

# Диабетическая полиневропатия. Вопросы патогенетической терапии с позиций доказательной медицины

Е.И.Чуканова, А.С.Чуканова  
Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И.Пирогова МЗ России,  
Москва

Рассмотрены вопросы классификаций, патогенеза, патоморфологии и лечения диабетической полиневропатии. В статье обоснованы патогенетические механизмы влияния альфа-липоевой кислоты при лечении пациентов с диабетической полиневропатией. Приведены результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований альфа-липоевой кислоты, доказавшей высокую клиническую эффективность при отсутствии побочных эффектов, даже при длительном курсе лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, альфа-липоевая кислота.

## Diabetic Polyneuropathy. Questions of Pathogenetic Therapy from the Perspective of Evidence-Based Medicine

E.I.Chukanova, A.S.Chukanova  
Pirogov Russian National Research Medical  
University, Moscow

The article considers questions of classifications, pathogenesis, pathomorphology and treatment of diabetic polyneuropathy. It substantiates the pathogenetic mechanisms of the effect of alpha-lipoic acid in the treatment of patients with diabetic polyneuropathy. The article gives the results of randomized, placebo-controlled studies of alpha-lipoic acid, which proved to be highly effective in the absence of side effects even with a long course of treatment.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, oxidative stress, endothelial dysfunction, alpha-lipoic acid.

Полиневропатия (ПН) – множественное поражение периферических нервов, представляющее собой преимущественно дистальный, симметричный моторно-сенсорный процесс, связанный с экзоген-

ной интоксикацией либо с эндогенными метаболическими нарушениями, и проявляющийся периферическими параличами, чувствительными, трофическими и вегетативно-сосудистыми расстройствами [1]. В основе данного патологического процесса лежат дистрофические, токсические, обменные, ишемические и механические факторы, приводящие к развитию изменений соединительно-тканного интерстиция, миелиновой оболочки и осевого цилиндра нервного волокна [2].

Существует много классификаций полиневропатий, которые подразделяют полиневропатии по преобладанию клинических проявлений (чувствительные, двигательные, вегетативные, смешанные); по характеру течения – острые, подострые, хронические; также распространено деление полиневропатий на аксонопатии и миелинопатии [3]. Для миелинопатии характерна демиелинизация нервного волокна, характеризующаяся нарушением saltatorного проведения нервного импульса. Аксональные полиневропатии возникают из-за нарушений транспортной функции осевого цилиндра, что в конечном счете приводит к расстройству нормального функционирования мышечных и нервных клеток.

В зависимости от этиологических факторов выделяют следующие варианты данной патологии:

- идиопатическая воспалительная полиневропатия, включающая в себя синдром Гийена-Барре, синдром Миллера Фишера, острую/подострую идиопатическую сенсорную нейропатию, подострую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию и другие;
- полиневропатия при алиментарной недостаточности (при дефиците тиамина, никотиновой кислоты, пиридоксина, при дефиците витамина В<sub>12</sub>, витамина Е, синдром Строна, постгастропластический синдром);
- полиневропатия при системных заболеваниях и злокачественных заболеваниях, диспротеинемическая полиневропатия;
- полиневропатия при инфекционных заболеваниях;
- дисметаболическая полиневропатия, в частности диабетическая полиневропатия (ДПН).

По данным эпидемиологических исследований, в развитых странах диабетическая полиневропатия относится к наиболее часто встречающемуся варианту периферических невропатий [1]. Как показывает статистика, в мире ДПН страдает 371 млн человек, что составляет 7% от всего населения Земли. Максимальный процент уровня заболеваемости выявлен среди жителей США, где от сахарного диабета страдают около 20% всего населения страны. В России этот показатель значительно ниже. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5–10% случаев СД [4]. Наличие у больного с СД диабетической полиневропатии, особенно протекающей с поражением вегетативных волокон, повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы [5].

Выделяют разные варианты диабетической невропатии, которые отличаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу [5].

Диабетические невропатии могут быть условно разделены на:

- симметричные острые диабетические невропатии (транзиторные гипергликемические полиневропатии и острые сенсорные полиневропатии) и симметричные хронические (дистальная сенсорная полиневропатия и вегетативная полиневропатия);

- асимметричные острые полиневропатии (краниальные невропатии, изолированная периферическая невропатия, радикулоплексопатия) и асимметричные хронические (пояснично-крестцовая радикулоплексопатия, множественная мононевропатия, туннельная невропатия).

