

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ

В статье дается обзор наиболее современных представлений о патогенезе, клинической картине и терапии диабетических полинейропатий. Приводятся данные об эпидемиологии состояния, классификация диабетических полинейропатий; рассматриваются вопросы симптоматологии, морфологических изменений при данной патологии. Обсуждаются проблемы этиопатогенетической и симптоматической терапии полинейропатий, основанные на результатах многоцентровых клинических исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, полинейропатия, альфа-липоевая кислота.

M.M. TANASHYAN, MD, Prof., K.V. Antonova, PhD in medicine, A.A. RASKURAZHEV, PhD in medicine
Research Centre of Neurology FGBNU

DIABETIC POLYNEUROPATHY: PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION AND NEW APPROACHES TO PERSONALIZED TREATMENT
In summary, this review provides complex presentation of the most contemporary concepts of pathogenesis, clinical presentation and therapy of diabetic polyneuropathies. The article also provides data on the epidemiology of the condition, classification of diabetic polyneuropathies; considers issues of symptomatology, morphological changes in this pathology. The problems of etiopathogenetic and symptomatic therapy of polyneuropathies are discussed using the results of multicentre clinical trials.

Keywords: diabetes mellitus, polyneuropathy, alpha-lipoic acid.

В последние десятилетия в большинстве экономически развитых стран мира произошли существенные изменения в состоянии здоровья населения и характере заболеваемости за счет значительного увеличения удельного веса так называемых хронических неинфекционных болезней. К их числу относится и сахарный диабет (СД) – заболевание, вызывающее множество осложнений, в т. ч. поражение центральной и периферической нервной системы.

По данным IDF, за последние 10 лет численность больных СД в мире увеличилась более чем в 2 раза и достигла 415 млн человек в 2015 г. По данным ВОЗ, количество больных СД в мире еще больше: с 1980 г. по 2014 г. оно возросло со 108 млн до 422 млн [1]. Рост заболеваемости продолжается, несмотря на меры, осуществляемые на межгосударственном уровне. В декабре 2006 г. на Генеральной Ассамблее ООН принята резолюция о необходимости объединения всех стран в борьбе со стремительно распространяющейся угрозой СД (резолюция ООН 61/225 от 10.12.2006 г.). В 2011 г. была принята политическая декларация ООН, обращенная к национальным системам здравоохранения, с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание уделено проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения.

В России численность больных СД возросла в 1,5 раза за 10 лет [2]. По данным Государственного регистра больных СД, на конец 2016 г. в РФ на диспансерном учете состояло около 4,35 млн, из них 92% – больные с СД 2 типа. Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что диагно-

стируется лишь 50% случаев СД [3]. Глобальная эпидемия СД приводит к увеличению распространенности его осложнений, в т. ч. поражений нервной системы. Нейропатические осложнения являются значительным бременем как для больных, так и для общества в целом. Наряду с другими диабетическими осложнениями структурные и функциональные изменения нервной системы – как центральной, так и периферической – играют роль фактора, лимитирующего качество и продолжительность жизни больных. За последние 20 лет увеличилась распространенность СД среди пациентов с инсультом [4, 5]. Так, инсульт относится к основным причинам смерти больных СД: от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) погибает около 20% лиц с СД [6]. С другой стороны, поражение периферической нервной системы относится к наиболее частым осложнениям СД. Около 50% пациентов с СД в целом и 20% больных в дебюте СД 2 типа имеют признаки диабетической периферической нейропатии (ДПН) [7]. Показатели распространенности ДПН среди больных СД значительно различаются – от 2,4 до 78,8% [8].

Масштабность проблемы поражения нервной системы как результат эпидемии СД, ее медицинская и социально-экономическая значимость определяют настоятельную необходимость дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе диабетической нейропатии, мер ее профилактики и лечения.

Диабетические нейропатии протекают с различной клинической манифестацией, могут быть фокальными или диффузными. У 50% больных ДПН протекает бессимптомно [9]. Генерализованные симметричные нейропатии формируют наибольшие медико-социальные и медико-

экономические проблемы в неврологии и эндокринологии из-за частоты встречаемости, тяжести течения, нарушения качества жизни, утраты трудоспособности и ухудшения прогноза в отношении продолжительности жизни [10]. Периферическая нейропатия является не только одним из наиболее частых осложнений СД, но и одной из ведущих причин инвалидности и снижения качества жизни в результате потери чувствительности, боли, нарушения походки, связанных с падениями травм, изъязвления стопы и ампутации. Традиционно ДПН рассматривалась в аспекте ухудшения состояния здоровья самого пациента и экономического бремени для здравоохранения в целом. Однако есть данные о том, что больной с ДПН, будучи водителем транспортного средства, может представлять потенциальную угрозу не только для себя, но и для окружающих. У пациентов с диабетической нейропатией нижних конечностей отсрочена реакция торможения, что может привести к нарушению возможности управлять автомобилем. Так, у водителей с ДПН среднее время срабатывания тормоза больше, чем предлагаемый порог безопасности 0,70 секунды. А больные с сочетанием сенсомоторной нейропатии нижних конечностей и патологии стопы чаще демонстрируют аномальные реакции при использовании автомобильных тормозов [11–13]. Нарушение зрачковых реакций является проявлением автономной полинейропатии как составной части ДПН и выражается уменьшением диаметра зрачка при адаптации к темноте на ранних стадиях и отсутствием и очень медленным и неполным расширением зрачка в дальнейшем. Клинически эти нарушения проявляются затруднением вождения автомобиля в ночное время.

