

Кардиальная диабетическая автономная невропатия

Л.Т. Ахмеджанова✉, ORCID: 0000-0002-7384-6715, e-mail: luiziana78@mail.ru

Т.А. Белякова, e-mail: perfect44@mail.ru

Ю.А. Подковко, e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Ю.М. Шор, e-mail: julenoksh76@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2

Резюме

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет и представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения. Вместе с этим растет и частота неврологических осложнений сахарного диабета, в первую очередь диабетической полиневропатии. Кардиальная автономная невропатия, одна из форм диабетической полиневропатии, является наиболее серьезным осложнением сахарного диабета, так как является независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с сахарным диабетом и сопряжена с повышенной смертностью. В связи с длительным бессимптомным течением кардиальная автономная невропатия часто диагностируется на поздней стадии, когда лечение является малоэффективным. Актуальным является целенаправленный поиск клинических симптомов заболевания и особенно проведение кардиоваскулярных тестов, которые позволяют диагностировать патологию на ранней стадии. В статье подробно рассмотрены клинические проявления кардиальной автономной невропатии, методы клинической и инструментальной диагностики, лечение заболевания. Рассмотрен клинический случай пациентки с сахарным диабетом 2-го типа и кардиальной автономной невропатией, представленной ортостатической гипотензией, которая является наиболее инвалидизирующим симптомом. На примере клинического случая обсуждаются медикаментозные и немедикаментозные подходы к лечению, а также роль антиоксидантной терапии, а именно препарата альфа-липоевой кислоты (Берлитион) в лечении кардиальной автономной невропатии.

Ключевые слова: кардиальная автономная невропатия, диабетическая полиневропатия, кардиоваскулярные тесты, лечение диабетической полиневропатии, альфа-липоевая кислота, Берлитион

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Белякова Т.А., Подковко Ю.А., Шор Ю.М. Кардиальная диабетическая автономная невропатия. *Медицинский совет*. 2019;(21):94-102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-94-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiac diabetic autonomic neuropathy

Luiza T. Akhmedzhanova✉, ORCID: 0000-0002-7384-6715, e-mail: luiziana78@mail.ru

Tat'yana A. Belyakova, e-mail: perfect44@mail.ru

Yuliya A. Podkovko, e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Yuliya M. Shor, e-mail: julenoksh76@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing and represents a significant public health problem. At the same time, the incidence of neurological complications of diabetes mellitus, especially diabetic polyneuropathy, is increasing. Cardiac autonomic neuropathy, a form of diabetic polyneuropathy, is the most serious complication of diabetes mellitus, as it is an independent risk factor for cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus and is associated with increased mortality. Due to prolonged asymptomatic flow, cardiac autonomic neuropathy is often diagnosed at a late stage when treatment is not very effective. A targeted search for clinical symptoms of the disease and especially the conduct of cardiovascular tests, which make it possible to diagnose the pathology at an early stage, is essential. Clinical manifestations of cardiac autonomic neuropathy, methods of clinical and instrumental diagnostics, treatment of the disease are considered in detail in the article. The clinical case of a patient with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy, represented by orthostatic hypotension, which is the most disabling symptom, is considered. On the example of a clinical case the medicamentous and non-medicamentous approaches to treatment are discussed, as well as the role of antioxidant therapy, in particular, the preparation of alpha-lipoic acid («Berlithion») in the treatment of cardiac autonomic neuropathy.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy, diabetic polyneuropathy, cardiovascular tests, treatment of diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Berlithion

For citation: Akhmedzhanova L.T., Belyakova T.A., Podkovko Yu.A., Shor Yu.M. Cardiac diabetic autonomic neuropathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):94-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-94-102.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет и представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. число больных СД в мире достигнет 629 млн человек. По данным федерального регистра СД, в РФ на диспансерном учете к концу 2018 г. состояло 4,5 млн человек с СД (3,1% населения), из них: 92% – с СД 2-го типа и 6% – с СД 1-го типа, а также 2% – с другими типами СД, в том числе с гестационным СД [1].

Периферическая и автономная невропатии относятся к наиболее распространенным осложнениям СД и представляют собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон вследствие СД. Поражение автономной нервной системы при длительном течении СД не только является одной из основных причин инвалидизации и смерти больных, приводя к нарушениям функций различных внутренних органов, но и существенно ухудшает качество жизни пациентов, проявляясь ортостатической гипотонией, стойкой тахикардией, синдромом нейрогенного мочевого пузыря, гастроинтестинальными нарушениями и импотенцией [2].

Распространенность диабетической автономной невропатии (ДАН) варьируется от 1 до 90% у пациентов с СД 1-го типа и от 20 до 73% у пациентов с СД 2-го типа. Такой широкий диапазон колебаний объясняется многообразием клинических проявлений, недостаточной разработкой методов диагностики, особенно на ранних стадиях, и недостаточной настороженностью врачей в отношении этой серьезной патологии. Частота развития ДАН возрастает по мере продолжительности заболевания, достигая при 10-летнем анамнезе СД 65% и более [3, 4]. В зависимости от поражаемых системы или органа разделяют несколько клинических вариантов ДАН: кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная, судомоторная. Наиболее тяжелой формой ДАН, сопряженной с повышенным риском смертности, является кардиальная форма. По данным исследования, проведенного в Германии, распространенность КАН среди пациентов с СД 1-го типа составляет 25,3%, а СД 2-го типа – 34,3% [5].