В зависимости от преобладания повреждения тех или иных типов волокон авторы разделяют ДПН на периферическую диабетическую невропатию и автономную диабетическую невропатию. Для периферической диабетической невропатии характерно наличие мышечной слабости, атрофии, снижение (отсутствие) сухожильных рефлексов, онемение и парестезии в пораженных конечностях (покалывание, жжение), возникновение боли в ногах, усиливающихся по ночам. Однако в клинической практике большинство периферических полиневропатий сопровождаются клиническими и субклиническими признаками дисфункции вегетативной нервной системы, что возникает при невропатиях тонких, плохо миелинизированных (А-дельта) и немиелинизированных С-волокон. Клиническими симптомами автономной диабетической невропатии являются:

- кардиальные: снижение вариабельности ЧСС, безболевые формы ишемии и инфаркта миокарда, аритмии, ортостатический коллапс.
- нарушения терморегуляции, вегетативной нервной системы, нарушения потоотделения (гипогидроз, гипергидроз).
- желудочно-кишечные: нарушение перистальтики, гастропарез, диарея после приема пищи, запоры.
- урогенитальные: дистония мочевого пузыря, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция.
- трофические расстройства: отеки, особенно ног, с развитием безболезненных язв в точках давления.

До 75% пациентов с диабетической полиневропатией имеют бессимптомную форму, что предполагает необходимость активного выявления ДПН, поэтому у пациентов с сахарным диабетом необходимо тщательно проводить сбор анамнестических данных и имеющихся у пациентов жалоб, а также проводить детальное неврологическое и инструментальное обследование.

Считается, что основным патогенетическим фактором развития ДПН является гипергликемия. На развитие ДПН помимо гипергликемии может влиять и возникновение эпизодов гипогликемии. Данные ряда исследований показывают, что частые эпизоды тяжелой гипогликемии могут быть ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и патологией передних рогов спинного мозга.

При достаточной изученности основных аспектов этиологии и патогенеза ДПН механизм ее развития во многом не ясен. В настоящее время наиболее распространены следующие теории патогенеза ДПН [1, 6]:

- полиоловый путь утилизации глюкозы, приводящий к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы, активизации протеинкиназы С, истощению миоинозитола и угнетению  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ ;
- недостаточность миоинозитола – в результате усиленного поступления глюкозы внутрь нейронов транспорт миоинозитола в клетку конкурентно ингибируется, снижается активность  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ , что приводит к внутринейрональной аккумуляции  $\text{Na}^+$ , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению числа глиальных клеток аксонов и в итоге к дегенерации периферических нервов;
- прямое глюкозотоксическое действие – глюкоза в высоких концентрациях способна вступать в реак-

ции без участия ферментов со свободными аминокетонами, включая белки периферических нервов, что приводит к нарушению их проводящей функции;

- нарушение обмена полиненасыщенных жирных кислот омега-6 ряда (дигомо-гамма-линоленовой и арахидоновой), что приводит к ослаблению эндоневрального кровотока;
- окислительный стресс, в результате которого происходит образование свободных радикалов. Патологическое действие последних проявляется в повреждении структуры и нарушении функции биологических мембран. Реактивные формы кислорода способствуют появлению дисбаланса энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии. Установлено, что гипоксия и ишемия тканей сопровождаются активацией перекисного окисления липидов;
- повреждение мелких кровеносных сосудов – согласно так называемой сосудистой гипотезе, микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*), является основной причиной повреждения нервных волокон при СД, а развившиеся в результате этого ишемия и гипоксия способствуют активации окислительного стресса;
- снижение соотношения инсулин/С-пептид: результаты исследований показали влияние С-пептида на активность  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ , эндотелиальной NO-синтазы, экспрессию нейротрофных факторов, регуляцию молекулярных механизмов, лежащих в основе дегенерации нервов у больных СД 1 типа;
- иммунологический механизм – выработка организмом антител к инсулину, вызывающих комплементнезависимый, кальцийзависимый апоптоз нейронов, угнетение фактора роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

