

Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии

Е.А.Кольцова, Е.А.Ковражкина,
Л.В.Стаховская

Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является самым частым осложнением сахарного диабета (СД). При использовании электронейромиографии (ЭНМГ) частота выявления ДПН, по некоторым данным, достигает 90–100%. ДПН представляет собой гетерогенную патологию с вовлечением проксимальных и дистальных периферических нервов, сенсорных, моторных и автономных нервных волокон, отдельных нервов и сплетений, а также структур центральной нервной системы (ЦНС). Многофакторность патогенеза диабетической нейропатии создает значительные трудности при выборе схем ее лечения. Для оптимального лечения ДПН необходимы препараты с антиоксидатным, обезболивающим, гипогликемическим действием. Альфа-липоевая кислота (АЛК) является препаратом выбора, способным разорвать цепь метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии. В статье приводятся результаты мета-анализа клинических исследований, которые подтвердили высокую эффективность препаратов АЛК при лечении больных с различными формами диабетической нейропатии, кроме того приводятся несколько примеров клинических наблюдений пациентов с ДПН, на фоне лечения препаратами АЛК, подтвержденные данными электронейромиографии.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, диабетические ангиопатии, аксональная полинейропатия, препараты альфа-липоевой кислоты, электронейромиография.

Effectiveness of Alpha-Lipoic Acid Preparations in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy

E.A.Koltsova, E.A.Kovrazhkina,
L.V.Stakhovskaya

Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common complication of diabetes mellitus (DM). With the use of

electroneuromyography (ENMG), the frequency of detection of DPN, according to some data, reaches 90–100%. DPN is a heterogeneous pathology involving proximal and distal peripheral nerves, sensory, motor, and autonomic nerve fibers, individual nerves and plexuses, as well as structures of the central nervous system (CNS). The multifactority of the pathogenesis of diabetic neuropathy creates considerable difficulties in the choice of the regimens for its treatment. Drugs with antioxidant, analgesic, and hypoglycemic action are necessary for optimal treatment of DPN. Alpha-lipoic acid is a drug of choice capable of breaking the chain of metabolic disorders, which are the basis of the pathogenesis of diabetic neuropathy. The article presents the results of a meta-analysis of clinical trials that confirmed the high efficacy of ALA drugs in the treatment of patients with various forms of diabetic neuropathy. In addition, there are several examples of clinical observations of patients with DPN against the background of treatment with ALA preparations with the electroneuromyography data.

Keywords: diabetic polyneuropathy, diabetic angiopathy, axonal polyneuropathy, alpha-lipoic acid preparations, electroneuromyography.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД), частота ее выявления у больного коррелирует с длительностью гипергликемии [1]. ДПН составляет около 30% от всех полинейропатий, выявляется у пациентов с СД в 50% случаев при клиническом осмотре, а при использовании электронейромиографии (ЭНМГ) частота ее выявления, по некоторым данным, достигает 90–100% [2–6].

Ведущую роль в патогенезе ДПН играет хроническая гипергликемия. Известно, что нервная ткань является независимым от инсулина потребителем глюкозы. При гипергликемии активируется полиоловый путь окисления глюкозы, в нервном волокне накапливаются сорбитол и фруктоза, развивается гидроксисескиский отек, активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышается продукция свободных радикалов. Оксидантный стресс вызывает также уменьшение образования оксида азота (NO), снижение кровотока в нерве и эндоневральную гипоксию. У больных с хронической гипергликемией прогрессируют диабетические ангиопатии, затрагивающие и vasa nervorum [2, 4, 6]. Нарушения метаболизма и кровотока в нервном волокне взаимосвязаны, что в результате приводит к аксональной дегенерации, гибели нейронов и шванновских клеток [7]. Имеет значение и вклад иммунных механизмов (образование антинейрональных и моносиалоганглиозидных антител, GM1Ab), генетических факторов, митохондриальных «поломок» [3, 4, 7, 8].

ДПН представляет собой гетерогенную патологию с вовлечением проксимальных и дистальных периферических нервов, сенсорных, моторных и автономных нервных волокон, отдельных нервов и сплетений, а также структур центральной нервной системы (ЦНС). Диагностика обычно несложна. Клиническая картина соответствует классической аксональной полинейропатии, а указание на длительную гипергликемию объясняет ее причину. Трудности возникают при отсутствии анамнеза СД (полинейропатия может стать первой причиной обращения больного к врачу при СД 2 типа), а также при «редких» формах ДПН – проксимальных, с амиотрофическим синдромом, автономных. В на-

стоящее время существует несколько равнозначно используемых классификаций ДПН [1–6, 9–13], наиболее часто выделяемые формы – дистальная сенсорная (сенсомоторная) полинейропатия, острая болевая сенсорная полинейропатия, диабетическая проксимальная амиотрофия, диабетическая мононейропатия, автономная нейропатия.