ПАТОГЕНЕЗ КАН

Окислительный стресс и воспалительные биомаркеры. Точные механизмы, лежащие в основе развития диабетической полиневропатии (ДПН), неизвестны. В настоящее время считают, что в условиях имеющейся гипергликемии в связи с абсолютным или относительным дефицитом инсулина происходит функциональное истощение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, прежде всего пируватдегидрогеназы. Как результат, происходит активация полиолового пути превращения глюкозы, в котором под действием фермента альдозоредуктазы из

глюкозы образуется сорбитол, что вызывает ряд негативных метаболических эффектов: при превращении глюкозы в сорбитол потребляется большое количество восстановленной формы НАДФН, который необходим для синтеза одного из ключевых компонентов антиоксидантной защиты клетки – восстановленного глутатиона. Превращение глутатиона из восстановленной (Гл-Н) в окисленную форму (Гл-SS-Н) сопровождается истощением эндогенного антиоксиданта таурина, в результате чего создаются условия для активации процессов свободнорадикального окисления – оксидативного стресса [6]. Недавно появились новые биомаркеры, связанные с механизмами, лежащими в основе развития ДПН. В исследовании, проведенном в Германии, маркеры окислительного стресса и воспаления выступили как предикторы неблагоприятного течения КАН. У 72 пациентов с СД супероксидный анион был ассоциирован с дальнейшим нарушением функции как сенсомоторной, так и автономной нервной систем, а также более высокими показателями смертности [7].

Также доказательством роли полиолового пути утилизации глюкозы в патогенезе диабетической невропатии служит положительный клинический эффект и улучшение нервной проводимости на фоне приема ингибиторов альдозоредуктазы. «Эпалрестат» является единственным препаратом данной группы и одобрен к применению в Японии, Индии и Китае [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА КАН

Симптомами КАН являются: тахикардия покоя, фиксированный пульс, безболевого ишемия миокарда, ортостатическая гипотензия, гипертензия в положении лежа, кардиореспираторная остановка, аритмии. КАН ассоциирована с высоким риском внезапной сердечной смерти (КАН) [9]. Факторами риска развития КАН являются: длительность течения СД, неадекватный контроль уровня глюкозы в крови, гипертония, дислипидемия, ожирение, возраст, курение, наличие микрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, периферическая невропатия) [10]. Выраженность симптомов прямо пропорциональна продолжительности заболевания. По результатам наблюдений, при проявлении клинических симптомов вероятность смерти в течение 5–10 лет среди пациентов с СД возрастает на 25–50%, поэтому очень важно своевременно диагностировать КАН на более ранней доклинической стадии для проведения лечения и предотвращения прогрессирования заболевания [11].

Тахикардия покоя – наиболее ранний симптом у пациентов с КАН. Развитие ее связывают с повреждением парасимпатических волокон на фоне еще сохранных симпатических волокон. По мере прогрессирования заболевания возможно развитие «денервированного» сердца, когда физические нагрузки, стресс, отдых, сон почти не влияют на частоту сердечного ритма [3]. В исследовании ADVANCE с участием 11 140 пациентов с СД 2-го типа тахикардия покоя была связана с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболе-

ваний [12]. Оценка частоты сердечных сокращений в покое является простым и доступным методом клинического исследования.

Непереносимость физических нагрузок. В связи с дисбалансом в иннервации симпатической и парасимпатической нервной системы снижается толерантность к физической нагрузке, так как отсутствует компенсаторное повышение артериального давления и сердечного выброса в ответ на физическую активность [13].

Ортостатическая гипотензия – снижение САД > 20 мм рт. ст. или ДАД > 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после изменения положения тела из горизонтального в вертикальное или снижение САД > 30 мм рт. ст. или ДАД > 15 мм, если исходное АД > 150/90 мм рт. ст. [7]. Данное состояние является признаком тяжелой КАН. Пациенты при принятии вертикального положения предъявляют жалобы на головокружение, потемнение в глазах, нечеткость зрения, общую слабость вплоть до развития обмороков. Менее специфическим симптомом является одышка в положении стоя, возникающая из-за ухудшения вентиляции верхушек легких. Развитие ортостатической гипотензии у пациентов с СД связано с отсутствием активации опосредованного барорецепторами симпатического рефлекса, в результате кровь депонируется в емкостных сосудах нижних конечностей, снижается объем циркулирующей крови, наступает гипоперфузия тканей головного мозга. При выявлении ортостатической гипотензии у пациента с СД следует исключить другие причины снижения АД, например надпочечниковую недостаточность, различные сердечно-сосудистые, нейродегенеративные заболевания, прием лекарственных средств, прямо или косвенно влияющих на сосудистый тонус (диуретики, трициклические антидепрессанты, симпатолитики, вазодилататоры) [14].