Патоморфологически при ДПН выявляется широкий спектр изменений, включающих аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Патоморфологическим субстратом ДПН являются истончение миелинизированных волокон, диффузные или локальные демиелинизированные участки, дегенерация аксонов, уменьшение просвета *vasa nervorum* и утолщение базальной мембраны капилляров [7]. Наряду с вторичной демиелинизацией при СД возможно развитие и первичной демиелинизации, связанной с нарушением метаболизма шванновских клеток, однако она, по-видимому, не играет решающей роли в развитии и прогрессировании клинической симптоматики ДПН [8]. Принято считать, что при ДПН в основе развития острых и асимметрично протекающих форм моно/полиневропатий лежат иммунные факторы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон) и, возможно, ишемическое повреждение, а в основе развития хронических, симметричных форм – метаболические нарушения и микроангиопатия. Микроангиопатический компонент, как правило, присоединяется позднее и оказывает несколько меньшее патологическое воздействие.

Диабетическая микроангиопатия характеризуется микротромбозами и окклюзиями капиллярного русла, приводящими к ишемии и последующей дегенерации нервных волокон. Значимым фактором выступает эндотелиальная дисфункция, являющая-

ся следствием нескольких повреждающих воздействий – это метаболическое повреждение эндотелия вследствие воздействия избытков сорбитола и фруктозы, а также угнетения антиоксидантной глутатионовой системы из-за нехватки никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), который в большом количестве расходуется в полиоловом цикле. Вместе с тем, конечные продукты гликирования белков индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, обладающих известным повреждающим воздействием на эндотелиальные клетки.

Лечение пациентов с ДПН предполагает полную коррекцию модифицируемых факторов риска. Тщательный контроль гликемии в дебюте СД 1 типа позволяет отсрочить клиническую манифестацию полиневропатии почти на 2 года. У пациентов на ранних стадиях СД интенсивный контроль гликемии значимо замедляет прогрессирование невропатии [9]. В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что поддержание гликемии на уровне  $<6$  ммоль/л уменьшает риск развития полиневропатии спустя 15 лет на 40% в сравнении с пациентами, у которых уровень гликемии поддерживался на уровне  $<15$  ммоль/л. Исследование Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), длившееся 6 лет и включавшее в исследование больных СД I типа, показало, что на фоне более интенсивной инсулинотерапии спустя 6 лет микроангиопатические осложнения и полиневропатия встречались на 60% реже, чем при традиционном режиме применения инсулина. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД, является уровень гликозилированного гемоглобина  $HbA_{1c}$ , который должен быть  $<7\%$  [9]. Однако параллелизм контроля гликемии и степени выраженности клинических проявлений ДПН имеет большее значение для пациентов с СД I типа [9, 10].

Помимо коррекции модифицированных факторов риска, патогенетическая терапия ДПН включает применение  $\alpha$ -липоевой кислоты (АЛК) и витаминов группы В.  $\alpha$ -Липоевая (тиоктовая) кислота считается золотым стандартом патогенетического лечения диабетической полинейропатии [1–3].

АЛК – мощный естественный липофильный антиоксидант, обладающий антиатеросклеротическим действием, способствующий нормализации углеводного и липидного обмена и являющийся важным коэнзимом пируватдегидрогеназного комплекса [11]. АЛК может синтезироваться в организме, а также усваиваться из пищи и лекарственных средств. Терапевтический эффект АЛК объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом – способностью инактивировать свободные радикалы и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина E [11, 12]. АЛК является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса, что и объясняет ее эффективность. Антиоксидантный эффект АЛК также обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо, предотвращая, таким образом, его участие в перекисном окислении липидов. Антиоксидантное действие АЛК развивается благодаря способности липоевой кислоты переходить в дигидролипоевую, которая содержит свободные сульфгидрильные (SH)-группы.

АЛК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и поддерживает работу других антиоксидантных звеньев организма [10]. В этом отношении ее протективное действие

тесно связано с гомеостазом в системе «глутатион – убихинон». Дополнительным преимуществом АЛК является доказанный выраженный эффект утилизации глюкозы [13].