Наиболее часто встречаются ДПН и автономная нейропатия [14], в остальных случаях – фокальные поражения [15, 16], поражение корешков спинальных нервов грудного и поясничного уровней (не более 3%), мононейропатии (наиболее часто с вовлечением глазодвигательного и срединного нервов – до 25%), множественная мононевропатия с поражением нескольких отдельных периферических нервов [17].

Наиболее современная классификация поражений периферической нервной системы при СД представлена ниже.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

А. Диффузная нейропатия

Дистальная симметричная полинейропатия:

- преимущественно с поражением тонких волокон;
- преимущественно с поражением толстых волокон;
- смешанная нейропатия (наиболее частая).

Вегетативная (автономная):

- с вовлечением сердечно-сосудистой системы;
- снижение вариабельности сердечного ритма;
- тахикардия в покое;
- ортостатическая гипотензия;
- внезапная сердечная смерть (злокачественная аритмия).

С вовлечением желудочно-кишечного тракта;

- диабетический гастропарез (гастропатия);

- диабетическая энтеропатия (диарея);
- снижение моторики толстого кишечника (запоры).

С вовлечением мочеполовой системы:

- диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевого пузыря);
- эректильная дисфункция;
- сексуальная дисфункция у женщин.

Дисфункция потоотделения:

- дистальный гипогидроз/ангидроз;
- потоотделение после еды.

Патология зрачковых реакций.

Нераспознаваемая гипогликемия (больной не чувствует проявлений гипогликемии).

В. Мононейропатии (множественные мононейропатии) (атипичные формы):

- изолированные нейропатии черепных или периферических нервов (например, глазодвигательного, локтевого, срединного, бедренного, малоберцового нервов);
- множественные мононейропатии (могут напоминать полинейропатии).

С. Радикулопатии или полирадикулопатии (атипичные формы):

- нейропатия корешков и сплетений (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия);
- радикулопатия на грудном уровне.

Недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при диабете:

- параличи от сдавления;
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
- нейропатия корешков и сплетений;
- острая болезненная нейропатия с поражением тонких волокон (ятрогенная).

Результаты проведенных ранее исследований показали, что интенсификация терапии СД 2 типа или многофакторное воздействие для уменьшения кардиоваскулярного риска недостаточны для замедления прогрессирования ДПН

К факторам риска развития ДПН относятся длительное течение СД, плохой гликемический контроль, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, а также высокий рост (DCST). Известно, что у мужчин с СД 2 типа ДПН может развиваться раньше, чем у женщин, а нейропатическая боль поражает чаще женщин [18], однако не все исследователи подтверждают эти гендерные различия [19].

Исследования DCST и UKPDS показали четкую взаимосвязь между хронической гипергликемией и осложнениями СД. Хороший гликемический контроль продемонстрировал возможность предотвращения ДПН у пациентов с СД 1 типа [20, 21] и замедления прогрессирования у больных с СД 2 [22], однако эффекта восстановления нейронального повреждения не выявлено. С другой сто-

роны, результаты проведенных ранее исследований показали, что интенсификация терапии СД 2 типа или многофакторное воздействие для уменьшения сердечно-сосудистого риска недостаточны для замедления прогрессирования ДПН [23–25]. Следует отметить, что специфические факторы развития болевой формы ДПН не определены [26].

Возрастает количество сообщений о том, что ожирение и метаболический синдром ассоциированы с риском нейропатии. Кроме того, в нескольких исследованиях показано, что у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом повышен риск сенсорной полинейропатии до начала манифестного СД, что даже привело к появлению термина «предиабетическая полинейропатия» [27]. С другой стороны, у пациентов с полинейропатией отмечен повышенный риск развития метаболического синдрома [7].

Показательно, что полинейропатия может отмечаться и у категорий риска СД – предиабета: при нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), повышении уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) в диапазоне 5,7–6,4%. Пациенты с предиабетом могут страдать различными формами нейропатии, такими как периферическая [28–31], нейропатия мелких волокон [32], автономная нейропатия [33]. В исследовании MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) было показано, что у пациентов с НТГ признаки ДПН выявлялись в два раза чаще, чем в популяции без нарушений углеводного обмена [34]. Предполагается, что даже небольшое повышение гликемии может являться причиной развития нейропатии на этапе предиабета [35].

