

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

<sup>1</sup> М.М.Сачек, <sup>2</sup> Т.А.Чак, <sup>2</sup> И.Н.Кожанова, <sup>2</sup> И.С.Романова

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
ул. П.Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет,  
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

*Высокая распространенность сахарного диабета (СД) обуславливает значимый интерес медицинских сообществ к данной медико-социальной проблеме. Опасность этого неинфекционного заболевания связана со значительным медико-социальным и экономическим ущербом вследствие, в первую очередь, ранних и поздних осложнений СД. В статье представлены эпидемиологические данные об осложнениях СД 2 типа, последние тенденции в ранней инструментальной диагностике дистальной полинейропатии, экономические последствия осложнений. Описаны субъективные и объективные методы диагностики дистальной полинейропатии. Приведены преимущества и недостатки таких методов, как электронейромиография нервов нижних конечностей, биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы. Корректное применение сахароснижающих препаратов, назначение патогенетической терапии не только у пациентов с выраженной клинической симптоматикой, но при субклинических формах полинейропатии является эффективной стратегией с точки зрения качества жизни пациента и будет способствовать рациональному расходованию материальных ресурсов системы здравоохранения.*

*Ключевые слова:* диабетическая полинейропатия; ранняя диагностика; электронейромиография; биопсия кожи; конфокальная микроскопия роговицы; анализ «стоимость болезни».

Распространенность сахарного диабета (СД) постоянно растет во всех странах мира и опережает самые смелые прогнозы ученых. По оценкам Международной федерации диабета, в 2017 г. 8,8% взрослого населения страдали СД, а к 2045 г. его распространенность увеличится до 9,9%, что может составить около 700 миллионов человек. При этом, несмотря на более раннюю диагностику СД, остаются высокими показатели распространенности его поздних осложнений. Международная диабетическая федерация оценивает глобальную распространенность диабетической стопы среди пациентов с СД в 6,4% [1]. В Республике Беларусь распространенность синдрома диабетической стопы составляет 12,4 на 1000 пациентов с СД 2 типа [2]. Следует отметить, что в Республике Беларусь средний временной интервал от постановки диагноза СД 2 типа до выполнения ампутации составляет около 10,5 лет при средней продолжительности жизни пациента 73,4 года. Анализируя продолжительность заболевания от момента диагностики, следует отметить большое количество людей с нарушением толерантности к глюкозе и преддиабетом, когда уже могут развиваться осложнения [3]. Некоторые исследо-

вания доказывают, что у пациентов на этапе нарушения толерантности к глюкозе отмечаются субклинические признаки нейропатии [3–5], в то же время, другие ученые в данном случае не обнаруживают связь нейропатии с уровнем глюкозы [6]. Тем не менее, вопросы ранней диагностики полинейропатии должны быть одними из приоритетных для определения необходимости принятия профилактических мер и своевременного назначения лечения.

Наиболее распространенной формой диабетической полинейропатии является хроническая симметричная сенсомоторная полинейропатия, которая, при отсутствии адекватной терапии, может приводить к развитию диабетической стопы и, как следствие, ампутации нижних конечностей. Несмотря на все большее распространение ранней диагностики, некоторые авторы указывают на увеличивающееся количество ампутаций вследствие диабетической дистальной полинейропатии (ДДПН), что может быть связано как с неадекватной или поздней диагностикой, так и с междисциплинарным характером данной проблемы [7]. Также в различных международных исследованиях было показано, что степень тяжести

ДДПН у пациентов с СД коррелирует с общим прогнозом у данных пациентов, включая смертность и сердечно-сосудистые события [1].

Следует учитывать возможные сложности при проведении точной дифференциальной диагностики ДДПН. Общеизвестно, что диагноз «диабетическая полинейропатия» является диагнозом исключения и устанавливается при наличии нейропатии и отсутствии других клинических причин. Однако, в литературе встречается много данных о развитии дисфункции периферической нервной системы, связанной со старением [8–10]. Данная нейропатия может называться «возрастная полинейропатия» или «хроническая идиопатическая полинейропатия» и составлять определенную долю, а, по данным некоторых исследований, вплоть до 49% среди общего числа пациентов с периферической полинейропатией [11]. При этом, следует отметить, что клинически выраженных различий между диабетической и возрастной полинейропатией не наблюдается, что еще в большей степени затрудняет дифференциальную диагностику.

