

# Основные формы диабетических нейропатий

Н.В.Пизова<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5  
✉ pizova@yandex.ru

В статье рассмотрены основные осложнения при сахарном диабете типа 1 и 2. Углубленное внимание отведено диабетическим нейропатиям как одним из наиболее распространенных хронических осложнений, встречающимся примерно у 50% людей с диабетом. Показаны патогенетические механизмы их возникновения. Представлены диагностические критерии диабетических нейропатий. Рассмотрены классификация, основные клинические и параклинические критерии, а также стадии тяжести наиболее распространенного типа нейропатий – диабетической дистальной симметричной полиневропатии. Описаны дифференциально-диагностические особенности диабетических нейропатий. Представлены основные клинические проявления поражения автономной нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. Представлены основные подходы и основные лекарственные средства, используемые в терапии диабетических нейропатий. Рассмотрено место тиоктовой кислоты в терапии диабетических нейропатий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетические нейропатии, тиоктовая кислота.

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Основные формы диабетических нейропатий. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 36–42. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.36-42

## Review

### Main types of diabetic neuropathies

N.V.Pizova<sup>✉</sup>

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaya, d. 5  
✉ pizova@yandex.ru

#### Abstract

The article describes the main diabetes mellitus type 1 and 2 complications. In-depth attention is given to diabetic neuropathy as it is one of the most widespread chronic complications and occurs approximately in 50% of diabetes patients. Pathogenic mechanisms of their development are discussed. Diagnostic criteria for diabetic neuropathies are presented. Classification, main clinical and paraclinical criteria and severity stages of the most common neuropathy type – diabetic distal symmetric polyneuropathy are reviewed. Differential-diagnostic characteristics of diabetic neuropathies are described. Main clinical manifestations of autonomic nervous system damage in diabetes mellitus patients are presented. Basic principles and medications used in diabetic neuropathies treatment are described. The question of thioctic acid use in diabetic neuropathies treatment is addressed.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic neuropathy, thioctic acid.

**For citation:** Pizova N.V. Main types of diabetic neuropathies. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 36–42. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.36-42

Сахарный диабет (СД) является хроническим неинфекционным заболеванием, и в настоящее время наблюдается неуклонный рост его распространенности [1–3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2014 г. 422 млн человек во всем мире живут с диабетом [4].

В Российской Федерации общая численность пациентов с СД (85 регионов с учетом 6 регионов, по данным Росстата) на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек (3% населения РФ), из них: СД типа 2 – 4 001 860 (92%) человек, СД типа 1 – 255 385 (6%), другие типы СД – 75 123 (2%), при формировании общей численности учтены 16 054 пациента, у которых тип СД в базе данных не указан [5].

В основе патогенеза СД лежит токсическое действие гипергликемии, развивающейся вследствие дефицита секреции инсулина или дефекта его действия, либо их сочетания. Это нашло отражение в классификации СД, согласно которой выделяют несколько клинических типов (табл. 1) [6].

На долю СД типа 2 приходится большинство (от 90 до 95%) людей, страдающих этим заболеванием. СД типа 1 встречается у 5–10% людей с СД [7].

Был проведен анализ распределения частоты диабетических осложнений при СД типа 1 и 2 по данным 78 регионов РФ (регион Санкт-Петербург не включен в анализ осложнений в связи с неполной базой данных в онлайн); табл. 2 [5].

Нейропатия является наиболее распространенным микрососудистым осложнением у пациентов с СД и может включать поражение периферической, центральной и/или вегетативной нервной системы [8–10]. Нейропатия также может развиваться на более ранних стадиях дисгликемии, в преддиабетической фазе [8, 10].

Диабетические нейропатии (ДН) являются одними из наиболее распространенных хронических осложнений, встречающихся примерно у 50% людей с диабетом [11]. Пусковым механизмом в развитии патогенеза ДН считается поражение нервных волокон, возникающее вследствие токсического действия гипергликемии на метаболические процессы в них. Поражение миелиновой оболочки является причиной нарушения проведения возбуждения по нервному волокну [12]. Все это приводит к снижению чувствительности дистальных отделов нижних конечностей, а также является одной из главных причин возникновения язвы стопы и последующей ампутации конечности [12, 13]. Считается, что окислительный стресс является ключевым патологическим процессом, вызывающим повреждение нервов при диабете [14–16]. Окислительный стресс, возможно, вызванный сосудистыми аномалиями и связанной с ним микроангиопатией в нерве, является ключевым патологическим процессом, вызывающим повреждение нервов при диабете у людей и экспериментальных моделей [14, 17, 18]. Показано, что индуцированный диабетом окислительный стресс у животных моделей с СД типа 1, 2 и преддиабетом в сенсорных нейронах и периферических нервах проявляется в увеличении продуцирования активных форм кислорода, перекисного окисления липидов, нитрозилирования белков и снижении уровня восстановленного глутатиона и аскорбата [14, 17, 18]. Патоморфологически при ДН выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Наряду со вторичной демиелинизацией при СД воз-

СД типа 1 • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД типа 2	• С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью <b>или</b> • С преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*
*Кроме манифестного СД.	