Связь ранних этапов нарушения углеводного обмена и полинейропатии является предметом изучения. Проведение конфокальной микроскопии роговицы (чувствительного неинвазивного метода оценки мелких немиелинизированных нервных волокон роговой оболочки) позволяет проводить раннюю диагностику патологии тонких волокон при метаболических нарушениях уже на этапе НТГ [36, 37]. Кроме того, показано, что конфокальная микроскопия является наиболее эффективным методом идентификации бессимптомного развития и прогрессирования нейропатии при СД 1 типа [38].

Другой неинвазивный метод, позволяющий выявить ДПН на субклиническом этапе, – электронейромиография (ЭНМГ). Так, субклиническая ДПН, диагностируемая только по данным ЭНМГ, выявляется у 75% и 45% больных с длительностью СД до 3 лет и от 3 до 10 лет соответственно [39]. Следует отметить, что не все исследователи обнаруживают наличие ДПН у пациентов с начальным нарушением углеводного обмена [40, 41]. В диагностике ДПН при НТГ, как и при СД, результаты зависят от метода исследования. Так, углубленное электромиографическое исследование наиболее дистальных сенсорных нервов позволяет обнаружить ранние нарушения нервной проводимости у пациентов с НТГ и СД, даже в тех субклинических случаях, когда использование рутинного метода ЭНМГ еще не позволяет выявить эти изменения [42].

Поражение периферической нервной системы является фактором риска и цереброваскулярных заболеваний. При этом ДПН ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. и ОНМК [43]. Кроме того, показано, что наличие диабетической автономной нейропатии является независимым фактором риска развития инсульта. Это может быть связано с поражением церебральных сосудов и нарушением регуляции церебрального кровотока [44].

ПАТОГЕНЕЗ

Выраженность и продолжительность нарушений углеводного обмена играют ключевую роль в повреждении органов и тканей. С хронической гипергликемией связывают развитие всех осложнений при СД. Эффект глюкозотоксичности, взаимодействия глюкозы с липидами, белками, в т. ч. и структурными компонентами биологических жидкостей реализуется в образовании конечных продуктов гликирования. При СД и длительной гипергликемии происходит гликирование различных белков организма [45].

Формы патологического воздействия продуктов гликирования разнообразны: увеличение синтеза цитокинов, факторов роста, активация процессов пролиферации и склерозирования, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразование, эпигенетические изменения [46]. Патологические процессы инициируются гипергликемией, и даже нормализация уровня глюкозы крови не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования.

В настоящее время показано, что даже преходящая гипергликемия индуцирует долгосрочные эпигенетические изменения – изменения в генной экспрессии без нарушений последовательности ДНК [47].

Эпигенетические вариации подразделяются на три основные категории: метилирование ДНК; механизмы на основе РНК, включая микроРНК и некодирующие РНК; посттрансляционные модификации гистонов. Происходит ремоделирование цепи хроматина ДНК для обеспечения транскрипции генов и продукции белков. Вызванное эпигенетическими механизмами образование белка p66Shc вызывает персистирующую гиперпродукцию активных форм кислорода митохондриями и снижает активность антиоксидантных ферментов [48]. Результатом этих процессов являются эндотелиальная дисфункция, апоптоз, поражение нервных волокон [49].

Несмотря на распространенность ДПН, ее патогенез остается не до конца изученным, и механизмы, лежащие в основе нейропатии при СД 1 типа и СД 2 типа, являются перекрывающимися, но разными.

В настоящее время с позиции мультифакториального патогенеза обсуждается роль следующих метаболических и васкулярных факторов в развитии этого осложнения СД: активизация полиолового пути, что ведет к аккумуляции сорбитола, фруктозы, уменьшению содержания миоинозитола, снижению активности мембранной Na⁺/K⁺-АТФазы; эндоневральный микроваскулярный дефицит с развитием ишемии и гипоксии, образованием свобод-

ных радикалов (окислительный стресс); активизация нуклеарного фактора κВ; увеличение активности протеинкиназы С и поли (АДФ-рибоза)-полимеразы(PARP); нарушения метаболизма N-6 жирных кислот и простагландинов, что приводит к повреждениям мембранных структур нерва, микроваскулярным и гемореологическим нарушениям; дефицит нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, нейротрофин-3, инсулин-подобный фактор роста и нарушения аксонального транспорта; аккумуляция конечных продуктов избыточного гликирования в протеинах нерва и/или сосудистой стенки; иммунологические процессы с нарастанием системного воспаления и образованием аутоантител к *n. vagus*, симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников [50–52].