Точность дифференциального диагноза имеет важное значение в клинических испытаниях, особенно для понимания патогенеза ДПН, в то время как в клинической практике нет возможности отграничить пациентов с возрастной (хронической идиопатической) полинейропатией для исключения их из лечения. При этом, не следует забывать, что старение само по себе является фактором риска развития диабетической стопы [12], что лишний раз подчеркивает необходимость раннего лечения полинейропатии независимо от того, что явилось первопричиной – СД или старение.

Динамичность определения диабетической полинейропатии и ее критериев диагностики приводит к большому разнообразию классификаций. Классификация ДПН может быть основана на уровне поражения нервной системы, степени тяжести нейропатии, клинических проявлениях либо использовании высокотехнологических диагностических методов исследования [13].

Еще в 2009 г. в результате совместного заседания Исследовательской группы по диабетической невропатии Европейской ассоциации по изучению диабета (NEURODIAB) и 8-го Международного симпозиума по диабетической нейропатии в Торонто был принят согласительный документ, который представлял информацию об определении, классификации, диагностических критериях и лечении ДПН, автономной нейропатии [13; 14]. В данных рекомендациях, которые актуальны и в настоящее время, были представлены крите-

рии диагностики типичной ДПН, которые включали не менее двух неврологических нарушений: симптомы, признаки, изменение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервным волокнам, сдвиги по данным количественных сенсорных или автономных тестов [14]. Для диагностики возможной или вероятной ДДПН необходимо использовать положительные или отрицательные субъективные симптомы, включая сухожильный рефлекс и вибрационный порог. Подтвержденная ДДПН может быть диагностирована с помощью количественных тестов: теста нервной проводимости, конфокальной микроскопии роговицы, плотности внутриэпидермальных нервных волокон и различных количественных сенсорных тестов. Однако, данные диагностические критерии используются недостаточно, и ДПН может быть исключена из конечных точек в клинических исследованиях [1], даже в таких клинически значимых крупномасштабных испытаниях, как ADVANCE [15] и EMPA REG OUTCOME [16].

Для количественной оценки сенсомоторной нейропатии в нашей стране применяется шкала нейропатического дисфункционального счета (НДС), разработанная M.J. Young в 1986 г. и рекомендованная исследовательской группой NEURODIAB при Европейской ассоциации по изучению диабета. Используя данную адаптированную шкалу, проводится количественная субъективная оценка вибрационной, тактильной, температурной и болевой чувствительности, а также состояния коленных и ахилловых рефлексов [13]. Методика достаточно проста в использовании, позволяет проводить ее периодически для динамической оценки состояния чувствительности нижних конечностей пациента, что достаточно широко распространено в кабинетах диабетической стопы нашей страны. Однако, у данного способа есть свои недостатки. Во-первых, это субъективность оценки проведенных тестов, зависящая от степени взаимодействия врача и пациента, а также от способности пациента ориентироваться в своих ощущениях и уровне болевого порога. Во-вторых, как показано во многих исследованиях, показатель НДС далеко не всегда коррелирует с уровнем поражения мелких и крупных волокон периферических нервов, оцененным объективными методами [17]. Например, многими исследователями было показано отсутствие корреляции между нейрофизиологическими изменениями периферических нервов и субъективными симптомами [18; 19]. Такие данные могут способствовать ограничению использования данного метода как единственного для диагностики ДДПН.

Приоритетным направлением должна быть ранняя диагностика ДДПН, когда возможности патогенетического лечения могут быть наиболее перспективны. Выявление субклинических форм ДДПН и назначение своевременной терапии должны исключать возникновение выраженных симптомов, существенно снижающих качество жизни пациента, и отодвигать необязательное наступление стадии диабетической стопы на неопределенно длительное время. Для осуществления таких планов в ранней диагностике ДДПН должны преобладать объективные методы исследования.

**Объективные методы оценки состояния толстых нервных волокон.** Электронейромиография (ЭНМГ), используемая для диагностики ДДПН, является высокоинформативным и, при этом, неинвазивным методом, с помощью которого можно определить функциональное состояние периферических нервов и мышц, отслеживать их в динамике и оценивать эффективность терапии [20]. К наиболее широко используемым параметрам ЭНМГ относятся определение СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов конечностей, оценка параметров вызванных М-ответов, резидуальной латентности [7; 23].

В настоящее время ЭНМГ все более широко внедряется для диагностики ДДПН и нейропатий иного генеза, преимущественно на ранних стадиях развития заболевания. В 2021 г. в Республике Беларусь было выполнено 7600 исследований ЭНМГ [2].