Противодействуя окислительному стрессу, АЛК предупреждает ингибирование активности NO-синтетазы и усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижая риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву [13].

АЛК потенцирует противовоспалительное действие глюкокортикоидов и оказывает иммуностимулирующее воздействие. Высокая эффективность и патогенетическое воздействие АЛК доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. Так, M.Nagamatsu и соавт. [14] провели экспериментальное исследование эффективности АЛК на животных моделях (крысах) со стрептозотоцин-индуцированной диабетической нейропатией. АЛК в дозах 20, 50 и 100 мг/кг вводили внутривентриально пять раз в неделю через месяц после появления симптомов сахарного диабета. Оценивались показатели улучшения периферического кровотока, скорость проведения импульса по нерву. Скорость кровотока у крыс с диабетом снижалась на 50%, так же как и скорость проведения импульса по нервам. Через месяц применения АЛК в дозе 100 мг/кг (дозозависимый эффект) оба показателя нормализовались. Таким образом, на фоне лечения АЛК был продемонстрирован эффект уменьшения воздействия окислительного стресса на дистальные участки конечности крыс.

Подавляющее большинство крупных клинических исследований продемонстрировало эффективность АЛК в дозировках 600–1800 мг/сут при приеме в течение 4–6 мес, при этом «следовой» терапевтический эффект прослеживался в течение 3–4 нед после окончания курса лечения. Положительный эффект от применения АЛК заключался в уменьшении субъективных признаков невропатии (парестезии, боли, симптомы вегетативной дисфункции), улучшении вибрационной чувствительности и электрофизиологических характеристик нервных волокон. Эффективность и безопасность АЛК доказаны результатами многочисленных рандомизированных исследований (исследование K.J.Ruhнау и соавт. (1999), ALADIN I, II и III, NATHAN, DECAN, SYDNEY), где применялись ее различные лекарственные формы (растворы для внутривенного введения и таблетки), дозы, схемы лечения.

K.J.Ruhнау и соавт. (1999) [15] провели рандомизированное исследование эффективности перорального приема препарата АЛК (600 мг/сут) у пациентов с полиневропатией, развившейся на фоне сахарного диабета II типа, по сравнению с плацебо. Длительность исследования составила три недели. Эффективность оценивалась по динамике невропатической симптоматики (боли, жжения, парестезии, онемения). Авторы отметили положительную динамику и отсутствие развития значимых побочных реакций.

Исследование ALADIN I [16], результаты которого были опубликованы в 1995 г., стало первым двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, подтвердившим эффективность лечения АЛК.

Согласно данному исследованию, доза АЛК (внутривенно в течение 3 нед) была признана наилучшей по соотношению пользы/риска: частота побочных эффектов соответствовала уровню плацебо, а эффективность почти соответствовала дозе 1200 мг. Но



при этой более высокой дозе чаще наблюдались такие нежелательные реакции, как возникновение тошноты, рвоты и развитие головных болей.

В исследовании ALADIN II [17] было выявлено, что при лечении альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой в дозах 600 и 1200 мг в течение 2 лет достигнуто клинически значимое улучшение функциональных параметров, в частности, существенно увеличилась скорость сенсорной нервной проводимости по сравнению с пациентами, входящими в группу контроля.

Последующее исследование NATHAN I было сфокусировано на изучении возможностей вторичной профилактики. Следовало установить, способна ли АЛК остановить прогрессирование диабетической полиневропатии. В данном исследовании приняли участие 460 пациентов с сахарным диабетом, у которых диагностирована дистальная симметричная полиневропатия легкой и умеренной степени. В рандомизированном двойном слепом исследовании пациенты в течение 4 лет применяли 600 мг АЛК или плацебо. Первичной конечной точкой была оценка по разработанной Mayo Clinic шкале NIS (LL)+7. Эта шкала включает шкалу невропатических симптомов нижних конечностей NIS-LL, (Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs), 5 электрофизиологических параметров, а также исследование изменений пульса и вибрационной чувствительности. Дизайн исследования NATHAN-I предполагал не только подтверждение эффективности по снижению темпов прогрессирования полиневропатии с помощью АЛК, но и доказательство клинически значимого улучшения функций нервной системы, что является достаточно сложной задачей, особенно у пациентов с изначальным функциональным дефицитом.

