

Нейромультивитом, используя нейротропный эффект витаминов группы В с целью предотвращения хронизации БС, воздействуя на нейропатический характер боли (рис. 2). Таким образом, следует подчеркнуть целесообразность назначения терапии комбинированными препаратами, действующими на оба компонента боли – ноцицептивный и нейропатический.

#### Литература

1. Баинов АН. Комплексное лечение боли. РМЖ. 2007; 15 (4): 215–9.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. проф. В.Л.Голубева. Изд. 4-е. М., 2010.
3. Вялов С.С. Пациенты с поясничной невралгией: особенности терапии поясничного синдрома. Справ. поликлин. врача. 2013; 12: 16–22.
4. Данилов АБ. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? РМЖ. Спец. вып. Болевой синдром. 2010; с. 35–8.
5. Камчатнов П.Р., Бойко АН, Батышева Т.Т. и др. Нейродикловит: возможности применения у пациентов с болью в спине. Фарматека. 2010; 7: 63–8.
6. Лукина Е.В., Колоколов О.В., Колоколова А.М. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов. РМЖ. 2013; 16: 852–6.
7. Немцов Б.Ф., Михайлова Н.Ю., Коцелалов А.Н. Первый опыт применения Нейродикловита при анкилозирующем спондилоартрите. Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 3: 27–30.
8. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Боль. В кн.: Клиническая неврология. Т. 1. Под ред. Е.И. Гусева. М.: Медицина, 2002; с. 561–74.
9. Соловьева Э.Ю. Терапия болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: 96–9.
10. Цурко В.В., Шавловская О.А., Мальшиева Н.В. Боль как периферический феномен дорсопатии: приоритет местной терапии. РМЖ. 2013; 21 (21): 1051–8.
11. Шавловская О.А. Витамины группы В в неврологической практике. РМЖ. 2013; 21 (30): 1582–5.
12. Шостак НА, Клименко АА, Правдюк НГ. Боль в спине – некоторые аспекты диагностики и лечения. РМЖ. 2006; 14 (2): 87–90.
13. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П., Белогорохов О.О. Эффективность и безопасность применения препарата Нейродикловит при дорсалгии. Фарматека. 2008; 20: 1–3.
14. Caram-Salas NL, Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. Pharmacology 2006; 77 (2): 53–62.

15. Franca DS, Souza AL, Almeida KR et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol 2001; 421 (3): 157–64.
16. Granados-Soto V, Sanchez-Ramirez G, La-Torre MR et al. Effect of diclofenac on the antiallostatic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. Proc West Pharmacol Soc 2004; 47: 92–4.
17. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Mosbiri M et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. Arzneimittelforschung 2012; 62 (7): 324–9. doi: 10.1055/s-0032-1311635. Epub 2012 May 15.
18. Kopruszinski CM, Reis RC, Cbichorro JG. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats. Life Sci 2012; 91 (23–24): 1187–95.
19. Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. Drug Res (Stuttg) 2013; 63 (6): 289–92. doi: 10.1055/s-0033-1334963. Epub 2013 March 22.
20. Mibielli MA, Geller M, Coben JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin 2009; 25 (11): 2589–99. doi: 10.3111/13696990903246911.
21. Mibielli MA, Nunes CP, Coben JC et al. Treatment of acute, non-traumatic pain using a combination of diclofenac-cholestyramine, uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxycobalamin. Proc West Pharmacol Soc 2010; 53: 5–12.
22. Mixcoatl-Zecuatl T, Quimonez-Bastidas GN, Caram-Salas NL et al. Synergistic antiallostatic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2008; 30: 431–41.
23. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. Pain Res Treat 2012; 2012: 104782. doi: 10.1155/2012/104782. Epub 2011 Oct 31.
24. Roch-Gonzalez HI, Teran-Rosales F, Reyes-Garcia G et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. Proc West Pharmacol Soc 2004; 47: 84–7.
25. Song XS, Huang ZJ, Song XJ. Thiamine suppressed thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. Anesthesiology 2009; 110 (2): 387–400.
26. Turk DC, Flor H. The cognitive-behavioral approach to pain management (In «Textbook of Pain, 5th Edition. Ed. SBMcMahon, MKoltzenburg). Elsevier Churchill Livingstone 2006: 339–48.
27. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss. Pain. 2005; 114: 266–77.