Роль избыточного образования свободных радикалов в развитии ДПН велика. Влияние окислительного стресса на нервную проводимость можно зарегистрировать с помощью нейрофизиологических методов. Так, обнаружена взаимосвязь между интенсивностью окислительного стресса и амплитудой М-ответа и скоростью распространения возбуждения по данным ЭНМГ [53].

Основным методом профилактики и лечения ДПН являются достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля у больных СД

Выявлена ассоциация уровня маркеров воспаления и ДПН. Было исследовано 10 таких маркеров и показано, что уровни СРБ и IL-6 имеют прямую взаимосвязь, а уровень IL-18 – обратную зависимость с наличием и выраженностью проявлений полинейропатии [54].

Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу нарушения процессов регенерации при СД. Развитие ДПН происходит параллельно с поражением микрососудистого русла и развитием нефропатии. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации и повышенное соотношение альбумина и креатинина ассоциированы с риском поражения нерва, что было подтверждено измерением скорости проведения по нервам [55]. Ряд авторов расценивает инсулинотерапию как независимый фактор риска ДПН (OR 1,57 [95% CI 1,15–2,13]) [56, 57]. Болевая форма ДПН отмечается чаще у больных, получающих инсулинотерапию, чем у лиц, принимающих другие сахароснижающие препараты и находящихся на диете (54,7, 50,6 и 42,1% соответственно; $p = 0,0001$) [58].

Симптомы ДПН, особенно нейропатическая боль, могут появиться внезапно и быть достаточно выраженными, что сопряжено с ухудшением качества жизни, снижением мобильности, развитием депрессии и социальной дезадаптацией [59]. Полинейропатия начинается с поражения дистальных отделов ног и затем распространяется проксимально (полинейропатия, зависящая от длины нервов). Тонкие сенсорные волокна страдают в первую очередь. Обычно появление симптомов индуцировано повреждением тонких волокон, что проявляется болью,

дисестезиями (неприятные патологические ощущения жжения и покалывания) и онемением (позитивная нейропатическая симптоматика).

Неврологический дефицит проявляется в снижении поверхностной чувствительности (болевой и температурной), глубокой (вибрационной) чувствительности и рефлексов. Двигательные нарушения – слабость и атрофия мышц стоп и голени отмечаются на более поздних стадиях заболевания. ДПН вызывает расстройство чувствительности в руках и ногах по типу «перчаток» и «чулок». Помимо этого, при ДПН развивается повреждение толстых миелиновых А-бета соматических волокон, которые обеспечивают суставно-мышечное чувство, вибрационную и тактильную чувствительность. В клинической картине у пациентов с поражением толстых волокон отмечаются жалобы на онемение, покалывание, а также болезненные ощущения. Часто встречается шаткость походки, в особенности в темноте или при ходьбе по неровной поверхности. Пациенты с такого рода полинейропатией относятся к группе высокого риска развития язвенных поражений, а в конечном счете – ампутации.

У меньшей части больных ДПН отмечается преимущественное вовлечение в патологический процесс тонких миелиновых А-дельта волокон, обеспечивающих температурную и болевую чувствительность, а также немиелинизированных С (соматических) волокон, несущих термомеханическую импульсацию и сигналы «химической боли» (тонкие волокна). У пациентов с ДПН тонких волокон снижена температурная и болевая чувствительность при относительно сохранной вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Достаточно часто развиваются нейропатические боли, которые пациентами описываются как жгучие, жалющие, тянущие, по типу «иголок» (табл.).

Морфологические изменения при ДПН:

- первичная аксональная дегенерация;
- фокальная или сегментарная демиелинизация крупных или мелких миелинизированных нервных волокон с вторичной дегенерацией или без таковой;
- дегенерация немиелинизированных тонких волокон.

К распространенным «недиабетическим» нейропатиям у пациентов с СД относятся: хроническая воспалительная полинейропатия, нейропатия на фоне дефицита цианокобаламина, нейропатии на фоне гипотиреоза или уремии.

ЛЕЧЕНИЕ

В подходах к лечению осложнений СД, в т. ч. и поражений нервной системы, остается много нерешенных вопросов. При высокой распространенности ДПН и отсутствии действенных превентивных мер встает задача ее своевременного выявления и лечения осложнений. Основным методом профилактики и лечения ДПН являются достижение и длительное поддержание оптимального гликемического контроля у больных СД. Возможности лечения СД за последние годы существенно расширились: появились новые классы препаратов, предоставля-

ющие возможность эффективной и безопасной антигипергликемической терапии. Но, к сожалению, в реальной клинической практике длительное обеспечение целевых значений углеводного обмена возможно лишь у части пациентов [61]. При этом даже улучшение компенсации углеводного обмена, доведение показателей до целевых значений у больных СД не сопровождаются нормализа-

Таблица. Дифференциальный диагноз диабетической нейропатии [60]