СД типа 1, %	СД типа 2, %
ДН – 33,6 Диабетическая ретинопатия – 27,2 Нефропатия – 20,1 Гипертония – 17,1 Диабетическая макроангиопатия – 12,1 Синдром диабетической стопы – 4,3 Ишемическая болезнь сердца – у 3,5 Цереброваскулярные нарушения – 1,5 Инфаркт миокарда – 1,1	Гипертония – 40,6 ДН – 18,6 Диабетическая ретинопатия – 13,0 Ишемическая болезнь сердца – 11,0 Диабетическая нефропатия – 6,3 Диабетическая макроангиопатия – 6,0 Цереброваскулярные нарушения – 4,0 Инфаркт миокарда – 3,3 Синдром диабетической стопы – 2,0

Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия Нейропатия с преимущественным поражением малых волокон Острая болевая дистальная сенсорная полинейропатия Автономная нейропатия Диабетическая нейропатическая кахексия Гипогликемическая нейропатия Лекарственно индуцированная нейропатия (инсулиновый неврит) Полирадикулоневрит Диабетическая радикулоневропатия Мононейропатии Краниальные нейропатии
--

можно и первичная демиелинизация, связанная с нарушением метаболизма шванновских клеток, однако она, по видимому, не играет решающей роли в развитии и прогрессировании клинической симптоматики [19, 20].

СД может вызывать несколько разных типов нейропатии (табл. 3).

Совсем недавно группа экспертов Торонто по ДН в 2009 г. [21, 22] предоставила критерии для диагностики ДН (табл. 4).

ДН проявляются разнообразными клиническими симптомами, такими как нарушения чувствительности, боль, и именно развитие ДН является высоким риском развития язв стопы и ампутации [23–25]; 1/3 пациентов с ДН испыты-

вают такие симптомы, как спонтанная боль, парестезии и аллодиния, часто называемая болевой диабетической невропатией [26].

ДН проявляются в нескольких различных формах, включая сенсорные, моторные, фокальные/мультифокальные и вегетативные нейропатии [23, 25, 27, 28]. Наиболее распространенным типом является диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (ДПН), на которую приходится около 75% ДН [24, 29–32].

С учетом стадии ДПН достаточно часто используется классификация, предложенная P.Duck и соавт. [11, 33, 34], в которой выделено 4 стадии ДПН в зависимости от сочетания имеющихся клинических критериев и параклинических критериев последней:

- бессимптомная (N1a);
- легкая (N1b и N2a);
- умеренная (N2b);
- тяжелая инвалидизирующая (N3).

К клиническим критериям ДПН относятся: снижение ахиллова рефлекса и/или порога восприятия вибрации в области большого пальца стопы (снижение должно быть выражено в той степени, которую нельзя объяснить особенностями возраста, пола, роста, массы тела. Необходимо учитывать, что отсутствие ахиллова рефлекса у лиц 65 лет и старше не считается патологией. Параклинические критерии ДПН включают: при исследовании скорости проведения по

	Возможная ДСПН	Вероятная ДСПН	Клинически подтвержденная ДСПН	Субклиническая ДСПН
Признаки и симптомы*	+		+	
Признаки и симптомы (любые 2 из следующих: нейропатические симптомы, снижение дистальной чувствительности или снижение/отсутствие ахиллова рефлекса)		+		
Выявление нарушений нервной проводимости			+	+
Примечание. ДСПН – диабетическая сенсорная полинейропатия; *симптомы могут включать снижение чувствительности, положительные нейропатические чувствительные симптомы (онемение конечностей во время сна, покалывание, жжение, ноющие боли и др.) преимущественно в пальцах, стопах или ногах. Симптомы могут включать симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах или снижение/отсутствие ахилловых рефлексов.				