У некоторых пациентов со значительным преобладанием симпатической нервной системы наблюдается гипертензия в положении лежа, а также повышение артериального давления в ночное время по сравнению с дневным. Такие пациенты с КАН чаще имеют гипертрофию левого желудочка и сердечно-сосудистые осложнения [15].

Безболевая ишемия миокарда. Исследования по изучению распространенности бессимптомной ишемии миокарда у пациентов с СД и без него с использованием нагрузочных тестов продемонстрировали значимое увеличение частоты «немой» ишемии у пациентов с КАН [10]. Особенно опасно в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти развитие острого инфаркта миокарда, который у пациентов с КАН может проявляться отсутствием классического болевого синдрома (вследствие денервации сердечной мышцы), тошнотой, рвотой, одышкой.

Кардиореспираторная остановка представляет собой кратковременные эпизоды прекращения дыхания и сердечной деятельности. Точный механизм ее развития неизвестен. Снижение чувствительности к гипоксии, вероятно, является следствием нарушения проведения нервных импульсов от каротидного тела и

хеморецепторов дуги аорты в результате поражения ветвей блуждающего и языкоглоточного нервов. Помимо того, при ДАН наблюдается усиление гипоксии вследствие снижения тонуса гладких мышц бронхов, получающих иннервацию от холинергических центров [3]. Особое внимание следует уделять предоперационной подготовке пациентов, так как анестетики дополнительно способны подавлять активность дыхательного центра, поэтому перед оперативным вмешательством пациентам с СД необходимо проведение кардиоваскулярных тестов с целью оценки степени риска хирургического вмешательства [16].

ДИАГНОСТИКА КАН

Обследование на наличие КАН рекомендуется проводить всем пациентам с вновь выявленным СД 2-го типа и через 5 лет после постановки диагноза пациентам с СД 1-го типа, особенно больным, имеющим факторы риска [17]. Ewing предложил пять простых, чувствительных, специфических тестов для выявления автономной невропатии. Они основаны на анализе частоты сердечных сокращений, артериального давления в ответ на нагрузку. Так, измерение сердечного ритма во время глубокого дыхания, проба Вальсальвы отражают функцию парасимпатической нервной системы, тогда как тест Шелонга и проба с изометрической нагрузкой оценивают функцию симпатической нервной системы.

Перед исследованием пациенту снимается ЭКГ в 12 отведениях после пяти минут пребывания в положении лежа. Затем последовательно проводятся следующие тесты (табл.).

Кардиоинтервалография. Самым простым и доступным методом изучения ритма сердца является запись электрокардиограммы. С этой целью в любом отведении, где наиболее выражены зубцы Р и R, как правило, это отведение II, непрерывно записывается серия кардиоциклов; обычно ограничиваются записью ста циклов. Затем измеряют интервалы R-R и осуществляют анализ посредством специальных устройств или информационных программ, встроенных в систему холтеровского мониторирования. Полученные данные дают представление о работе вегетативной нервной системы, адекватности реакций организма на изменяющиеся условия внешней среды [18].

Высокая летальность у лиц с нарушенной иннервацией сердечно-сосудистой системы явилась поводом для усовершенствования ранней диагностики дисфункции автономной нервной системы. В 2009–2010 гг. учеными Дании в диабетическом центре Стено был проведен скрининг с использованием ручного прототипа VagusTM, имеющего два ручных электрода для записи ЭКГ. Вариабельность сердечного ритма автоматически фиксировалась устройством [19]. Наиболее простым, не требующим специального оборудования и применимым на амбулаторном приеме способом диагностики КАН является проба с глубоким дыханием с использованием пульсоксиметра. Вариабельность сер-

● **Таблица.** Кардиоваскулярные тесты

● **Table.** Cardiovascular tests

Проводимый тест	Техника проведения	Результаты и их значение
Тест с глубоким дыханием	Лежа на спине, пациент дышит с частотой 6 вдохов в минуту, во время глубокого вдоха и выдоха происходит запись ЭКГ	Разница в 15 и более ударов в минуту считается нормой. Нижняя граница нормы для коэффициента выдоха-вдоха интервала R-R составляет 1,17
Тест 30:15	Пациент встает из положения лежа, интервал R-R оценивают через 15 и 30 ударов	Обычно тахикардия сменяется рефлекторной брадикардией. Соотношение 30:15 должно быть больше 1,03
Проба Вальсальвы	Пациент осуществляет форсированный выдох в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая давление 40 мм рт. ст. в течение 15 с	В норме развивается тахикардия и периферическая вазоконстрикция на протяжении выдоха с последующим развитием брадикардии в период отдыха. Соотношение самого длинного интервала R-R к самому короткому в норме больше 1,2
Ортопроба (тест Шелонга)	Сначала измеряют артериальное давление в положении лежа, затем пациент встает, и через две минуты производят повторное измерение АД	Нормальным считается разница менее 10 мм рт. ст., пограничные значения 10–29 мм рт. ст., проба положительна при разнице более 30 мм рт. ст.
Проба с изометрической нагрузкой	Пациент максимально сжимает динамометр, параллельно измеряют АД. После чего испытуемый в положении сидя в течение 3 мин удерживает 30% максимального значения динамометра. АД измеряется на 3-й минуте теста	В норме диастолическое давление в противоположной руке возрастает на 16 мм рт. ст. и более