К недостаткам данного метода можно отнести длительность исследования, необходимость наличия обученного специалиста, а также отсутствие унифицированных протоколов по результатам исследования ЭНМГ. В литературе встречаются различные цифровые значения нормы показателей ЭНМГ, которые могут быть связаны как с особенностями методики проведения исследования, так и с производителем и годом выпуска используемого прибора [10; 24], что может затруднять оценку динамики состояния ДДПН в случае обследования пациента в различных организациях здравоохранения или даже у различных специалистов.

**Объективные методы оценки состояния тонких нервных волокон.** Несмотря на объективность и высокоинформативность метода ЭНМГ, иногда обнаруживается несоответствие выраженной клинической симптоматики с нормальными показателями ЭНМГ. Это связано с тем, что при ЭНМГ выявляют патологию в крупных нервных волокнах, которые составляют около 10% периферических нервов, в то время как еще раньше

при СД идет поражение мелких волокон, лежащее в основе болевой формы нейропатии и образования язв на стопах [7].

Утрата мелких нервных волокон может быть определена с помощью биопсии кожи и конфокальной микроскопии роговицы [1]. Данные методы являются количественными объективными способами оценки дегенерации тонких нервных волокон на самой ранней доклинической стадии ДДПН [21–24].

Оценка плотности внутриэпидермальных волокон, определенная после биопсии кожи, показывает хорошую корреляцию с плотностью нервных волокон в икроножном нерве [1]. Несмотря на достаточно высокую диагностическую способность, метод все же является малоинвазивным, что сопряжено с возможными последующими инфекционными осложнениями. Необходимость проведения исследования в патоморфологической лаборатории увеличивает время диагностики [25]. Метод достаточно трудоемкий, состоит из забора кожных покровов толщиной 3 мм с последующей визуализацией нервных волокон в эпидермисе, для чего применяются сложные способы фиксации и иммунологической окраски [1; 26; 27]. При этом, имеются исследования, показывающие динамическое изменение состояния плотности внутриэпидермальных нервных волокон при соответствующем изменении образа жизни. После выполнения рекомендаций по диете и физическим упражнениям в течение 1 года у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе отмечались кожная реиннервация и уменьшение боли [28]. По этой причине метод может быть рекомендован для клинических исследований, однако необходимость широкого его внедрения в практическую медицину более проблематична и спорна.

Альтернативным способом для объективной количественной оценки поражения мелких волокон является конфокальная микроскопия роговицы [21; 22]. Преимущество данного морфологического метода начинается с его неинвазивности. В роговице глаза содержится 7000 нервных окончаний против 200 в 1 мм<sup>2</sup> кожи. Данный метод является весьма перспективным, так как позволяет без забора исследуемой ткани определить морфологию сенсорных волокон роговицы, которые могут быть изменены уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе [1; 3; 7]. Ряд авторов установили, что при СД значительно уменьшается число длинных нервных волокон в суббазальном нервном сплетении, плотность которых существенно снижается при прогрессировании заболевания. По этой причине снижается и чувстви-

тельность роговицы, развиваются кератопатии вплоть до образования язвенных дефектов роговицы [25]. При этом, изменения в периферических нервах нижних конечностей возникают параллельно с поражением роговицы, что приводит к появлению язвенных дефектов и на стопах. Благодаря большой разрешающей способности специального микроскопа, способного делать снимки, метод позволяет визуализировать живые ткани роговицы, измерять толщину каждого из ее слоев и оценивать степень морфологических нарушений. В качестве критериев оценки состояния нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, извилистость, рефлективность, ориентация, ветвление. При использовании конфокальной микроскопии роговицы возможно динамическое наблюдение за пациентом, так как ухудшение или улучшение морфологического состояния роговицы связано с уровнем компенсации СД [3]. Было показано, что состояние роговичного нерва улучшается при нормализации уровня глюкозы и липидов крови, а также после стабилизации нормального артериального давления. Также улучшение морфологического состояния тонких нервных волокон роговицы было отмечено после комплексной пересадки поджелудочной железы и почки. Следовательно, конфокальная микроскопия роговицы может быть рекомендована как объективный неинвазивный метод ранней диагностики ДПН. Однако, это обследование еще не стандартизировано для анализа и оценки полученных изображений, а также имеет высокую стоимость. Поэтому широкое использование метода в практической медицине пока ограничено, но, учитывая перспективность методики, следует надеяться на решение данной проблемы [1].