Дистальные симметричные полинейропатии
Метаболические (уремическая, дефицит фолиевой кислоты / цианокобаламина, гипотиреоз, порфирия)
Токсические (алкогольная, ятрогенная, связанные с отравлениями тяжелыми металлами или промышленными углеводородами)
Инфекционные или воспалительные нейропатии на фоне саркоидоза, лепры, заболеваний соединительной ткани
Прочие (диспротеинемическая, паранеопластическая, на фоне лейкомии или лимфомы, амилоидоза, наследственные нейропатии)
Болевой синдром и парестезии без двигательного неврологического дефицита
Ранняя стадия нейропатии малых волокон
Психосоматические расстройства (истерия, депрессия и пр.)
Вегетативные нейропатии
Синдром Шая – Дрейджера
Синдром Райли – Дея
Идиопатическая ортостатическая гипотензия
Моторная полинейропатия
Синдром Гийена – Барре
Первичная миопатия
Отравления тяжелыми металлами
Нейропатия бедренного нерва
Дегенеративные патологии межпозвоночных дисков
Очаговые поражения спинного мозга
Поражения конского хвоста (например, объемным образованием)
Коагулопатии
Черепные невропатии
Аневризма внутренней сонной артерии
Внутричерепные новообразования
Множественные мононевропатии
Васкулиты
Амилоидоз
Акромегалия
Коагулопатии

цией оксидантного статуса [62]. Это определяет целесообразность применения антиоксидантов в комплексном лечении СД [63]. Применение препаратов с антиоксидантным механизмом действия в лечении ДПН патогенетически обосновано.

В лечении больных с ДПН важны такие меры, как снижение веса, прекращение курения, контроль артериального давления и коррекция дислипидемии [64]. Следует отметить, что терапия ДПН представляет определенные сложности для практических врачей [65].

В данном обзоре мы сфокусируем внимание на этиологически обоснованном лечении. Базисом лечения ДПН и других осложнений СД является гликемический контроль с учетом основных механизмов, описанных выше, где избыток глюкозы отвечает за повреждение нервов и отсутствие регенерации.

ПРЕПАРАТЫ, НАЗНАЧАЕМЫЕ БОЛЬНЫМ С СД, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ДПН

Терапия метформином может изменять выраженность окислительного стресса [66]. С другой стороны, имелись сообщения о том, что длительный прием метформина может способствовать развитию дефицита витамина B_{12} , но без убедительных доказательств того, что дефицит витамина B_{12} влияет на наличие или тяжесть периферической нейропатии [67, 68]. Ряд авторов рекомендуют дополнительно назначать препараты витамина B_{12} пациентам, длительно принимающим метформин. Статины и фенофибрат уменьшают проявления окислительного стресса у больных СД, но убедительных данных, подтверждающих их влияние на течение ДПН, в настоящее время не получено [69].

Убихинон (коэнзим Q10) – это витаминоподобное вещество, которое является компонентом цепи переноса митохондриальных электронов и способствует синтезу аденозинтрифосфата. Он восстанавливается до убихинола и перераспределяется в липопротеины, предположительно для защиты их от окисления [70]. Есть сообщения о возможных положительных эффектах в случае применения у больных с ДПН [71].

Альфа-липоевая (АЛК) кислота, бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и ряд других препаратов рассматриваются в качестве агентов, направленных на уменьшение проявлений окислительного стресса при поражении нервной системы.

АЛК, также известная как тиоктовая кислота, является естественным соединением, которое действует как кофактор для основных комплексов в митохондриальных ферментах. Она содержит две тиоловые группы, способные окисляться или восстанавливаться. Восстановленная форма называется дигидролипотиновой кислотой, и ее окисленной формой является АЛК. Она может пересекать гематоэнцефалический барьер и восстанавливать другие антиоксиданты, такие как витамин С, витамин Е и глутатион [72]. Как экспериментальные, так и клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности применения АЛК при поражении нервной системы.

АЛК используется для лечения полинейропатии достаточно давно, но серьезный интерес к этому препарату возник в середине 1990-х гг. Первая серия исследований, посвященных способности АЛК оказывать благотворное влияние на ДПН, была названа ALADIN (альфа-липоевая кислота при диабетической нейропатии). В 1995 г. в ALADIN I были включены 328 пациентов с СД 2 типа с симптоматической периферической нейропатией, они были случайным образом распределены в группы по трем видам лечения: по 1200, 600 или 100 мг внутривенного введения АЛК. Результаты были положительными при значительном снижении оценки симптомов по сравнению с плацебо после 19 дней лечения и при хорошем профиле безопасности на фоне введения 600 мг/сут [73]. Было показано, что АЛК имеет отчетливый дозозависимый эффект на позитивную невропатическую симптоматику при ДПН. В 1999 г. были опубликованы результаты исследования ALADIN II, в ходе которого в течение 24 мес. проводилось лечение: изначально с внутривенным введением АЛК в течение 5 дней, а затем *per os* [74]. В исследовании ALADIN II [75] ЭНМГ-тестирование показало увеличение скорости распространения возбуждения по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа.