дечного ритма, т.е. разница между максимальной и минимальной ЧСС, оценивается в процессе медленного дыхания пациента с частотой шесть раз в минуту (пять секунд вдох и пять секунд выдох). В норме наблюдается учащение ЧСС на вдохе и урежение ЧСС на выдохе. При недостаточности парасимпатической иннервации сердца разница между минимальной и максимальной ЧСС уменьшается. Разница ЧСС в десять ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца [20].

Американскими исследователями также разработан аппарат количественного сенсорного и вегетативного тестирования (CASE IV). Оценка состояния автономных нервных волокон основана на изменении ЧСС в пробе с глубоким дыханием.

Исходя из полученных результатов тестов, КАН классифицируется следующим образом:

- *ранняя КАН:* при изменении хотя бы одного теста;
- *достоверная КАН:* при изменении двух и более тестов;
- *тяжелая КАН:* наличие ортостатической гипотензии.

Другими методами, используемыми в настоящее время для обнаружения КАН, являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография с симпатическими аналогами нейротрансмиттеров, такими как 123I-метаиодобензилгуанидин (123I-MIBG), 11C-метегидроксиэфедрин (11C-NED) и 11C-адреналин. Отсутствие стандартизации, высокая стоимость, потребность в специальном оборудовании и квалифицированном персонале ограничивают роль данных методик в повседневной клинической практике.

Представляем собственный клинический случай пациентки с СД 2-го типа, осложненным развитием КАН.

Пациентка Г., 81 год, обратилась в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на головокружение несистемного характера, потемнение в глазах, возникающее при пере-

мене положения тела, длительном стоянии, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, особенно с закрытыми глазами, «жжение» в дистальных отделах ног, усиливающееся в ночные часы, тошноту, тяжесть после приема пищи, периодические приступы жара, сопровождающиеся чрезмерной потливостью верхней половины тела, нарушение мочеиспускания с периодами учащения и императивного неудержания мочи, никтuriю, нарушение стула (учащение дефекаций в ночное время – до 5 раз), снижение памяти на текущие события, сухость кожи стоп, голеней.

Из анамнеза известно, что около 4 лет назад по результатам анализов выявлен сахарный диабет 2-го типа. Регулярно пациентка сахароснижающие препараты не принимала. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку на протяжении последних двух лет. При осмотре: гиперкератоз, сухость кожных покровов нижних конечностей, ониходистрофия. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумов нет. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 75 в мин. *Неврологический статус:* в сознании, ориентирована в месте, во времени и собственной личности. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест): 24 балла, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. Черепно-мозговые нервы: ослаблены прямая и содружественная реакция зрачков на свет. Рефлексы орального автоматизма. Сила в мышцах рук и ног достаточная, 5 баллов. Рефлексы с рук живые, коленные симметрично снижены, ахилловы рефлексы отсутствуют. Снижение температурной, тактильной чувствительности в кистях и на ногах с уровня середины голени. Дистальная гипералгезия с аллодинией в стопах. Вибрационная чувствительность у основания большого пальца кисти 7 баллов, у основания большого пальца стопы – 3 балла. Снижение суставно-мышечного чувства в ногах. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Положительная проба Ромберга с закрытыми глазами. Нарушение функций тазовых органов.

Невропатический болевой синдром. По результатам опросника невропатических симптомов NTSS-6 (Neuro-pathy Total Symptom Score): 6 баллов.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови: без патологических изменений. Биохимия крови: гликемический профиль – 8,4 ммоль/л, 6,4 ммоль/л, 8,6 ммоль/л, 5,8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,7 моль/л. Остальные показатели в пределах нормы.

Ортостатическая проба. В положении лежа на спине пациентке было измерено АД – 150/80 мм рт. ст. Затем пациентка приняла вертикальное положение, через две минуты показатели АД и ЧСС были 120/80 мм рт. ст. Таким образом, ортостатическая проба расценена как положительна (разница АД более 20 мм рт. ст.).

С целью дифференциальной диагностики природы головокружения, наблюдаемого у пациентки, проведено нейровестибулярное тестирование. Нистагм в положении сидя с открытыми глазами не регистрируется, без фиксации взора не регистрируется. Проба Хальмаги отрицательна. Проба Уитербергера отрицательна. Проба Дикса – Холлпайка, МакКлюра – Паганини отрицательна. Проба «head-shaking» отрицательна. Заключение: патологии периферического отдела вестибулярного анализатора не выявлено.

Проба с глубоким дыханием с использованием пульсоксиметра: разница ЧСС на вдохе (максимальная ЧСС 76 уд./мин) и на выдохе (минимальная ЧСС 70 уд./мин) составила менее 10%, что свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца.