## Диабетическая нейропатия: от патогенеза к терапии

И.В.Рябоконе, Е.С.Акарачкова, С.В.Вершинина, О.В.Котова  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

**В** настоящее время одной из важнейших проблем клинической неврологии являются заболевания периферической нервной системы. Они составляют почти 50% неврологической заболеваемости взрослых.

#### Анатомия и гистология

К периферической нервной системе относятся задние и передние корешки спинного мозга, межпозвоночные спинальные ганглии, спинномозговые нервы, их сплетения, периферические нервы, а также корешки и ганглии черепных нервов и черепные нервы.

Формирование периферического нерва происходит следующим образом. Задние и передние корешки, сближаясь, образуют до межпозвоночного ганглия так называемый корешковый нерв; после ганглия, который расположен в межпозвоночном отверстии, следует спинальный нерв. Выходя из межпозвоночного отверстия, спинальные нервы делятся на задние ветви, иннервирующие

мышцы и кожу задней поверхности спины и шеи, и передние, более мощные, иннервирующие мышцы и кожу вентральных отделов туловища и конечностей. Передние ветви грудных сегментов образуют межреберные мышцы; ветви шейных поясничных и крестцовых сегментов вступают в определенные соединения, образуя пучки сплетений: шейного, плечевого, поясничного, крестцового. От пучков сплетений отходят периферические нервные стволы, или периферические нервы.

Периферические нервы являются в большинстве своем смешанными и состоят из двигательных волокон передних корешков (аксонов клеток передних рогов), чувствительных волокон (дендритов клеток межпозвоночных узлов) и вазомоторно-секреторно-трофических волокон (симпатических и парасимпатических) от соответствующих клеток серого вещества боковых рогов спинного мозга и ганглиев симпатического пограничного ствола.

Нервное волокно, входящее в состав периферического нерва, состоит из осевого цилиндра, расположенного в центре волокна, миелиновой, или мякотной, оболочки, одевающей осевой цилиндр, и шванновской оболочки.

Миелиновая оболочка нервного волокна местами прерывается, образуя так называемые перехваты Ранвье. В области перехватов осевой цилиндр прилежит непосредственно к шванновской оболочке. Миелиновая оболочка обеспечивает роль электрического изолятора, предполагается ее участие в процессах обмена осевого цилиндра. Шванновские клетки имеют общее происхождение с нервными элементами. Они сопровождают осевой цилиндр периферического нервного волокна подобно тому, как глиозные элементы сопровождают осевые цилиндры в центральной нервной системе, поэтому шванновские клетки иногда называют «периферической глией».

Соединительная ткань в периферических нервах представлена оболочками, одевающими нервный ствол (эпиневрй), отдельные его пучки (периневрй) и нервные волокна (эндоневрй). В оболочках проходят сосуды, питающие нерв.

### **Полинейропатия при сахарном диабете**

Поражения периферической нервной системы – одно из наиболее часто встречающихся осложнений у больных сахарным диабетом (СД).

Полинейропатия – клиническое состояние, обусловленное дистрофически-дегенеративными изменениями в строении и соответствующими нарушениями функций периферических соматических (чувствительных и двигательных) и вегетативных нейронов, возникающими на фоне разных соматических заболеваний, – наиболее часто при СД. Диабетическая периферическая нейропатия (ПН) – это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферического нерва у больных СД после исключения других причин (Международное руководство по амбулаторному ведению диабетической ПН, 1995). По разным данным, распространенность диабетической нейропатии (ДН) колеблется от 20 до 70% [1–4].

Так, частота нейропатии, определяемой на основании симптомов, составляет около 25%, а при проведении электромиографического исследования нейропатия обнаруживается практически у 100% больных СД. Анализ эпидемиологических исследований позволяет предположить, что частота выявляемой при клиническом обследовании ПН составляет около 50% [5, 6].

### **Патогенез**

Патогенез ПН гетерогенен. В основе лежит прогрессирующая потеря миелинизированных волокон – сегментная демиелинизация и аксональная дегенерация, и как следствие – замедление проведения нервного импульса.