Наконец, в ALADIN III были обследованы 509 амбулаторных пациентов, получавших в течение 6 мес. АЛК по 600 мг/сут, было зафиксировано уменьшение показателя неврологического дефицита (NIS), но без изменения симптомов. Авторы связали этот результат с возможным увеличением межцентральной изменчивости при подсчете симптомов во время исследования [76]. АЛК была включена в качестве единственного метода этиологического лечения ДПН в международные руководства, и ряд других исследований впоследствии подтвердили благоприятные результаты даже спустя 4 года после лечения [77–79]. Также показано, что АЛК нормализует окислительный статус у больных ДПН, способствует восстановлению баланса в про- и антиоксидантной системе, уменьшает проявления окислительного стресса, улучшает функциональное состояние периферических нервов [80], предотвращает образование конечных продуктов гликирования, усиливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нервам. Лечение с применением АЛК снижает выраженность клинических проявлений ДПН у больных СД 1 типа; на фоне лечения препаратом улучшается скорость проведения возбуждения по нервам (по данным ЭНМГ). На фоне лечения отмечается положительное влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма. АЛК может применяться для лечения ДПН, особенно в случаях с выраженным болевым синдромом [81]. В эксперименте показано, что АЛК обладает протективным эффектом в отношении шванновских клеток, уменьшая апоптоз в условиях гипергликемии [82].

АЛК эффективна и безопасна при лечении диабетической нейропатии, как показано в ряде двойных слепых

РКИ (уровень доказательности 1b): ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II, NATHAN 1.

В исследовании симптоматической ДПН (SYDNEY) показано, что применение АЛК *per os* в течение 5 нед. привело к существенному уменьшению нейропатической боли по сравнению с плацебо [76]. В другом исследовании показана эффективность и на фоне 3 нед. приема [83]. Прием АЛК *per os* в течение 4 мес. показал положительное влияние на течение ДПН, уменьшение ночных болей, причем наибольший эффект, что ожидаемо, был показан в группе больных с хорошими показателями углеводного обмена [84]. Не все исследования подтверждают положительные эффекты АЛК в отношении ДПН. Применение АЛК в инъекционных формах приводит к умеренному улучшению неврологических параметров [85].

Эффективность и безопасность АЛК продемонстрированы в проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (NATHAN) параллельных групп, включавших 460 пациентов с ДПН. Через 4 года было показано, что прием 600 мг АЛК хорошо переносится и уменьшает неврологическую симптоматику и дефицит [86].

Показаны эффекты АЛК при лечении ДПН, ее различных форм: кардиоваскулярной формы и энтеропатии [87, 88].

Ретроспективное исследование в реальной клинической практике в Германии показало, что переход от длительного лечения АЛК к центральному анальгетику (такие препараты, как габапентин) при болевой ДПН был связан со значительно более высокой скоростью возникновения побочных эффектов, увеличением частоты амбулаторных посещений и суточных затрат на лечение [89].

В Научном центре неврологии было проведено клиническое исследование, посвященное оценке влияния препарата тиоктовой кислоты (Берлитион® 600, концентрат для приготовления раствора для инфузий) на динамику клинической симптоматики у 40 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и проявлениями ДПН). Препарат вводился в дозе 600 мг на 250 мл физиологического раствора ежедневно в течение 14 дней. В ходе исследования не допускался прием других антиоксидантов и метаболических средств. Следует отметить, что препарат хорошо переносился, случаев отмены лечения в связи с развитием побочных эффектов в данной работе не было. Рассмотрение клинической симптоматики после проведенного лечения выявило четкое уменьшение выраженности полиневритического синдрома и его симптомов, таких как боль, жжение, парестезии, онемение. Оценка электромиографических показателей на фоне 2-недельного курса лечения препаратом Берлитион® 600 продемонстрировала положительную динамику параметров исследования медиального подошвенного нерва в обеих группах: увеличение скорости распространения возбуждения с $34 \pm 3,9$ м/с до $41,3 \pm 2,8$ м/с ($p = 0,08$) в группе с первым типом нарушения ЭНМГ-параметров и увеличение амплитуды S-ответа с $3,7 \pm 2,5$ мВ до $4,1 \pm 2,1$ мВ в группе со вторым типом нарушения ЭНМГ-параметров к концу периода лечения ($p = 0,134$).

Помимо этого, на фоне проведенного лечения отмечалось существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и инсулинорезистентности в виде статистически значимого снижения индекса инсулинорезистентности с $3,52 \pm 1,9$ до $2,43 \pm 1,02$ ($p < 0,05$) [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН – сложный и многогранный клинический феномен, нередко являющийся следствием не всегда одно-

значных и успешных подходов к коррекции комплекса метаболических изменений у пациентов с СД. Так, накопленные за последние десятилетия успехи в фармакотерапии СД позволяют в настоящее время безопасно улучшать показатели углеводного обмена, при этом лечение ДПН должно проводиться индивидуализированно и с использованием комплексного подхода, включающего, в частности, патогенетическую коррекцию и применение антиоксидантных субстратов (альфа-липоевой кислоты).