Количественное вегетативное тестирование (аппарат CASE IV, США): 3 перцентили (норма 5-95), что соответствует достоверному поражению парасимпатических нервных волокон.

Электронейромиография (ЭНМГ) нервов рук и ног:

1. N.peroneussin. (m.extensordigitorumbr.): амплитуда М-ответа 1,5 мВ – ниже нормы ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СПВ) на голени 37,1 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). Резидуальная латентность 3,1 мс – выше нормы ($N < 3,0$ мВ).
2. N.peroneusdext. (m.extensordigitorumbr.): амплитуда М-ответа 1,8 мВ – ниже нормы ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СПВ) на голени 36,5 м/с – ниже нормы ($N > 50$ м/с). Резидуальная латентность 3,5 мс – выше нормы ($N < 3,0$ мВ).
3. N.tibialisdext. (m.tibialisant.): амплитуда М-ответа 1,5 мВ – ниже нормы ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СПВ) на голени 38,4 м/с – норма ($N > 50$ м/с). Резидуальная латентность 3,8 мс – выше нормы ($N < 3,0$ мВ).
4. N.suralisdext. амплитуда S-ответа 4,4 мВ – ниже нормы ($N > 6,0$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СПВ) на голени 38,9 м/с – ниже нормы ($N > 46$ м/с). Заключение: выявлен преимущественно аксональный характер поражения нервов на ногах, а также признаки миелопатии в виде незначительного снижения СПВ и увеличения резидуальной латентности.

Таким образом, учитывая жалобы, данные объективного осмотра, неврологический статус, проведенные лабораторные и инструментальные исследования, нали-

чие СД без должного контроля гликемии и лечения, синдрома синкопальных состояний, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и прямой кишки, нарушений памяти пациентке можно поставить следующий клинический диагноз. Хроническая дистальная болевая диабетическая сенсорно-моторная полиневропатия. Диабетическая кардиальная автономная невропатия. Дисциркуляторная энцефалопатия, II стадия смешанного генеза (на фоне артериальной гипертензии 2 ст и сахарного диабета 2-го типа). Синдром умеренных когнитивных нарушений.

В отделении проведено лечение: метформин (850 мг по 2 р/д, Берлитион (600 мг) в/в капельно, 10 дней, затем Берлитион (300 мг) по 2 т 1 раз в день за 30 мин до еды, «Мильгамма композитум» по 1 др. 3 раза в день, Церепр» (400 мг) 2 т утром, 1 т днем, ТромбоАСС (100 мг) 1 т 1 раз в день. Помимо этого, пациентке были даны рекомендации по контролю уровня глюкозы в крови, регулярный прием сахароснижающих препаратов, ношение эластических чулок, прием пищи малыми порциями, увеличение потребления жидкости до 2 л в день, умеренное увеличение потребления соли. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения несистемного головокружения. Существенно уменьшилась выраженность субъективной симптоматики, связанной с диабетической невропатией, а именно менее интенсивным стало чувство жжения, стреляющей, пронзающей боли в ногах. Меньше стали беспокоить ночные пробуждения, связанные с нарушением мочеиспускания и дефекации.

Невропатическая боль, наблюдаемая у пациентки и характеризующаяся жгучими болями, а также гипералгезией с аллодинией в стопах свидетельствует о поражении тонких немиелинизированных нервных волокон, которые обеспечивают проведение болевой и температурной чувствительности. Болевая диабетическая невропатия у пациентов с СД ассоциирована с большей автономной дисфункцией, чем безболевая форма. Как болевые импульсы, так и вегетативная регуляция обеспечиваются тонкими волокнами, что объясняет их большую уязвимость к патологическим процессам, происходящим при диабетической невропатии. Кроме того, существуют доказательства того, что местная вегетативная дисфункция приводит к изменениям в эпинеуральном кровотоке и может играть важную роль в формировании боли [21].

СД является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) [22]. В рассмотренном клиническом случае пациентка имела сразу несколько факторов риска, такие как артериальная гипертензия и СД 2-го типа. При диабетической энцефалопатии отмечается снижение концентрации внимания, способности к целенаправленной деятельности, ухудшение памяти, замедленность мышления, снижение скорости моторных и других психических функций, что может привести к снижению трудоспособности и бытовой адаптации больных. Пациенты с СД 2-го типа также имеют высокий риск развития болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [23].

ЛЕЧЕНИЕ КАН

Лечение КАН направлено на нормализацию уровня глюкозы в крови, воздействие на патофизиологические механизмы развития болезни, коррекцию факторов риска и симптоматическую терапию. Современные подходы включают комбинацию фармакологических и нефармакологических методов лечения, изменение образа жизни, поддержание оптимального уровня глюкозы и контроль таких факторов риска, как гиперлипидемия и гипертония, что позволяет снизить риск развития КАН у пациентов с СД 2-го типа на 60% [24].