Стадии	Критерии
Стадия N0, ДПН нет	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
Стадия N1, субклиническая	1А. Отсутствуют клинические проявления ДПН. При ЭНМГ и ССВП сочетание 2 любых проявлений поражения сенсорных и/или моторных нервов на одной стороне либо сочетание с нарушениями, выявляемыми при проведении автономных тестов
	1Б. Субъективных проявлений ДПН нет. При объективном обследовании выявляют не менее 2 объективных неврологических признаков полинейропатии на одной стороне
Стадия N2, клиническая	2А. Присутствуют субъективные проявления ДПН. Присутствуют сенсорные, моторные, вегетативные симптомы ДПН без признаков слабости сгибателей стопы (пациент может стоять на пятках)
	2Б. Присутствуют субъективные проявления ДПН. Присутствуют сенсорные, моторные, вегетативные симптомы ДПН и признаки слабости сгибателей стопы с 2 сторон
Стадия N3, тяжелая (инвалидизирующая)	Дефект, существенно ограничивающий функциональные возможности и трудоспособность: выраженный сенсомоторный дефект; интенсивный болевой синдром; тяжелая ВН; трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия, ампутация
Примечание. ЭНМГ – электронейромиография, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.	

Дистальные аксональные нейропатии	Дефицит витамина В <sub>12</sub> Моноклональная гаммапатия Васкулиты Инфекционные заболевания Лимфопролиферативные заболевания Парапротеинемические болезни
Невропатия мелких волокон	Алкогольная болезнь ВИЧ Моноклональная гаммапатия Лекарственно индуцированные и токсические Синдром Шегрена Амилоидоз Саркоидоз Наследственные чувствительные нейропатии Другие неизвестные нейропатии
Демиелинизирующие нейропатии	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и другие демиелинизирующие нейропатии
Мультифокальные нейропатии	Другие причины множественных мононейропатий
Радикулопатии и плексопатии	Саркоидоз Амилоидоз Васкулиты Неопластические и паранеопластические нейропатии

Форма ДАН	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения электрокардиографии (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеоточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Судомоторная	Ангидроз
	Гипергидроз лица, связанный с приемом пищи

нервам – изменение хотя бы одного показателя при исследовании двух и более удаленных друг от друга нервов; изменение вариабельности пульса при глубоком дыхании; при количественном исследовании чувствительности – повышение порога восприятия вибрации, холода или тепловой боли.

Стадии тяжести ДПН представлены в табл. 5 [33].

Несмотря на то что СД часто приводит к развитию нейропатии, нельзя считать, что последняя у пациентов

с СД может быть только следствием диабета. Приблизительно 1 из 100 пациентов с нейропатией недиабетического характера будет иметь еще и СД. Признаки, которые указывают на другую этиологию нейропатии, включают [35]:

- развитие нейропатии до или на ранней стадии СД;
- формирование нейропатии на фоне хорошо контролируемого СД;

- асимметричный характер поражения;
- значительное поражение проксимальных отделов, значительное поражение рук.

Дифференциальный диагноз ДН является широким. Некоторые заболевания, имитирующие ДН, перечислены в табл. 6.

Поражение автономной нервной системы у пациентов с СД приводит к вариабельной клинической картине и включает множество отличных друг от друга симптомов и признаков. Наличие у больных СД признаков вегетативной недостаточности (ВН) увеличивает риск развития диабетической стопы и связанных с ней осложнений [36]. В настоящее время выявлена существенная связь между состоянием вегетативной нервной системы и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть [37–40]. Показано, что факторами риска развития ВН являются длительное течение СД, плохой контроль уровня гликемии и мужской пол [41–44]. В табл. 7 представлены основные клинические проявления диабетических автономных нейропатий (ДАН).

ДПН диагностируется на основании наличия дистальных симметричных сенсорных симптомов и целевого неврологического исследования, подтверждающего наличие сенсорных, моторных и рефлекторных изменений по дистальному симметричному типу. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует, чтобы все пациенты с СД ежегодно проходили неврологическое и тщательное клиническое обследование стопы [46]. Последнее включает оценку сосудистого статуса, структуры и биомеханики стопы, целостности кожных покровов. Кроме того, необходимо провести полное неврологическое обследование, ЭНМГ-исследование нервной проводимости, лабораторные исследования, чтобы исключить другие поддающиеся лечению причины нейропатии, такие как почечная недостаточность, дефицит витамина В<sub>12</sub> и недостаточная функция щитовидной железы [47]. Лабораторный скрининг на наличие дистальной симметричной сенсомоторной нейропатии у пациентов без СД включает определение тощакового уровня глюкозы в плазме крови, гликозилированного гемоглобина, азота мочевины крови, креатинина, подсчет форменных элементов в крови, оценку скорости седиментации эритроцитов, выполнение анализа мочи, определение содержания витамина В<sub>12</sub> и уровня тиротропинстимулирующего гормона [47]. Пациенты с ДПН также должны проходить скрининг на диабетиче-

скую ретинопатию и нефропатию.