ЛИТЕРАТУРА

- Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Accessed January 3, 2017.
- Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 гг.» Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*, 2013, спецвыпуск 2.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016, 19(2): 104-112.
- Béjot Y, Giroud M. Stroke in diabetic patients. *Diabetes Metab*, 2010 Oct, 36(Suppl 3): 84-87. doi: 10.1016/S1262-3636(10)70472-9.
- Khoury JC et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*, 2013 Jun, 44(6): 1500-1504.
- Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*, 2012 Jun, 12(3): 314-323.
- Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*, 2017 Mar 7 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12650>; doi: 10.1111/jdi.12650.
- Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 2016: 3425617. doi: 10.1155/2016/3425617.
- Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Archives of Medical Science : AMS*, 2014, 10(2): 345-354.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2014. Гл. 22: 597-620.
- Meyr AJ, Spiess KE. Diabetic Driving Studies-Part 1: Brake Response Time in Diabetic Drivers With Lower Extremity Neuropathy. *J Foot Ankle Surg*, 2017 May – Jun, 56(3): 568-572. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.042.
- Spiess KE, Sansosti LE, Meyr AJ. Diabetic Driving Studies-Part 2: A Comparison of Brake Response Time Between Drivers With Diabetes With and Without Lower Extremity Sensorimotor Neuropathy. *J Foot Ankle Surg*, 2017 May – Jun, 56(3): 573-576. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.043.
- Sansosti LE, Spiess KE, Meyr AJ. Diabetic Driving Studies-Part 3: A Comparison of Mean Brake Response Time Between Neuropathic Diabetic Drivers With and Without Foot Pathology. *J Foot Ankle Surg*, 2017 May – Jun, 56(3): 577-580. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.044.
- Standards of Medical Care in Diabetes, 2015 Edition. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl. 1): 58-66.
- Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002 Mar, 25(3): 565-569.
- Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews*, 1999, 7: 245-252.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43: 817-824.
- Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*, 2008 Mar-Apr, 22(2): 83-87.
- Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни*, 2012, 1: 25-31.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*, 2014, 14: 528.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care*, 2014, 37: 31-38.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al, ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 2010, 376: 419-430.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560-2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al., VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360: 129-139.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 580-591.
- Rajan RS, de Gray L, George E. Painful diabetic neuropathy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2014, 14(5): 230-235.
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1294-1299.
- Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Curr Diab Rep*, 2007, 7: 420-424.
- Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist*, 2008, 14: 23-29.
- Rajabally YA. Neuropathy and impaired glucose tolerance: an updated review of the evidence. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124: 1-8.
- Horowitz SH. Recent clinical advances in diabetic polyneuropathy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19: 573-578.
- Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K et al. Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2005, 3: 113-121.
- Kuroda N, Taniguchi H, Baba S, Yamamoto M. The pupillary light reflex in borderline diabetes. *J Int Med Res*, 1989, 17: 205-211.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, for the KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008, 31: 464-469.
- Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(7): 635-643.
- Bhutani J, Chakinala RC, Bhutani S, Sachdeva S. Endocrine and metabolic disease: Confocal microscopy as a diagnostic aid. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015 Jan-Feb, 19(1): 171-173.
- Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, Jones W, Jeziorska M, Marshall A et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2643-2646.
- Edwards K, Pritchard N, Dehghani C et al. Corneal confocal microscopy best identifies the development and progression of neuropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2017 May 5. pii: S1056-8727(16)30705-X. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.025. [Epub ahead of print].
- Митрофанова И.Н. Особенности развития и течения дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом первого типа. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2008.
- Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: The OC IG Survey. *Diabetes Care*, 2012 Mar, 35: 584.
- Pourhamidi K, Dahlin LB, Englund E, Rolandsson O. No Difference in Small or Large Nerve Fiber Function Between Individuals With Normal Glucose Tolerance and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 2013 April, 36(4): 962-964.
- Sun Im, Sung-Rae Kim, Joo Hyun Park et al. Assessment of the Medial Dorsal Cutaneous, Dorsal Sural, and Medial Plantar Nerves in