Интенсивный гликемический контроль. В исследовании DCCT/EDIC, подтверждено, что активная инсулинотерапия и строгий контроль уровня глюкозы привели к снижению заболеваемости КАН более чем на 50% у пациентов с СД 1-го типа [17]. Но результаты исследования ACCORD свидетельствуют о том, что при интенсивном контроле уровня глюкозы у пациентов с СД 2-го типа подобного успеха в предотвращении прогрессирования диабетической полиневропатии обнаружено не было [25].

Модификация образа жизни включает рациональное питание, оптимальный уровень физической активности и коррекцию веса. Активный образ жизни снижает риск смерти пациентов с СД в три раза [26]. Однако в связи со снижением толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с КАН необходима консультация кардиолога для подбора оптимального уровня физической активности.

Патогенетическая терапия КАН. Вследствие гипергликемии происходит выработка чрезмерного количества активных форм кислорода с последующим развитием эндотелиальной дисфункции и повреждением нервных волокон. Альфа-липоевая кислота (АЛК) является естественным липофильным антиоксидантом и кофактором ключевых ферментов цикла Кребса и приводит к улучшению метаболизма нервной ткани, увеличению выработки АТФ и активации митохондриальных окислительных процессов. Эффективность внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 15 дней была доказана в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEYI, NATHAN 2) и одним метаанализе [27–30]. В исследованиях оценивалась эффективность АЛК в отношении позитивных неврологических симптомов по шкале TSS (покалывание, жжение, онемение, ноющая боль) при болевой ДПН, а также динамика двигательных и чувствительных нарушений по шкале NIS-LL. На основании полученных результатов было сделано заключение, что внутривенное введение АЛК в течение трех недель (15 внутривенных инфузий) достоверно приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и уменьшению неврологических симптомов. Частота побочных эффектов в основной группе была сопоставима с группой плацебо, т.е. препарат является безопасным. Таким образом, внутривенное введение АЛК как препарата с дока-

занной клинической эффективностью в лечении болевой ДПН представляет собой стартовую терапию этого заболевания.

АЛК оказалась эффективным средством и в лечении КАН. Так, в рандомизированном клиническом исследовании DEKAN с участием больных с СД 2-го типа и нарушением вариабельности сердечного ритма основная группа принимала АЛК в таблетках по 200 мг четыре раза в день (800 мг/сут) в течение четырех месяцев. По результатам исследования было выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [31].

Долговременный прием АЛК является безопасным для пациентов, что было показано в исследованиях ALADIN II и NATHAN I, в которых пациенты принимали препарат без перерыва 2 и 4 года. Результаты исследования NATHAN I продемонстрировали также, что применение АЛК приводит к снижению маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α) и повышению активности таких восстановительных ферментов, как каталаза, глутатионредуктаза [32]. Результаты, полученные в исследовании NATHAN-1, позволяют обсуждать не только симптом-модифицирующий эффект АЛК, но болезнь-модифицирующий эффект, т.е. не только уменьшение симптомов заболевания, но и замедление его прогрессирования [33].

Берлитион (Берлин-Хеми/А.Менарини), препарат АЛК, широко используется в лечении ДПН и зарекомендовал себя как препарат с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Результаты проведенных зарубежных, а также российских клинических исследований позволили разработать следующую оптимальную схему назначения Берлитиона при ДПН. Начальная терапия: Берлитион в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 15 дней. После внутривенного введения препарата назначается поддерживающая терапия Берлитиона в дозе 600 мг (2 таблетки по 300 мг) 1 раз в день, в течение 2–6 месяцев. Таблетированную форму препарата рекомендуют принимать за 30 мин до еды. Берлитион является препаратом выбора в лечении ДПН, особенно на ранней стадии заболевания, когда симптомы обратимы, а также при наличии у пациентов КАН. У пациентов с гастроинтестинальной формой невропатии с поражением ЖКТ предпочтительным является внутривенное введение препарата в связи с возможным нарушением всасывания.

У нашей пациентки на фоне приема Берлитиона также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома в ногах и проявлений КАН. Факторами, способствующими замедлению прогрессирования КАН, уменьшению выраженности симптомов и повышению качества жизни пациентов, являются: возраст (чем моложе пациент, тем больше вероятность нормализации деятельности автономной нервной системы), продолжительность СД, отсутствие альбуминурии, снижение массы тела и уровня HbA1c [34].

Симптоматическая терапия КАН включает в себя медикаментозные и немедикаментозные методы лече-

ния. При ортостатической гипотензии к немедикаментозным методам относятся: обильное питье, увеличение потребления соли, умеренная физическая нагрузка, контрастный душ, сон на кровати с приподнятым головным концом, коррекция сопутствующей терапии и исключение препаратов, усугубляющих ортостатическую гипотензию [14]. При тахикардии покоя назначают селективные β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) [35]. При недостаточном эффекте немедикаментозной терапии следует назначить мидодрин, минералокортикоиды (флудрокортизона ацетат в дозе 0,1–0,2 мг в сутки). К препаратам второго ряда относятся пиридостигмин и синтетические аналоги вазопрессина: Эритропозитин, кофеин и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, флурбипрофен, ибупрофен, напроксен) не используются в монотерапии и могут быть рекомендованы только в качестве дополнительных препаратов. В лечении тяжелых форм гипертонии в положении лежа рекомендуется использовать