На сегодняшний день нет методов, позволяющих излечить ДПН. Однако ряд подходов позволяет корректировать течение данного заболевания. Важно осуществлять профилактические мероприятия, направленные на предупреждение язвообразований на диабетической стопе. Единственным подтвержденным методом лечения, способным замедлять и даже в некоторой степени обращать прогрессирование ДН, является хороший контроль над гликемией [48–50].

Основные лекарственные средства, используемые в терапии ДН, в 2017 г. были представлены Международной диабетической федерацией (2017 г.) [51], хотя с пометкой, что эти препараты были исследованы и нет текущих данных, которые ясно демонстрируют эффективность их исполь-

зования при ДН, и что ни один из этих препаратов не был одобрен для лечения ДН Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA). Потенциально возможные лекарственные формы указаны в табл. 8 [51]. В то же время клиническое применение многих из перечисленных средств ограничено из-за серьезных побочных эффектов или недостаточности данных, подтверждающих их клиническую эффективность.

α-Липоевая кислота (АЛК), известная также как тиоктовая кислота, впервые была выделена из печени быка L.Reed и соавт. в 1950 г. [52]. По своему химическому строению это жирная кислота, содержащая серу. Ее можно обнаружить внутри каждой клетки нашего тела, где она помогает вырабатывать энергию. АЛК является

Механизм	Препараты	Цель лечения
Хроническая гипергликемия	Сахароснижающая терапия	Хороший контроль над гликемией
Увеличение активности полиолового пути обмена глюкозы	Ингибиторы альдозоредуктазы	Уменьшение содержания сорбита
Увеличение оксидативного стресса	АЛК, глутатион	Уменьшение содержания свободных радикалов
Повышение явления гипоксии нерва	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты	Повышение интраневрального кровотока
Нервная дегенерация	Фактор роста нерва	Восстановление аксонального транспорта, регенерация
Увеличение конечных продуктов гликирования	Аминогуанидин	Уменьшение накопления конечных продуктов гликирования в нервах и сосудистой стенке

Исследование	n	Введение/дозировка, мг	Длительность	Результаты	Безопасность
ALADIN I	382	Внутривенно, 100/600/1200/плацебо	3 нед	TSS+, NDS+, HPAL+	Хорошая
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года	NCV suralis+, NCV tibialis+, SNAP+, DML-, NDS-	Хорошая
ALADIN III	508	Внутривенно 600, перорально 1200/плацебо	3 нед внутривенно, 6 мес перорально	TSS+, Y Aladin I HPAL+, NDS+, NDSLL+	Хорошая
DEKAN	73	Перорально 800/плацебо	4 мес	HRV+, QT-	Хорошая
ORPIL	24	Перорально 1800/плацебо	3 нед	TSS+, HPAL+, NDS+	Хорошая

Примечание. Оценочные критерии: TSS – Total Symptom Score; NDS – Neuropathy Disability Score; HPAL – Hamburg Pain Adjective List; SNAP – Sensory Nerve Action Potential; NCV – Nerve Conduction Velocity; DML – Distal Motor Latency; (+) – улучшение, (-) – нет эффекта.

ключевой частью процесса обмена веществ, который превращает глюкозу в энергию для потребностей организма. АЛК является коэнзимом, который выступает биокатализатором, активизирующим митохондриальные ферменты, тормозящим глюконеогенез и кетогенез, вызывающим антиоксидантный эффект, блокирующим образование свободных радикалов, снижающим синтез холестерина, замедляющим гликирование протеинов и формирование конечных продуктов гликирования, предотвращающим потерю миоинозитола, улучшающим чувствительность к инсулину и способствующим утилизации глюкозы тканями. В результате улучшаются эндоневральный кровоток, различные виды чувствительности, возрастает скорость проведения нервного импульса и уменьшаются моторные расстройства [53–60].

В настоящее время завершены многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности АЛК. Результаты приведены в табл. 9.

