, ввиду чего обычно рекомендуется их применение в различных сочетаниях, как это было сделано и в настоящей работе. Среди фармакологических средств при болевых формах ДПН распространение получили габапентиноиды, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты, топические анальгетики, реже используются опиоиды. В качестве дополнительных средств обсуждаются возможности назначения витаминов D и B12, а также добавок магния [3].

В отечественной клинической практике в лечении больных с ДПН также находят применение ингибитор холинэстеразы ипидакрин, препараты, улучшающие

кровоснабжение нерва, такие как никотиновая кислота и пентоксифиллин, а также антигипоксикант актовегин (депротеинизированный ультрафильтрат телячьей крови с ингибирующим воздействием на поли-АТФ-рибозную полимеразу) [9, 10]. В данном исследовании применение комплекса фармакологических средств, а также немедикаментозных подходов, таких как физиотерапия и ортезирование, позволило благоприятно повлиять на выраженность клинических проявлений ДПН, а также особенности ультразвуковой картины малоберцового нерва.

Учитывая частое наличие у больных с диабетом многообразных клинически значимых сопутствующих заболеваний (как и в обсуждаемой работе), особое значение при выборе перечисленных выше весьма активных фармакологических средств приобретает отбор больных. Так, например, прегабалин и габапентин могут применяться при сниженной функции печени и (в сниженных дозах) при нарушении функции почек. Однако их использование ассоциировано с повышением массы тела, возможностью развития отечного синдрома, сонливости, головокружения. Эти препараты следует использовать с осторожностью у лиц, получающих пиоглитазон, а также у больных с манифестной хронической сердечной недостаточностью [19].

Подобные предосторожности необходимы при использовании каждого из применяемых подходов. Здесь же укажем на высокую распространенность и серьезность побочных эффектов от нестероидных противовоспалительных препаратов. Кроме того, их эффективность при болевых формах ДПН вызывает значительные сомнения, ввиду чего применение их у этой категории лиц сейчас ограничено [1].

Одним из возможных дополнительных методов в лечении ДПН может быть перинеуральное введение лекарственных препаратов, которое в сочетании с другими лечебными подходами предлагают использовать в особенности у лиц с симптомами компрессии периферических нервов [20]. Хотя эта манипуляция рассматривается как альтернативный и вспомогательный подход и не входит в официальные мировые рекомендации по лечению ДПН в силу отсутствия данных масштабных рандомизированных исследований, в целом ряде случаев именно она может обеспечить получение приемлемого клинического результата.

В настоящей работе использование перинеурального введения небольшой дозы глюкокортикоида в качестве компонента комбинированного лечебного режима у лиц с симптоматикой компрессии малоберцового нерва позволило улучшить как клиническую картину, так и ультразвуковые характеристики самого нерва. При этом полученный клинический и инструментальный эффект сохранялся в течение не менее чем полугода после манипуляции, что, по нашему мнению, во многом обусловлено поддержанием эффективного контроля гликемии и адекватным использованием всего остального комплекса подходов, применяемых для лечения ДПН.

Благотворное влияние перинеурального введения метилпреднизолона обусловлено комбинацией противовоспалительного и противовоспалительного воздействия, с устранением сдавления нерва и уменьшением симптоматики ДПН. Обратим внимание на удовлетворительную переносимость манипуляции без повышения артериального давления и гликемии, о подобной переносимости сообщают и другие авторы.

Учитывая достаточно высокую эффективность, удовлетворительную переносимость и доступность метода периневрального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем, он может более широко использоваться в комплексном лечении больных с ДПН при наличии симптоматики компрессии нервов.

Выводы

1. В группе больных с давностью СД 2-го типа ≤ 7 лет, неудовлетворительным контролем гликемии и развернутой картиной коморбидности диабета клинические проявления ДПН имели место в 49,3% наблюдений, а изменения ультразвуковых характеристик малоберцового нерва определялись в 92,5% случаев.

2. Среди лиц без симптомов ДПН, но с наличием ультразвуковых изменений малоберцового нерва применение на протяжении 6 мес. сочетания -липоевой кислоты с бенфотиамином в добавление к тщательной коррекции гликемии и настоящим рекомендациям по изменению образа жизни ассоциировалось с отчетливой благоприятной динамикой ППС малоберцового нерва и улучшением его экзогенности.