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препара-

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol. 21, P. 114-121

Подробная информация о препаратах

содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

- Impaired Glucose Tolerance and Diabetic Patients With Normal Sural and Superficial Peroneal Nerve Responses. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 834-839.
43. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*, 2014 Dec, 100(23): 1837-1843.
 44. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci*, 2003, 108(1-2): 73.
 45. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*, 2006 Dec 19, 114(25): 2850-2870.
 46. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*, 2015, 10: 4-10.
 47. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 2011, 123: 2145-2156.
 48. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. p66(SHc)-induced redox changes drive endothelial insulin resistance. *Atherosclerosis*, 2014 Oct, 236(2): 426-429. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.027. Epub 2014 Aug 5.
 49. Paneni F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. SIRT1, p66Shc, and Set7/9 in Vascular Hyperglycemic Memory: Bringing All the Strands Together. *Diabetes*, 2013, 62(6): 1800-1807. doi: 10.2337/db12-1648.
 50. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 36-45.
 51. Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets*, 2008, 9: 60-67.
 52. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2011 May, 7(3): 208-220.
 53. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии. Автореф. дисс... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2010.
 54. Herder C, Lankisch M, Ziegler D et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 680-682. doi: 10.2337/dc08-2011.
 55. Zhang Y, Jiang Y, Shen X, Yan S. Can both normal and mildly abnormal albuminuria and glomerular filtration rate be a danger signal for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus? *Neurol Sci*, 2017 May 6. doi: 10.1007/s10072-017-2946-1.
 56. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TLZ. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2009, 14(1): 1-13. doi: 10.1111/j.1529-8027.2009.00200.x.
 57. Inoue R, Sumitani M, Yasuda T et al. Independent risk factors for positive and negative symptoms in patients with diabetic polyneuropathy. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2016, 30(3): 178-183. doi: 10.1080/15360288.2016.1192081.
 58. Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2220-2224. doi: 10.2337/dc11-1108.
 59. Sadosky A, Schaefer C, Mann R et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 6: 79-92.
 60. Воробьева А.А., Антонова К.В. Диабетическая невропатия: состояние проблемы, перспективы. *PMЖ*, 2016, 24(24): 1639-1642.
 61. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2271-2279. doi: 10.2337/dc12-2258.
 62. Nedosugova LV, Lankin VZ, Balabolkin MI et al. Interrelation between compensation of carbohydrate metabolism and severity of manifestations of oxidative stress in type II diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136: 132-134.
 63. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Фадеева Н.И., Клебанова Е.М., Кравченко Т.В., Кремнинская В.М. Антиоксидантная терапия диабета и его поздних осложнений. Пособие для врачей. М., 2001. 24 с.
 64. Shaker J, Stevens MJ Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4: 289-305.
 65. Ziegler D, Luft D. Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50: 431-463.
 66. Недосугова Л.В., Ланкин В.З., Резник С.М. и соавт. Влияние метформина на выраженность окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*, 2007, 53(1): 3-7.
 67. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *J Endocrinol Invest*, 2016 Mar, 39(3): 305-314.
 68. Roy RP, Ghosh K, Ghosh M et al. Study of Vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2016, 20(5): 631-637. doi: 10.4103/2230-8210.190542.
 69. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD et al. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 2016: 3425617. doi: 10.1155/2016/3425617.
 70. Lenaz G, Fato R, Formiggin G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion*, 2007, 7: S8-S33. doi: 10.1016/j.mito.2007.03.009.
 71. Hernández-Ojeda J, Cardona-Muñoz EG, Román-Pintos LM et al. The effect of ubiquinone in diabetic polyneuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2012, 26(4): 352-358. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.04.004.
 72. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M et al. Lipic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2004, 11(9): 1135-1146. doi: 10.2174/0929867043365387.
 73. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid – A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) *Diabetologia*, 1995, 38(12): 1425-1433. doi: 10.1007/BF00400603.
 74. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) *Free Radical Research*, 1999, 31(3): 171-179. doi: 10.1080/10715769900300721.
 75. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, 1999, 107: 421-430.
 76. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K-J et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). *Diabetes Care*, 1999, 22(8): 1296-1301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
 77. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. The SYDNEY Trial. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 770-776. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
 78. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2365-2370. doi: 10.2337/dc06-1216.
 79. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2054-2060. doi: 10.2337/dc11-0503.
 80. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Абдулина О.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*, 2004, 9(1): 36-39.
 81. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю., Шилова О.Л., Дромтер Д.А. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2000, 4: 33-35.
 82. Sun LQ, Chen YY, Wang X, et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(7): 961-73.
 83. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn R et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*, 1999, 16: 1040-1043.
 84. Ibrahimspic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment. *Med Arch*, 2013, 67(1): 7-9.
 85. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 2004, 21(2): 114-121.
 86. Ziegler D, Low PA, Boulton AJ et al. Effect of 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial [abstract]. *Diabetes*, 2007, 56: A2.
 87. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom J Intern Med*, 2004, 42(2): 457-464.
 88. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 369-373.
 89. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(Suppl 1): 52-57.
 90. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Гришина Д.А. Полинейропатия и преддиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2016, 2: 24-28.
 91. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2017, 40(1): 136-154. Epub 2016/12/22. doi: 10.2337/dc16-2042.