В исследовании ALADIN I (Alpha-lipoic acid in Diabetic Neuropathy I) определена оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг внутривенно (эффект меньшей дозы – 100 мг – сравним с эффектом плацебо) и установлено снижение болевых ощущений, чувства жжения, онемения. В другом исследовании (ALADIN II) доказано, что оральный прием АЛК в дозе 600 или 1200 мг в течение 2 лет (после 5-дневного периода насыщения внутривенным введением) улучшает функцию нерва, увеличивая скорость проведения нервного импульса. При этом 89% пациентов в группе, получавшей 600 мг, и 94% в группе, получавшей 1200 мг АЛК в течение 2 лет, оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую. Авторы сделали вывод о том, что переносимость препарата при длительном приеме сравнима с плацебо [61–63]. Аналогичные результаты имели место в исследовании SYDNEY, в котором по шкалам TSS, NDS и при нейромиографии отмечено уменьшение характерных нейропатических симптомов с высокой степенью достоверности [64].

Базисная терапия ВН при СД кардинально не отличается от терапии сенсомоторной диабетической полиневропатии. Так, по данным российского исследования, в котором пациенты с выявленной выраженной кардиоваскулярной ДАН в течение 3 нед получили курс лечения либо АЛК 600 мг/сут, либо плацебо внутривенно капельно, было отмечено улучшение параметров variability сердечного ритма на фоне инфузионной терапии АЛК, что объективно свидетельствует об уменьшении выраженности кардиоваскулярной ДАН [65].

Препараты АЛК выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион. Его высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями зарубежных и отечественных авторов. Несомненное удобство нескольких форм выпуска Берлитиона позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от тяжести состояния, терапевтических и профилактических целей. Стандартный курс терапии начинают с инфузионного введения препарата в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно на 150,0 мл 0,9% раствора NaCl в течение 3 нед (с перерывами в выходные дни) с последующим пероральным приемом препарата в течение 2–3 мес по 600 мг/сут. Учитывая фармакокинетические особенности всасывания таблетированных форм АЛК в кишечнике, прием таблеток рекомендуется осуществлять не менее чем за 30 мин до приема пищи [66].

Фармакологическая терапия нейропатии с болевым синдромом включает антидепрессанты, противосудорожные средства, анальгетики, опиаты, противоаритмические и средства местного действия. Сравнительная оценка этих лекарственных средств изучена в малом количестве исследований [67, 68]. С учетом доказательной базы могут использоваться антиконвульсанты (прегабалин – уровень доказательности А, габапентин и вальпроаты – уровень доказательности В), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин – уровень доказательности В),

опиоиды (трамадол – уровень доказательности В) и крем с капсаицином – уровень доказательности В. Для лечения ВН при ДН в зависимости от клинического синдрома применяются разные средства [69–71].

Немедикаментозные методы включают использование гимнастики для ног, массажа и различных физиотерапевтических методов (магнитотерапия, чрескожная электронейростимуляция, акупунктура и др.), но их эффективность не доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях. При развитии осложнений ДН, в том числе синдрома диабетической стопы, в комплекс лечебных мероприятий включают использование препаратов различных групп, что определяется симптоматикой (местной или общей). Препаратами выбора являются те, которые способствуют восстановлению магистрального кровотока, снижению выраженности остеопороза, заживлению трофических язв и др. [72].