В исследовании NATHAN-I показатели NIS-LL+7 при применении в течение 4 лет АЛК в дозе 600 мг выявлены значимые различия по сравнению с группой контроля в отношении выраженности невропатического дефицита, например, по шкалам NIS и NIS-LL ( $p=0,028$  и  $p=0,051$ ), а также по шкале NIS-LL в отношении мышечной слабости, степень выраженности которой уменьшалась при применении АЛК и увеличивалась при использовании плацебо ( $p=0,045$ ).

По шкале NSC для «уровня мышечной слабости», которая является существенной составляющей качества жизни пациентов пожилого возраста, установлены существенные различия: при применении АЛК показатель улучшился на 0,05 пункта, при применении плацебо – ухудшился на 0,04 пункта ( $p=0,008$ ) [18].

Показатели вариабельности ритма сердца и скорости нервной проводимости улучшились у всех пациентов, которым назначали АЛК, при этом различия некоторых параметров были клинически значимые. Частота побочных реакций при применении АЛК в дозе 600 мг, как и в предыдущих исследованиях, была сопоставима с таковой при использовании плацебо.

В рамках последующего проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SYDNEY-1 [19] ставилась цель оценить эффективность трехнедельного курса внутривенной терапии 600 мг при строгих условиях проведения исследования. Результаты исследования SYDNEY-1 показали: терапия с использованием АЛК 600 мг/сут достоверно уменьшает невропатический дефицит. Комплексное клиничко-нейрофизиологическое исследование пациентов продемонстрировало, что наиболее ранним электронейромиографическим

показателем поражения чувствительного нерва при сахарном диабете является снижение потенциала действия. Уменьшение боли происходило со второй недели применения АЛК в дозе 1800 мг/сут, с четвертой недели – в дозе 1200 мг/сут и только к пятой неделе – в дозе 600 мг/сут. Был сделан вывод: внутривенное введение АЛК в течение трех недель способствует достоверному снижению выраженности невропатических симптомов и объективной неврологической симптоматики. Учитывая дозозависимый характер развития побочных явлений, оптимальной была признана доза 600 мг.

В другом проведенном исследовании NATHAN-I уставлено, что АЛК в дозе 600 мг при длительном применении способствует значимому уменьшению невропатического дефицита.

Результаты метаанализа 4 проведенных исследований АЛК (ALADIN I и III, SYDNEY-I и NATHAN-II), включившем 1258 пациентов с «симптомной» периферической невропатией, из которых 716 пациентов получали АЛК и 542 плацебо [20] показали, что АЛК при краткосрочном и длительном применении оказывает положительный клинический эффект на невропатический дефицит, а также способна модифицировать течение диабетической нейропатии.

Ряд проведенных отечественных исследований [21, 22] также продемонстрировали эффективность АЛК. В работе О.Ю.Аникеевой и Е.Н.Смирновой [22] доказано положительное влияние на невропатические симптомы включения препарата АЛК в состав комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом [23]. При анализе результатов данного исследования было показано, что прием препарата в дозе 600 мг/сут в течение 3 мес оказывает положительное влияние на все виды чувствительности (болевую, температурную, тактильную, вибрационную) и лабораторные показатели: уровень  $HbA_{1c}$ , С-пептида, инсулина, уровня глюкозы крови натощак и постпрандиально, С-реактивного белка и атерогенных фракций липидов (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды).

Исследование И.И.Матвеевой и соавт. [24] показало, что лечение пациентов с дистальной диабетической невропатией является эффективным: улучшаются клиническая симптоматика, состояние периферических нервов, уменьшаются окислительный стресс, инсулинорезистентность. В исследовании участвовали 126 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом II типа (скрининг), которые применяли препарат в дозе 600 мг в сутки в течение 10 дней внутривенно, с переходом на пероральный прием в аналогичной дозировке в течение восьми-десяти недель.

В России наиболее часто применяемым препаратом АЛК является Берлитион®. При полиневропатии Берлитион® назначают внутривенно в дозе 600 мг ежедневно в течение 2–4 нед. По окончании курса внутривенных инфузий, назначается Берлитион® перорально по 600 мг 1 раз в день натощак. Лечение проводят повторными курсами по 3 мес.