Достижение стабильной нормогликемии является обязательным в лечении ДПН. В проведенном в 1993 г. исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group) и последующих более поздних [14–16] показано, что адекватный контроль гликемии приводит к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у больных с уже выявленной ДПН отмечается регресс симптомов. К факторам риска развития ДПН относятся: длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост [12, 14, 17, 18]. Однако на практике поддержание стабильной нормогликемии сопряжено с трудностями как объективного (невозможность достижения при некоторых вариантах СД, возрастание риска гипогликемических состояний), так и субъективного (проблемы самоконтроля) характера [2, 5, 6]. Поэтому ведется поиск средств, оказывающих влияние на различные стадии патогенеза ДПН.

Многофакторность патогенеза диабетической нейропатии создает значительные трудности при выборе схем ее лечения. При СД формируется своеобразный порочный круг с вовлечением многих звеньев метаболизма. Попытка воздействовать на основные механизмы развития диабетической нейропатии зачастую приводит к полипрагмазии, что весьма существенно, если учесть, что это осложнение развивается как следствие хронического заболевания. Чрезвычайно важна роль препаратов, способных влиять на многие или несколько патогенетических звеньев, способствующих развитию заболевания.

Особо отметим, что в патогенезе ДПН играет роль повреждение сосудов с формированием эндоневральной гипоксии и образованием конечных продуктов избыточного гликозилирования (advanced glycation end products, AGEs), аккумулирующихся в периферических нервах. Нормализация гликемии после длительного ее повышения не останавливает патологического действия AGEs.

Для оптимального лечения ДПН необходимы препараты с антиоксидантным, анальгетическим, гипогликемическим действием. Всем этим требованиям отвечают препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК), в течение многих лет использующиеся в комплексном лечении ДПН. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют о высокой эффективности этого препарата при лечении больных с различными формами диабетической нейропатии [19, 20].

Очень важным свойством альфа-липоевой кислоты является влияние на многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного СД. Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота действует как коэнзим комплекса ферментов, принимающих участие в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот. Препарат усиливает транспорт глюкозы и положительно влияет на энергетический обмен клетки, активируя ферменты митохондрий. АЛК тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза, что способствует нормализации обменных процессов и компенсации заболевания. Под воздействием альфа-липоевой кислоты усиливается взаимодействие инсулина и рецепторов, повышается активность транспортеров глюкозы и внутриклеточный транспорт глюкозы. В результате этого у больных сахарным диабетом уменьшается отложение глюкозы на внутренней поверхности кровеносных сосудов и снижается интенсивность гликозилирования и повреждения свободными радикалами нервных клеток. Это, в свою очередь, уменьшает гипоксию нервных волокон и клеток, защищает их от свободных радикалов, а также улучшает их питание и функционирование. В результате у больных с СД уменьшается выраженность нейропатии, связанной с избыточным гликозилированием белков, купируется болевой синдром, жжение, онемение [21, 22]. У пациентов с ДПН, получающих терапию препаратами альфа-липоевой кислоты, отмечается улучшение проводимости по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног [23].

Установлено, что альфа-липоевая кислота подавляет процессы липолиза и при его применении высвобождение жирных кислот из жировой ткани снижается на 50% [24].

Информация о препарате

Берлитион®

Тиоктовая кислота (Берлин-Хеми АГ)

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – эндогенный антиоксидант прямого (связывает свободные радикалы) и непрямого (восстанавливает внутриклеточный уровень глутатиона, повышает активность супероксиддисмутазы) действия. В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению концентрации гликогена в печени, а также снижает инсулинорезистентность, участвует в регулировании углеводного и липидного обмена, стимулирует обмен холестерина. Благодаря своим антиоксидантным свойствам, тиоктовая кислота защищает клетки от повреждения их продуктами распада, уменьшает образование конечных продуктов прогрессирующего гликозилирования белков в нервных клетках при сахарном диабете, улучшает микроциркуляцию и эндоневральный кровоток, повышает физиологическое содержание антиоксиданта глутатиона. Способствуя снижению концентрации глюкозы в плазме крови, воздействует на альтернативный метаболизм глюкозы при сахарном диабете, снижает накопление патологических метаболитов в виде полионов, и, тем самым уменьшает отек нервной

ткани. Благодаря участию в метаболизме жиров, тиоктовая кислота увеличивает синтез фосфолипидов, благодаря чему улучшает поврежденную структуру клеточных мембран; нормализует энергетический обмен и проведение нервных импульсов. Тиоктовая кислота устраняет токсическое влияние метаболитов алкоголя (ацетальдегида, пировиноградной кислоты), уменьшает избыточное образование молекул свободных кислородных радикалов, уменьшает эндоневральную гипоксию и ишемию, ослабляя проявления полинейропатии в виде парестезии, ощущения жжения, боли и онемение конечностей. Таким образом, тиоктовая кислота оказывает антиоксидантное, нейротрофическое действие и улучшает метаболизм липидов.

Применение тиоктовой кислоты в виде этилендиаминовой соли позволяет уменьшить выраженность возможных побочных эффектов.

Показания к применению

- диабетическая полинейропатия;
- алкогольная полинейропатия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

Очень важна роль альфа-липоевой кислоты в обеспечении функции системы антиоксидантной защиты организма. Препарат способен непосредственно инактивировать свободные радикалы, выступая своего рода «ловушкой» для них. Кроме того, он способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор SH-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой. Антиоксидантный эффект липоевой кислоты способствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате «окислительного стресса». В результате липоевая кислота оказывает благоприятное влияние на обмен углеводов, белков, холестерина и является детоксицирующим агентом при отравлении солями тяжелых металлов и снотворными средствами.