#### Литература/References

- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 7th Edition. 2015. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017; 40 (Suppl. 1): S4–S5.
- Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. / *Sakharnyj diabet tipa 1: realii i perspektivy*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoj. M.: Meditsinskoje informatsionnoe agentstvo, 2016. [in Russian]
- Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. / *Sakharnyj diabet tipa 2: ot teorii k praktike*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoj. M.: Meditsinskoje informatsionnoe agentstvo, 2016. [in Russian]
- World Health Organization. Global Report on Diabetes. WHO, Geneva, 2016.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Вилулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. / *Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossijskoj Federatsii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta*. *Sakharnyj diabet*. 2017; 20 (1): 13–41. [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2017. / *Algoritmy spetsializirovannoj meditsinskoj pomoshhi bol'nym sakharnym diabetom*. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoj, A.YU.Majorova. 8-j vyp. M.: UP PRINT, 2017. [in Russian]
- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226–40.
- Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl. 1): 8–14.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–34.
- Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diabetes Rep* 2012; 12: 376–83.
- 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: 817–24.
- Jack M, Wright D. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res* 2012; 159 (5): 355–65.
- Bokan V. Muscle weakness and other late complications of diabetic polyneuropathy. *Acta Clin. Croat* 2011; 50 (3): 351–5.
- Fernyhough P, Roy Chowdhury SK, Schmidt RE. Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5: 39–49.
- Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 2004; 25: 612–28.
- Obrosova IG. How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 3–35.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120: 1–34.
- Yasuda H, Terada M, Maeda K et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 229–85.
- Левин О.С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист*. 2013; 2: 54–62. / *Levin O.S. Diabeticheskaya polinevropatiya: sovremennye podkhody k diagnostike i patogeneticheskoy terapii*. *Klinitsist*. 2013; 2: 54–62. [in Russian]
- polinevropatiya: sovremennye podkhody k diagnostike i patogeneticheskoy terapii. *Klinitsist*. 2013; 2: 54–62. [in Russian]
- Kramer HH, Rolke R, Hecht M et al. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neuro* 2005; 252 (3): 315–20.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–93.
- Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1984; 15: 2–12.
- Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999; 9: 369–91.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–62.
- Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220–4.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–54.
- Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes* 2011; 29: 116–22.
- Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007; 36: 144–66.
- Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 527–33.
- Bansal V. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J* 2006; 82: 95–100.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–8.
- Dyck PJ, Dyck PJB. Diabetic polyneuropathy: section III. In: *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. P.J.Dyck, P.K.Thomas (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; p. 255–78.
- Dyck PJ. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. F.A.Gries, N.E.Cameron, P.A.Low, D.Ziegler (eds). Stuttgart: Thieme, 2003; 170–5.
- Poncelet AN. Диабетическая полинейропатия: факторы риска, клиническая картина, диагностика и лечение. *Международ. неврологический журн*. 2010; 5 (35): 81–6. / *Poncelet AN. Diabeticheskaja polinevropatija: faktory riska, klinicheskaja kartina, diagnostika i lechenie*. *Mezhdunar. neurologicheskii zhurn*. 2010; 5 (35): 81–6. [in Russian]
- Elliott J. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009; 32 (10): 1896–900.
- Lacigova S. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 26–31.
- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1895–901.
- O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79: 495–502.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10 (9): 820–4.
- Прихожан В.М. Особенности развития диабетической невропатии в зависимости от пола больных сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 1977; 23 (5): 11–6. / *Prikhozhan V.M. Osobennosti razvitiya diabeticheskoy nevropatii v zavisimosti ot pola bol'nykh sakharnym diabetom*. *Problemy ehndokrinologii*. 1977; 23 (5): 11–6. [in Russian]
- Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetic Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37: 476–81.
- Lacigova S. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients attending out-patients clinics? *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119 (9–10): 303–8.
- Ninkovic AV. Cardiovascular autonomous dysfunction in diabetics: the influence of disease duration, glycoregulation degree and diabetes type. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136 (9–10): 488–93.
- Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии. *Consilium Medicum*. 2009; 9: 75–81. / *Levin O.S. Diagnostika i lechenie diabeticheskoy polinevropatii*. *Consilium Medicum*. 2009; 9: 75–81. [in Russian]
- American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): S69–70.
- Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *Am Family Physician* 1998; 57 (4): 755–64.

48. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977–86.
49. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995; 38 (6): 869–80.
50. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 837–53.
51. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation, 2017.
52. Reed LJ, De Busk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline alpha-lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 1951; 114: 93–4.
53. Suzuki Y et al. Lipoate prevents glucose-induced protein modifications. *Free Radic Res Common* 1992; 17: 211–7.
54. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (18): 2721–31.
55. Guo Y, Jones D, Palmer JL et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014; 22 (5): 1223–31.
56. Battisti E, Albanese A, Guerra L et al. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49 (5): 659–64.
57. Rochette L, Ghibu S, Richard C et al. Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 (1): 114–25.
58. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effects of DL- $\alpha$ -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49 (6): 1006–15.
59. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 2001; 50 (8): 868–75.
60. Heitzer T, Finckh B, Albers S. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 53–61.
61. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALA-DIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
62. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31 (3): 171–9.
63. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau RJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999; 22 (8): 1296–301.
64. Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
65. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (2): 25–33. / Barinov A.N., Novosadova M.V. Vegetativnaya nevropatiya pri sakharnom diabete: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie. *Nevrologiya, nevropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3 (2): 25–33. [in Russian]
66. <http://medside.ru/berlition>
67. Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13 (2): 295–308.
68. Backonja M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16 (Suppl. 2): 67–72.
69. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–93.
70. Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 178–88.
71. Kempler P, Amarengo G, Freeman R et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011.
72. Williams G, Pickup C. *Handbook of diabetes*. London, 1996.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: pizova@yandex.ru