В литературе также есть упоминания о различии толщины поперечного сечения периферических нервов у пациентов с СД и без при обследовании с помощью магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования [1]. В настоящее время данные представляются в виде научной находки, и необходимы дополнительные исследования, которые бы подтвердили целесообразность использования данных методов для диагностики ДПН.

Несвоевременность диагностики и неадекватное ведение пациента способствуют развитию необратимых осложнений СД 2 типа: слепоты как исхода диабетической ретинопатии (в Республике Беларусь в 2021 г. распространенность составила 0,96%); терминальной степени ХБП с потребностью в заместительной почечной терапии (в Рес-

публике Беларусь в 2021 г. гемодиализ получали 146 пациентов с СД 2 типа); ампутации конечности (распространенность ампутаций в 2021 г. составила 7 на 1000 пациентов с СД 2 типа, всего было выполнено 354 ампутации, из них 28,3% составили высокие ампутации) [2]. Осложнения СД несут значительное экономическое бремя для общества и задействуют значительные ресурсы системы здравоохранения. Проведенный анализ «стоимость болезни» для 19 пациентов с малыми (МА) и большими (БА) ампутациями показал, что в 9 из этих случаев потребовалось более одного хирургического вмешательства, средний срок госпитализации составлял 51,1 и 69,3 койко-дней соответственно (минимум – 15 койко-дней, максимум – 177 койко-дней), в отделение реанимации были госпитализированы 4 человека на средний срок 13,5 дней (минимум – 3 дня, максимум – 30 дней). Средние затраты на лечение одного пациента с выполненной МА в стационаре составили более 2,5 тыс. долл. США, в случае БА, с учетом возможности протезирования, – более 11 тыс. долл. США [29]. Следует отметить, что ампутации – не единственный способ хирургического лечения у пациентов с осложнениями СД. Так, например, в 2021 г. в Республике Беларусь было выполнено 289 реваскуляризаций.

**Заключение.** Учитывая высокий рост распространенности СД, зачастую его позднюю диагностику уже на этапе наличия осложнений, по-прежнему сохраняется достаточно высокое количество ампутаций нижних конечностей. Это, во многом, связано с недостаточным вниманием к проблеме дистальной полинейропатии на раннем, в том числе доклиническом, этапе и малой эффективностью терапии полинейропатии на далеко зашедшей стадии, что обуславливает необходимость расширения возможностей уже используемых методов ранней диагностики ДДПН и постепенного внедрения новых перспективных методов. Корректное применение сахароснижающих препаратов, назначение патогенетической терапии не только у пациентов с выраженной клинической симптоматикой, но и при субклинических формах полинейропатии – эффективная стратегия с точки зрения качества жизни пациента, которая будет способствовать рациональному расходованию материальных ресурсов системы здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Himeno, T. Lumos for the long trail: Strategies for clinical diagnosis and severity staging for diabetic polyneuropathy and future directions / T.Himeno, H.Kamiya, J.Nakamura // J Diabetes Investig. – 2020. – Vol.11, No.1. – P.5–16.