Ключевую роль в патогенезе нейропатии играет хроническая гипергликемия. Исследование DCCT доказало, что именно гипергликемия ответственна за развитие ДН [7]. Глюкоза является основным субстратом энергетического метаболизма нервной ткани, причем ее поступление происходит путем диффузии и не регулируется инсулином. Вследствие этого одним из звеньев патогенеза является глюкозотоксичный эффект гипергликемии.

Структурные повреждения наблюдаются в аксоне, миелиновой оболочке, окружающей соединительной ткани и эндоневральных капиллярах. В результате этих повреждений нарушаются аксоплазматический транспорт, процесс деполяризации клеточных мембран и функция нервных волокон. Среди наиболее подтвержденных теорий, объясняющих патогенез ДН, доминируют две – метаболическая и сосудистая [8]. Метаболическая теория в современной ее трактовке базируется на

гипотезе гликозотоксичности, согласно которой поражение нервной системы возникает как следствие токсического влияния высоких концентраций глюкозы на нервную ткань. Подтверждением данной гипотезы является то, что клинические и морфологические проявления ДН идентичны у больных СД типа 1 и 2 – формами заболевания, кардинально отличающимися по своей этиологии и патогенетическим механизмам развития. Убедительные доказательства в пользу данной гипотезы получены в ходе исследований DCCT, UKPDS, Kumamoto. Результаты этих исследований показали, что при нормализации углеводного обмена уменьшается риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений диабета, в том числе и нейропатии [7, 9].

Токсическое влияние высоких концентраций глюкозы на нервную ткань может реализоваться несколькими путями. Один из них связан с активацией процесса гликозилирования белков, который заключается в присоединении молекул глюкозы к аминокетогруппам белков. В результате этого возникают повреждения белковых молекул, являющихся структурными компонентами клеточных и базальных мембран, белков-ферментов, рецепторных белков или белков, находящихся в системе циркуляции. Это ведет к нарушению многих жизненно важных процессов, обеспечиваемых этими белками в клетках [10].

Другой механизм, по которому реализуется токсическое действие высоких концентраций глюкозы, заключается в том, что она в присутствии металлов с переменной валентностью образует высокотоксичные молекулы: кетоальдегиды, свободнорадикальные формы кислорода, гидроксильные радикалы, также способные изменять структуру белка с формированием перекрестных сшивок между молекулами белков и утратой их функции. Взаимодействие активных форм кислорода с фосфолипидами клеточных мембран изменяет их структурно-функциональное состояние, нарушает процессы трансмембранного транспорта и другие жизнеобеспечивающие функции клетки. Взаимодействие активных форм кислорода с SH-группами белков приводит к окислению последних, что лежит в основе нарушения функции мембранных ионных насосов, внутриклеточных ферментов. Данный механизм можно рассматривать как универсальный механизм клеточного повреждения, лежащий в основе многих патологических состояний, в том числе и ДН. Его активации способствует снижение защитной функции естественных антиоксидантных систем организма, имеющее место у больных СД [11]. Важная роль в системе антиоксидантной защиты принадлежит системе глутатиона, включающей фермент глутатионпероксидазу и восстановленный глутатион. Последний используется в ходе реакций, обеспечиваемых глутатионпероксидазой, в результате чего он переходит в окисленную форму. Окисленный глутатион в последующем восстанавливается с участием фермента глутатионредуктазы и восстановленной формы никотинамиддениндинуклеотида (НАДФ•Н). Установлено, что уровень НАДФ•Н у больных СД снижен, особенно при хронической декомпенсации заболевания. Это нарушает естественный физиологический ход реакций, в процессе которых происходит восстановление окисленного глутатиона. По этой причине снижается функциональная активность антиоксидантных систем организма и увеличивается риск повреждения клеточных мембран. В результате гликирования структурных белков клеточных мембран происходит их дезинтеграция, вследствие чего мембранные фосфолипиды становятся более доступными перекисной деградации. По сути, возникает порочный круг, в котором одно нарушение влечет за собой и поддерживает другое.