3. Комплексное лечение больных с клиническими проявлениями ДПН, включавшее наряду с перечисленными

выше мерами применение средств для улучшения кровоснабжения нерва, использование ипидакрина, габапентиноидов, антидепрессантов, локально – капсаицина, а также ортезирования и физиотерапевтических подходов в различных сочетаниях, демонстрировало удовлетворительную переносимость, сопровождалось уменьшением симптоматики ДПН и улучшением ультразвуковых характеристик малоберцового нерва.

4. Использование миниинвазивного лечения с периневральным введением лекарственных препаратов при синдроме сдавления малоберцового нерва в качестве компонента комбинированной лечебной тактики характеризовалось удовлетворительной переносимостью, устойчивым положительным действием на симптомы компрессии нерва и параметры его ультразвуковой архитектоники.

5. У лиц с диабетом УЗИ нервов может быть ценным и доступным методом ранней диагностики ДПН и инструментом для выбора особенностей лечебных программ. Подходы к терапии при ДПН должны быть дифференцированными, они зависят от клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных и для улучшения результатов лечения требуют мультидисциплинарного подхода.

Литература / References

- Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L. et al. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5(41):1–18. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство»; 2017:744.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2017:744. (In Russ.).
- Sloan G., Selvarajah D., Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(7):400–420. DOI: 10.1038/s41574-021-00496-z.
- Gylfadottir S.S., Itani M., Kristensen A.G., Nyengaard J.R., Sindrup S.H., Jensen T.S. et al. Corneal confocal microscopy and other small fiber measures in diabetic polyneuropathy. *Neurology*. 2023;100(16):1680–1690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206902.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2023;47(1):S1–S4. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>.
- 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. Arlington (VA): American Diabetes Association. 2018. DOI: 10.2337/db20182-1.
- Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., Kaabi J., Mankovsky B. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;186:109063. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109063.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М.: 2023:231.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition. M.: 2023:231. (In Russ.).
- Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2022;16(23):86–92.
- Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V. Painful diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):86–92. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-243.
- Храмлилин В.Н., Завьялов А. Н., Демидова И. Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии. *Медицинский совет*. 2020;7:56–65.
- Khramilin V.N., Zav'yalov A. N., Demidova I. Yu. Diagnosis and treatment of the early stages of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy sovet*. 2020;7:56–65. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-56-65.
- Малецкий Э.Ю., Короткевич М.М., Бутова А.В., Александров Н.Ю., Ицкович И.Э. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных. *Медицинская визуализация*. 2015;(2):78–86.
- Maletskiy E.Yu., Korotkevich M.M., Butova A.V., Aleksandrov N.Yu., Itskovich I.E. Measurements of Peripheral Nerves: Comparison of Ultrasound, MRI and Direct Intraoperative Data. *Medical Visualization*. 2015;(2):78–86.
- Kramer M., Grimm A., Winter N. Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):211–234. DOI: 10.3390/diagnostics11020211.
- Senarai T., Pratipawatr T., Yurasakpong L., Kruepunga N., Limwachiranon J., Phanthong P. et al. Cross-Sectional Area of the Tibial Nerve in Diabetic Peripheral Neuropathy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasonography Studies. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(12):1696. DOI: 10.3390/medicina58121696.
- Nellaiappan K., Preeti K., Khatri D.K., Singh S.B. Diabetic Complications: An update on pathobiology and therapeutic strategies. *Curr. Diabetes. Rev.* 2022;18(1):e030821192146. DOI: 10.2174/1573399817666210309104203.
- Bhatia A., Bril V., Brull R.T., Perruccio A., Wijeysondera D., Alvi S. et al. Study protocol for a pilot, randomised, double-blinded, placebo controlled trial of perineural local anaesthetics and steroids for chronic post-traumatic neuropathic pain in the ankle and foot: the PREPLANS study. *BMJ Open*. 2016;6(6):e012293. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012293.
- Möller I., Miguel M., Bong D.A., Zaottini F., Martinoli C. The peripheral nerves: update on ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018;114(5):145–158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296978> (30.09.2024).
- Attah F.A., Asaleye C.M., Omisore A.D., Kolawole B.A., Aderibigbe A.S., Alo M. Relationship between sonographically measured median nerve cross-sectional area and presence of peripheral neuropathy in diabetic subjects. *World J. Diabetes*. 2019;10(1):47–56. DOI: 10.4239/wjd.v10.i1.47.
- Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., Kontoninas Z., Margaritis C., Giannoulaki P. et al. Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin B12, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy. *Nutrients*. 2020;12(11):3254. DOI: 10.3390/nu12113254.
- Rafiullah M., Siddiqui K. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy: An update. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2022;21(10):884–900. DOI: 10.2174/1871527320666210303111939.
- Sloan G., Alam U., Selvarajah D., Tesfaye S. The Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Curr. Diabetes. Rev.* 2022;18(5):e070721194556. DOI: 10.2174/1573399817666210707112413.