антигипертензивные препараты короткого действия перед сном, такие как каптоприл, лозартан и низкодозированный пластырь нитроглицерина [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КАН является нередким и тяжелым осложнением СД, сопряженным с высоким кардиоваскулярным риском и повышенной смертностью. Врачам любых специальностей следует быть настороженными в отношении возможной КАН у всех пациентов с СД, регулярно проводить кардиоваскулярные тесты и при выявлении первых симптомов начинать патогенетическую терапию. Берлитион является препаратом с доказанной клинической эффективностью в лечении диабетической полиневропатии и рекомендуется в качестве стартовой терапии у пациентов с различными формами этого заболевания.



Поступила / Received 30.10.2019

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2019

Принята в печать / Accepted 02.12.2019

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 9-й выпуск. Москва; 2019;22(S1). Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Azmi Sh., Petropoulos I.N., Ferdousi M., Ponirakis G., Alam U., Malik R.A. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):186. doi: 10.12688/f1000research.17118.1.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «МИА»; 2011.301 с.
- Vučković-Rebrina S., Barada A., Smirčić-Duvnjak L. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3):73–79. Available at: <http://www.idb.hr/diabetologia/13no3-2.pdf>.
- Haq T., Ahmed T., Latif Z.A., Sayeed M.A., Ashrafuzzaman S.M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus having peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1523–1528. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.015.
- Dewanjee S., Das S., Das A.K., Bhattacharjee N., Dihingia A., Dua T.K., et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:472–523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
- Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):3–30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
- Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
- Bonete G., Dias B.A.L., Leandro D.A.M., Fernande A.N., Pereira C.H., Ribeiro C.T., et al. Impaired Heart Rate Variability, Valsalva and 30:15 Ratio Indexes Are Associated With Reduced Submaximal Exercise Capacity in Subjects With Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107813. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107813.
- Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1–24. doi: 10.4239/wjdv9.i1.1.
- Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;10:419–434. doi: 10.2147/DMSO.S129797.
- Hillis Gr.S., Hata J., Woodward M., Perkovic V., Arima H., Chow C.K., et al. Resting Heart Rate and the Risk of Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e002832. doi: 10.1161/AHA.112.002832.
- Vinik A., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
- Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., Frazier-Mills C., Freeman R., Isaacson S., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
- Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.
- Janovsky C.C., Rolim L.C., de Sa J.R., Poyares D., Tufik S., Silva A.B., Dib S.A. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:119. doi: 10.3389/fendo.2014.00119.
- Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2018;14(4):251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
- Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2009;4(4):56–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333729>.
- Gulichsen E.L., Fleischer J., Ejskjaer N., Eldrup Eb., Tarnow L. Screening for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy Using a New Handheld Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):965–972. doi: 10.1177/193229681200600430.
- Баринков А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2017;2(40):40–52. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vegetativnaya_nevropatiya_pri_sakharnom_diabete_i_metabolicheskom_sindrome_klinicheskie_proyavleniya.html?sphrase_id=40778.
- Gandhi R.A., Marques J.L.B., Selvarajah D., Emery C.J., Tesfaye S. Painful Diabetic Neuropathy Is Associated With Greater Autonomic Dysfunction Than Painless Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1585–1590. doi: 10.2337/dc09-2314.
- Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):90–95. Режим доступа: https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/704?locale=ru_RU.
- Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(4):494–511. doi: 10.1210/er.2007-0034.
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Ziegler D., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.