Третьим фактором, под влиянием которого реализуется токсическое действие глюкозы, является активация

ее обмена по альтернативным путям, в частности сорбитоловому. Включение глюкозы в мозг, периферические нервы, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку глаза, клетки почечных клубочков – инсулинонезависимый процесс. В условиях гипергликемии поступление глюкозы в нервную ткань значительно возрастает. На фоне повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы увеличивается активность альдозоредуктазы – внутриклеточного фермента, участвующего в превращении глюкозы в сорбитол. Последний в дальнейшем при участии фермента сорбитолдегидрогеназы превращается во фруктозу. Таким образом, в нервных клетках накапливается большое количество сорбитола и фруктозы, повышающих осмолярность цитоплазмы с развитием гидропического отека и последующей их деструкцией. Активация сорбитолового пути обмена глюкозы имеет и другие негативные последствия. В ходе реакций, обеспечиваемых альдозоредуктазой, потребляется большое количество восстановленной формы НАДФ, необходимого для нормального функционирования глутатионовой антиоксидантной системы. В результате этого возрастает активность процессов свободнорадикального окисления с формированием токсических продуктов, оказывающих повреждающее действие на клетки и ткани [12].

Теория сосудистых повреждений рассматривает патогенез ДН с позиции недостаточности *vasa nervorum*. Утолщение базальной мембраны, агрегация форменных элементов крови, нарушение кровотока, повреждение эндотелия, нарушение тонуса *vasa nervorum* – изменения, характерные для больных с ДН. В генезе этих изменений принимают участие все патогенетические факторы, перечисленные ранее, но особая роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит продуктам свободнорадикального окисления. Регуляция сосудистого тонуса во многом зависит от состояния эндотелиальных клеток, которые вырабатывают вазоактивные вещества, оказывающие локальное вазодилатирующее действие, такие как оксид азота, простагландин, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор. С другой стороны, эндотелий вырабатывает также вещества, способствующие вазоконстрикции, такие как эндотелин, супероксид-анион и др. Физиологическое равновесие между дилатирующими и констрикторными агентами – неперемное условие поддержания нормального тонуса и функции сосудов. В результате активации процессов свободнорадикального окисления повреждаются структурные элементы сосудистой стенки, подавляется продукция простагландина, оксида азота и увеличивается образование тромбоксана, эндотелина; нарушается физиологическое равновесие между этими вазоактивными субстанциями, что способствует развитию факторов, лежащих в основе деструктивных изменений нервной ткани, – вазоконстрикции, повышенному тромбообразованию, нарушению кровотока и тканевой гипоксии [13].

### Лечение ДН

Очевидно, что при СД создается своеобразный порочный круг, в который вовлечены многие метаболические звенья, и это создает значительные трудности при выборе тактики лечения хронических осложнений, возникающих у пациентов, страдающих данным заболеванием. Большинство схем лечения ДН в основном сводится к симптоматической терапии, направленной на уменьшение болевого синдрома и улучшение психологического состояния больного.

В этой связи чрезвычайно важна роль препаратов, способных оказывать влияние на многие патогенетические звенья, задействованные в развитии как самого заболевания, так и его осложнений. Одним из таких препаратов является  $\alpha$ -липоевая (тиоктовая) кислота. Многоцентровые рандомизированные исследования, проведенные в

ряде клиник Европы, показали высокую эффективность этого препарата при лечении разных форм ДН. Важным достоинством  $\alpha$ -липоевой кислоты является ее способность нормализовать многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного СД.

Как показали клинические исследования (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, DEKAN, ORPIL), при использовании  $\alpha$ -липоевой кислоты существенно улучшается состояние пациентов и уменьшаются клинические проявления ДН. Уже после 3-недельного курса лечения препаратом в дозе 600 мг/сут у большинства пациентов значительно уменьшались боли, парестезии, чувство жжения, онемения. У 82% больных улучшалось общее самочувствие. Положительная субъективная оценка подтверждена динамикой объективных и инструментальных показателей. Доказано, что  $\alpha$ -липоевая кислота нормализует функцию всех отделов периферической нервной системы более чем у 76% больных, что свидетельствует о ее высокой эффективности. Пролонгированный курс лечения препаратом в дозе 1800 мг/сут в течение 4 мес оказывает положительное влияние на течение автономной ДН (состояние, которое в клинической практике наиболее трудно поддается коррекции) [14].