2. Салко, О.Б. Итоги работы эндокринологической службы Республики Беларусь в 2021 году [Электронный ресурс]. – 08.04.2022. – Режим доступа: <https://makaenka17med.by/respublikanskij-tsentr-endokrinologii/informatsiya-dlya-spetsialistov-endokrinologicheskoy-sluzhby/1565-itogi-raboty-endokrinologicheskoy-sluzhby-za-2021-god>. – Дата доступа: 04.05.2022.
3. Corneal confocal microscopy identifies small fiber neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance who develop type 2 diabetes / S.Azmi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol.38. – P.1502–1508.
4. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors / S.Manley [et al.] // *Diabetes Res*. – 1990. – Vol.13. – P.1–11.
5. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance / O.Asghar [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol.37. – P.2643–2646.
6. No difference in small or large nerve fiber function between individuals with normal glucose tolerance and impaired glucose tolerance / K.Pourhamidi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol.36. – P.962–964.
7. Электронейромиография в диагностике ранних стадий полинейропатии – приглашение к дискуссии эндокринологов, неврологов, электрофизиологов / Л.А.Рухлякина [и др.] // *Медицинский совет*. – 2016. – №10. – С.156–162.
8. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly people / A.F.Vrancken [et al.] // *Arch Neurol*. – 2002. – Vol.59. – P.533–540.
9. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients / N.C.Notermans [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1993. – Vol.56. – P. 1066–1071.
10. Prospective followup study of chronic polyneuropathy of undetermined cause / S.Jann [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2001. – Vol.24. – P.1197–1201.
11. Prevalence of polyneuropathy in the general middleaged and elderly population / R.Hanewinkel [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol.87. – P.1892–1898.
12. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort / R.PopBusui [et al.] // *J Peripher Nerv Syst*. – 2009. – Vol.14. – P.1–13.
13. Чак, Т.А. Клинико-метаболические, генетические и клеточно-молекулярные характеристики дистальной полинейропатии при сахарном диабете 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Т.А.Чак; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2017. – 132 с.
14. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / S.Tesfaye [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol.33, No.10. – P.2285–2293.
15. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A.Patel [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol.370. – P.829–840.
16. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B.Zinman [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol.373. – P.2117–2128.
17. Bril, V. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy / V.Brill, B.A.Perkins // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25. – P.2048–2052.
18. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a crosssectional observational study / J.Raputova [et al.] // *Pain*. – 2017. – Vol.158. – P.2340–2353.
19. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a crosssectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy / A.C.Themistocleous [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol.157. – P.1132–1145.
20. Can medical audit change electromyographic practice? / N.B.Finnerup [et al.] // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. – 1998. – Vol.109, No.6. – P.496–501.
21. In vivo corneal confocal microscopy detects improvement of corneal nerve parameters following glycemic control in patients with type 2 diabetes / X.Jia [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2018. – P.1–8.
22. Corneal confocal microscopy detects severe small fiber neuropathy in diabetic patients with Charcot neuroarthropathy / A.Khan [et al.] // *J Diabetes Investig*. – 2018. – Vol.9. – P.1167–1172.
23. Intraepidermal nerve fiber density and nerve conduction study parameters correlate with clinical staging of diabetic polyneuropathy / A.Arimura [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2013. – Vol.99. – P.24–29.
24. Papanas, N. Corneal confocal microscopy: Recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy / N.Papanas, D.Ziegler // *J Diabetes Investig*. – 2015. – Vol.6. – P.381–389.
25. Бикбов, М.М. Роговица и ее изменения при сахарном диабете / М.М.Бикбов, В.К.Суркова // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т.19, №6. – С.478–485.
26. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies / D.Herrmann [et al.] // *Neurology*. – 1999. – Vol.53. – P.1634–1640.
27. Small fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases / N.R.Holland [et al.] // *Ann Neurol*. – 1998. – Vol.44. – P.47–59.
28. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy / A.G.Smith [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol.29. – P.1294–1299.
29. Cost of Illness Analysis in Patients with Diabetic Foot Syndrome in Health Care of Republic of Belarus / I.Kozhanova, I.Romanova, L.Gavrilenko, M.Sachek, A.Shepelkevich, A.Artsiomenka, A.Balabkova, K.Shybko // *Value in Health*. – 2015. – Vol.18, Issue 7. – A604. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2078.

**MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS OF  
DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY**

<sup>1</sup> M.M.Sachek, <sup>2</sup> T.A.Chak, <sup>2</sup> I.N.Kozhanova,  
<sup>2</sup> I.S.Romanova

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3, building 3, P.Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

A steady increase in diabetes prevalence rate is a social and health issue. First and foremost, danger of the given disease is related to its incapacitating complications. The article presents a literature review mirroring the recent trends in early diagnosis of distal polyneuropathy. Subjective and objective diagnostic techniques are described as well as advantages and disadvantages of such techniques as electroneuromyography of lower limb nerves, skin biopsy and corneal confocal microscopy. The correct use of hypoglycemic drugs, the early appointment of pathogenetic therapy are effective strategies in terms of the patient's quality of life and will contribute to the rational use of material resources of the healthcare system.

Keywords: diabetic polyneuropathy; early diagnosis; electroneuromyography; skin biopsy; corneal confocal microscopy; «cost of illness».

**Сведения об авторах:**

**Сачек Марина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения; тел.: (+37529) 6703237; e-mail: msachek@rambler.ru.

**Чак Татьяна Анатольевна**, канд. мед. наук; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра клинической фармакологии, ассистент; тел.: (+37529) 7807628; e-mail: tatyanaachak@mail.ru.

**Кожанова Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», доцент кафедры клинической фармакологии; тел.: (+37529) 6870401; e-mail: kozhanovairina@mail.ru.

**Романова Ирина Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», зав. кафедрой клинической фармакологии; тел.: (+37529) 6017830; e-mail: irina.romanova@tut.by.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Поступила 05.05.2022 г.*