25. Pop-Busui R, Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V, Fleg J.L., Hoogwerf B.J., et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578–1584. doi: 10.2337/dc10-0125.
26. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(S1):34–40. doi: 10.1002/dmrr.2516.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologica*. 1995;38:1425–1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786016>.
28. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21:114–121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984445>.
29. Аметов А.С. Рекомендации по лечению диабетической невропатии в России. *ПМЖ*. 2010;14:869–878. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Rekomendacii_po_lecheniyu_diabeticheskoy_nevropatii_v_Rossii/
30. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
31. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care*. 1997;20(3):369–373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051389>.
32. Akbari M., Ostadmohammadi V., Tabrizi R., Mobini M., Lankarani K.B., 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. doi: 10.1186/s12986-018-0274-y.
33. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Баринов А.Н. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(4):32–40. Режим доступа: http://umedp.ru/upload/iblock/022/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_pskhiatriya_1_2019_VAK.pdf.
34. Jun J.E., Lee S.E., Choi M.S., Park S.W., Hwang Y.C., Kim J.H. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:29. doi: 10.1186/s12933-019-0830-4.
35. Spallone V., Bellavere F., Scionti L., Maule S., Quadri R., Bax G., et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):69–78. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.005.
1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (ed.). *Standarts of specialized diabet care*. 2019;22(S1). (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
2. Azmi Sh., Petropoulos I.N., Ferdousi M., Ponirakis G., Alam U., Malik R.A. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):186. doi: 10.12688/f1000research.17118.1.
3. Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaya neyropatiya = Diabetic neuropathy*. 2-ed. Moscow; 2011.301. (In Russ.)
4. Vučković-Rebrina S., Barada A., Smirčić-Duvnjak L. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(3):73–79. Available at: <http://www.idb.hr/diabetologia/13no3-2.pdf>.
5. Haq T., Ahmed T., Latif Z.A., Sayeed M.A., Ashrafuzzaman S.M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus having peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1523–1528. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.015.
6. Dewanjee S., Das S., Das A.K., Bhattacharjee N., Dihingia A., Dua T.K., et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:472–523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034.
7. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):3–30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
8. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev. Med Chem*. 2016;16(2):120–162. doi: 10.2174/1389557515666150909143737.
9. Bonete G., Dias B.A.L., Leandro D.A.M., Fernandes A.N., Pereira C.H., Ribeiro C.T., et al. Impaired Heart Rate Variability, Valsalva and 30:15 Ratio Indexes Are Associated With Reduced Submaximal Exercise Capacity in Subjects With Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107813. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107813.
10. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1–24. doi: 10.4239/wjcd.v9.i1.1.
11. Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;10:419–434. doi: 10.2147/DMSO.S129797.
12. Hillis Gr.S., Hata J., Woodward M., Perkovic V., Arima H., Chow C.K., et al. Resting Heart Rate and the Risk of Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e002832. doi: 10.1161/JAHA.112.002832.
13. Vinik A., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
14. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., Frazier-Mills C., Freeman R., Isaacson S., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567–1582. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
15. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.
16. Janovsky C.C., Rolim L.C., de Sa J.R., Poyares D., Tufik S., Silva A.B., Dib S.A. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:119. doi: 10.3389/fendo.2014.00119.
17. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
18. Valeeva F.V., Shaidullina M.R. Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2009;(4):56–60. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13333729>.
19. Gulichsen E.L., Fleischer J., Ejksjaer N., Eldrup Eb., Tarnow L. Screening for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy Using a New Handheld Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):965–972. doi: 10.1177/193229681200600430.
20. Barinov A.N. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus and metabolic syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2017;(2):40–52. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vegetativnaya_nevropatiya_pri_sakharnom_diabete_i_metabolicheskom_sindrome_klinicheskie_proyavleniya.html?sphrase_id=40778.
21. Gandhi R. A., Marques J.L.B., Selvarajah D., Emery C.J., Tesfaye S. Painful Diabetic Neuropathy Is Associated With Greater Autonomic Dysfunction Than Painless Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1585–1590. doi: 10.2337/dc09-2314.
22. Sosina V.B., Zakharov V.V., Strokov I.A., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90–95. (In Russ.) Available at: https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/704?locale=ru_RU.
23. Kodl C.T., Sequist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(4):494–511. doi: 10.1210/er.2007-0034.
24. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Ziegler D., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
25. Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V, Fleg J.L., Hoogwerf B.J., et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578–1584. doi: 10.2337/dc10-0125.

26. Esposito K., Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes, *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(S1):34–40. doi: 10.1002/dmrr.2516.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. (ALADIN study group). *Diabetologica.* 1995;38:1425–1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786016>.
28. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21:114–121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984445>.
29. Ametov A.S. Recommendations for the treatment of diabetic neuropathy in Russia. *RMZH = RMJ.* 2010;14:869–878. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Rekomendacii_po_lecheniyu_diabeticheskoy_nevropatii_v_Rossii/
30. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. doi: 10.1155/2012/456279.
31. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369–373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051389>.
32. Akbari M., Ostadmohammadi V., Tabrizi R., Mobini M., Lankarani K.B., 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. doi: 10.1186/s12986-018-0274-y.
33. Strokov I.A., Akhmedzhanova L.T., Fokina A.S., Barinov A.N. Pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy with alpha lipoic acid from the point of view of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019;4(3):32–40. Available at: http://umedp.ru/upload/iblock/022/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psihiatriya_1_2019_VAK.pdf.
34. Jun J.E., Lee S.E., Choi M.S., Park S.W., Hwang Y.C., Kim J.H. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:29. doi: 10.1186/s12933-019-0830-4.
35. Spallone V., Bellavere F., Scionti L., Maule S., Quadri R., Bax G., et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):69–78. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.005.

Информация об авторах:

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, институт клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: luiziana78@mail.ru

Белякова Татьяна Александровна, студентка 6-го курса института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: perfect44@mail.ru

Подковко Юлия Андреевна, студентка 6-го курса института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: pdkvk-julia@mail.ru

Шор Юлия Марковна, врач-невролог, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2; e-mail: julenoksh76@mail.ru

Information about the authors:

Luiza T. Akhmedzhanova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: luiziana78@mail.ru

Tat'yana A. Belyakova, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: perfect44@mail.ru

Yuliya A. Podkovko, Neurologist, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: julenoksh76@mail.ru

Yuliya M. Shor, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 19, bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: pdkvk-julia@mail.ru