Проведенные многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты при лечении диабетических поражений нервной системы – диабетической дистальной полинейропатии, энцефалопатии, синдрома диабетической стопы, диабетической автономной нейропатии сердца и желудочно-кишечного тракта, а также эректильной дисфункции [15].

Эффективность препаратов тиоктовой кислоты связана с тем, что она является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса. Тиоктовая кислота способна также предотвращать образование конечных продуктов гликирования, играющих ключевую роль в развитии нейропатии. Дополнительным плюсом в механизме действия тиоктовой кислоты является ее четко зафиксированный эффект на утилизацию глюкозы [16].

Основные механизмы патогенетического действия препарата  $\alpha$ -липоевой кислоты Тиогама<sup>®</sup> (производство компании «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ», Германия), представляющего собой меглюминовую соль  $\alpha$ -липоевой кислоты и в качестве солилизатора использующего полиэтиленгликоль, состоят в подавлении образования свободных радикалов, улучшении энергетического метаболизма нейронов, восстановлении нарушенного эндоневрального кровотока. Результатом такого действия является увеличение проводимости по сенсорным и моторным нервным волокнам [17]. Это подтверждено в таком многоцентровом исследовании, как DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [18]. При длительном наблюдении 73 пациентов было отмечено, что пероральная терапия тиоктовой кислотой ежедневно на протяжении 4 мес значительно улучшала функциональные параметры кардиальной нервной системы.

На основании данных, представленных в многоцентровых исследованиях, можно выделить основные клинические эффекты тиоктовой кислоты:

- быстро и эффективно снимает боль, жжение и онемение в конечностях;
- положительно влияет на симптомы вегетативной нейропатии;
- хорошо всасывается и является эффективным средством при диабетической энтеропатии;

- не требует регулирования дозы;
- широко используется у пациентов с сердечной недостаточностью;
- хорошо переносится пациентами;
- улучшает качество жизни.

На фоне применения Тиогама происходит также улучшение показателей углеводного обмена. Кроме того, отмечено положительное влияние препарата на клетки печени: уменьшение морфологических проявлений жирового гепатоза и нормализация биохимических показателей [19].

#### Список использованной литературы

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы. М.: Папаниа Гриззли, 2002.
2. Галстян Г.Р. Диабетическая полинейропатия. 2000.
3. Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация медико-социальной помощи больным с синдромом диабетической стопы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2000; с. 175–8.
5. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
6. Dyck PJ, Litchy WJ, Leisman NA et al. Variables influences neuropathic endpoints. *The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology* 1995; 45: 1115–1.
7. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
8. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2): 31–7.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
10. Singh R, Barea A, Mori T. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia* 2001; 44 (2): 129–46.
11. Van Dam PS, Van Asbesk BS, Erceles DW et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metabol Rev* 1995; 11: 181–2.
12. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23–30.
13. Ward JD. Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. A hypothesis. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2).
14. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подругина Н.Г. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая терапия. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 4: 31–4.
15. Корпачев В.В., Борщевская М.И. Лекарственные формы тиоктовой кислоты. *Фармакология*. 2005; 6: 16–23.
16. Балаболкин М.И. и др. Диабетическая нейропатия. М., 2003.
17. Храмлики В.Н. Диабетическая нейропатия. Перспективы клинического применения  $\alpha$ -липоевой кислоты. 2006; [http://www.uoerwagpharmaru/data/articles/art\\_020.htm](http://www.uoerwagpharmaru/data/articles/art_020.htm)
18. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 369–72.
19. Балаболкин М.И. Современные средства и подходы к лечению сахарного диабета. Итоговая коллегия Министерства здравоохранения России. Выставка «Медицина – достижения и перспективы»: Материалы научной программы. М., 2003; с. 6–12.
20. Дедев И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
21. Лечение бенфотиамином. Мильгамма. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2004.
22. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогама. Научный обзор. Верваг Фарма ГмбХ и Ко., 2003.
23. Скворцов В.В. К вопросу о диагностике и лечении диабетической полинейропатии.
24. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 909–29.
25. Flynn MD, O'Brien IA, Corral RJM. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabetic Med* 1995; 12: 310–3.
26. Ziegler D. Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 34–97.
27. Shichiri M, Kishikawa H, Okubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; (Suppl. 2): B21–9.