## Литература

1. Левин О.С. Полиневропатия. 2011; М.: МИА. 490. / Levin O.S. Polinevropatija. 2011; M.: MIA. 490. [in Russian]
2. Бородулина И.В., Рачин А.П. Полинейропатии в практике врача: особенности патогенеза клиники и современные подходы к лечению болевых и безболевым форм. РМЖ. 2016; 25: 1705–1710. / Borodulina I.V., Rachin A.P. Polinevropatii v praktike vracha: osobennosti patogeneza kliniki i sovremennye podkhody k lecheniju bolevykh i bezbolevykh form. RMZh. 2016; 25: 1705–1710. [in Russian]

3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl. 1): S62–S67.
4. Boulton A., Tesfaye S. (eds). *Diabetic neuropathy*. Oxford, 2009.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl. 1): S62–S67.
6. Kramer H., Rolke R., Hecht M. et al. Follow-up of advanced diabetic neuropathy. *J Neurol*. 2005; 315–20.
7. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004; 88: 947–99.
8. Said G., Baudoin D., Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol*. 2008; 255: 1693–702.
9. Trence D.L. Peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? *Clin Diabetes*. 2002; 20: 103–4.
10. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996; 39: 1377–84.
11. Arivazhagan P., Juliet P., Panneerselvam C. Effect of DL alpha-lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aged rats. *Pharmacol. Res*. 2000; 41(3): 299–303.
12. Gurer H., Ozgunes H., Oztezcan S. et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radic. Biol. Med*. 1999; 27 (1–2): 75–81.
13. Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*. 1997; 29: 315–331.
14. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995; 18: 1160–1167.
15. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999; 16: 1040–1043.
16. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P.L., Obisch M., Schütte K. et al. the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study) *Diabetologia*. 1995; 38: 1425–1433.
17. 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 doubleblind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res*. 1999; 31 (3): 171–9.
18. Andreassen C.S., Jakobsen J., Andersen H. Muscle Weakness – A Progressive Late Complication in Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy. *Diabetes*. 2006; 55: 806–812.
19. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., Dyck P.J., Herman R., Ilitchy W.J. 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; 26:770–76.
20. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P. Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004; 21: 114–121.
21. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. *Журнал неврол и психиат*. 2010; 110: 4: 63–66. / Barancevich E.R., Posokhina O.V. Podkhody k terapii neurologicheskikh pojavlenij sakharnogo diabeta. *Zhurnal nevrol i psikiat*. 2010; 110: 4: 63–66. [in Russian]
22. Строков И.А., Ахметжанова Л.Т., Солоха О.А. Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты. *Трудный пациент*. 2010; 8: 3: 17–21. / Strokov I.A., Akhmetzhanova L.T., Solokha O.A. Jeffektivnost' lechenija diabeticheskoj polinevropatii tabletirovannoj formy al'fa-lipoevoj kisloty. *Trudnyj pacient*. 2010; 8: 3: 17–21. [in Russian]
23. Аникеева О.Ю., Смирнова Е.Н. Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология*. 2010; 3: umedp.ru / Anikeeva O.Ju., Smirnova E.N. Diagnostika i lechenie doklinicheskoj stadii diabeticheskoj polinevropatii. *Jeffektivnaja farmakoterapija. Jendokrinologija*. 2010; 3: umedp.ru [in Russian]
24. Матвеева И.И., Трусов В.В., Кузьмина Е.Л. и др. Частота дистальной нейропатии и опыт применения альфа-липоевой кислоты у пациентов с впервые выявленным диабетом типа 2. <http://medi.ru/doc/144420.htm> / Matveeva I.I., Trusov V.V., Kuz'mina E.L. i dr. Chastota distal'noj nejropatii i opyt primenenija al'fa-lipoevoj kisloty u pacientov s vperve vyjavlennym diabetom tipa 2. <http://medi.ru/doc/144420.htm> [in Russian]

**Сведения об авторах:**

**Чуканова Елена Игоревна** – д.м.н., Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова МЗ России, Москва

**Чуканова Анна Сергеевна** – к.м.н., ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова МЗ России, Москва