Информация о вкладе авторов

Стефаненко А.В. – создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта.

Багрий А.Э. – создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи.

Орехова А.О. – сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных пациентов.

Ефременко В.А. – написание обзорной части рукописи.

Михайличенко Е.С. – написание заключения рукописи.

Супрун Е.В. – сбор, анализ и подача клинико-лабораторных данных пациентов.

Реброва С.А. – написание части «обсуждение» рукописи.

Стефаненко Е.Р. – редактирование рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Стефаненко Артем Вадимович, аспирант, кафедра внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0009-0009-3597-1812>.

E-mail: Artemstefanenko95@gmail.com.

Багрий Андрей Эдуардович, д-р мед. наук, профессор, проректор по последипломному образованию, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0000-0003-2592-0906>.

E-mail: bagriyae@mail.ru.

Орехова Анастасия Олеговна, врач-невролог, неврологическое отделение, ЦКБП, Донецк, <http://orcid.org/0009-0005-0415-9742>.

E-mail: a_oryekhova@mail.ru.

Ефременко Валентина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, учебный доцент кафедры внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0009-0009-1444-0342>.

E-mail: Valentina8559@gmail.com.

Михайличенко Евгения Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>.

E-mail: klassiki@inbox.ru.

Супрун Евгений Владимирович, заведующий эндокринологическим отделением, ЦКБП, Донецк, <http://orcid.org/0009-0000-0332-9678>.

E-mail: suprun-evg@mail.ru.

Реброва Снежана Александровна, канд. мед. наук, врач-невролог, неврологическое отделение, ЦКБП, Донецк, <http://orcid.org/0009-0005-6460-3243>.

E-mail: snezhana.rebrova@bk.ru.

Стефаненко Елизавета Романовна, аспирант, кафедра внутренних болезней № 2, ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, <http://orcid.org/0000-0003-4074-5309>.

E-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

 **Стефаненко Елизавета Романовна**, e-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

Information on the author contributions

Stefanenko A.V. – manuscript idea and concept, approval of the final version.

Bagriy A.E. – manuscript design creation, manuscript editing.

Orekhova A.O. – collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results.

Efremenko V.A. – writing a review part.

Mikhailichenko E.S. – writing a conclusion.

Suprun E.V. – collection, analysis and presentation of clinical and laboratory data of patients; investigation results.

Rebrova S.A. – writing a conclusion.

Stefanenko E.R. – manuscript editing.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Artem V. Stefanenko, Graduate Student, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0009-3597-1812>.

E-mail: Artemstefanenko95@gmail.com.

Andrey E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector of Postgraduate Education, Head of the Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0000-0003-2592-0906>.

E-mail: bagriyae@mail.ru.

Anastasiya O. Orekhova, Neurologist, Neurological Department, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0005-0415-9742>.

E-mail: a_oryekhova@mail.ru.

Valentina A. Efremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0009-1444-0342>.

E-mail: Valentina8559@gmail.com.

Evgenia S. Mikhailichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0000-0001-8625-1406>.

E-mail: klassiki@inbox.ru.

Evgenij V. Suprun, Head of the Endocrinology Department, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0000-0332-9678>.

E-mail: suprun-evg@mail.ru.

Snezhana A. Rebrova, Neurologist, Neurological Department, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Donetsk, <http://orcid.org/0009-0005-6460-3243>.

E-mail: snezhana.rebrova@bk.ru.

Elizaveta R. Stefanenko, Graduate Student, Department of Internal Diseases 2, M. Gorky DomSMU, Donetsk, <http://orcid.org/0000-0003-4074-5309>.

E-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

 **Elizaveta R. Stefanenko**, e-mail: liza.tsirkovskaya@mail.ru.

Поступила 16.02.2024;
рецензия получена 20.09.2024;
принята к публикации 30.09.2024.

Received 16.02.2024;
review received 20.09.2024;
accepted for publication 30.09.2024.