На сегодняшний день среди всех лекарственных средств, позиционируемых как антиоксиданты, только препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК) имеют доказательную базу клинической эффективности при ДПН [24, 25].

Таким образом, можно сделать вывод, что альфа-липоевая кислота является препаратом выбора, способным разорвать цепь метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии.

Было проведено несколько рандомизированных многоцентровых исследований эффективности препаратов альфа-липоевой кислоты при различных формах полинейропатии. ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy – Альфа-липоевая кислота при диабетической нейропатии) – первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности АЛК в лечении ДПН при внутривенном введении, проведенное в Германии. По результатам исследования были сделаны выводы, что АЛК это эффективное и безопасное средство лечения ДПН, оптимальная терапевтическая доза АЛК 600 мг/сут. По результатам исследования было показано, что более высокие дозы препарата (1200 мг/сут) не повышают эффективность лечения, но увеличивают риск развития побочных эффектов (головная боль, тошнота, рвота) [26]. ALADIN III – второе исследование оценки эффективности внутривенного введения АЛК при ДПН, также проведенное в Германии. По его результатам через 3 нед лечения отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности нейропатической симптоматики (боль, жжение, парестезии) и неврологического дефицита [27]. NATHAN 2 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy – Неврологическая оценка эффективности применения тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии) – крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проводимое на базе 33 диабетологических центров США, Канады и Европы. Исследование также подтвердило эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК [28].

В России также было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY I (Symptomatic Diabetic Neuropathy – Симптоматическая диабетическая нейропатия). Результаты исследования показали, что на 4-й неделе от начала лечения статистически значимо уменьшается выраженность симптомов ДПН по шкалам TSS и NIS-LL в сравнении с исходными показателями. Подтверждена клиническая эффективность трехнедельного курса внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг/сут [29].

Рис. 1. ЭНМГ пациента Э. N. Tibialis dext. – М-ответы, СРВ по двигательным волокнам. Снижены амплитуда ответов и скорость проведения

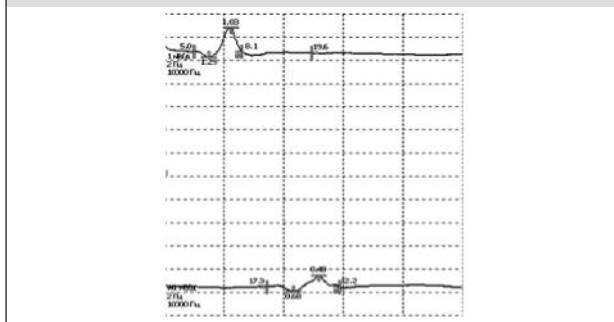
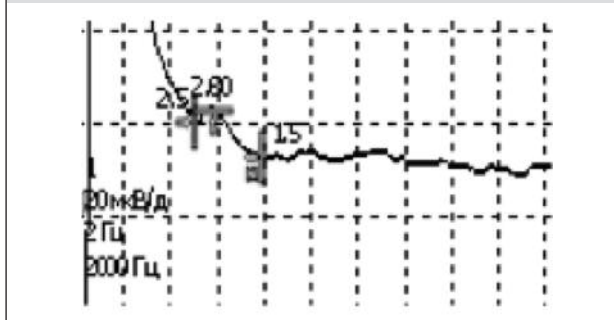


Рис. 2. ЭНМГ пациента Э. N. suralissin. – сенсорные ПД. Снижена амплитуда ответов



Результаты исследования DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie – исследование кардиальной автономной нейропатии) показали положительное влияние АЛК на функцию вегетативных волокон, обеспечивающих иннервацию сердца [27].

Результаты метаанализа клинических исследований, подтвердили эффективность АЛК при ДПН в дозе 600 мг/сут в форме внутривенных инфузий в течение 3 нед [20]. По итогам совещания экспертов в области лечения ДПН в Торонто в 2009 г., АЛК – единственный препарат, который можно отнести к патогенетической терапии ДПН [30, 31].

Приведем несколько клинических наблюдений.

Пациент Э., 64 года. Жалобы: на боли в голенях, стопах и кистях; на судороги в икроножных мышцах; на онемение стоп и кистей. Анамнез: страдает СД 2 типа в течение 6 лет, последние 2 мес получает инсулинотерапию. Диету соблюдает эпизодически, компенсация уровня гликемии недостаточная. Глюкоза крови на момент обращения – 9,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 11,6%. В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Парезов нет. Сухожильные рефлексы симметричны, с рук средней живости, с ног коленные снижены, ахилловы отсутствуют. Гипотрофия мышц голеней и стоп. Нарушение поверхностной чувствительности по полиневритическому типу («носки», «перчатки») до уровня середины голеней и предплечий. Глубокая чувствительность сохранна. Координаторных нарушений нет. Сумма баллов по Шкале неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS) – 8 (тяжелая нейропатия); сумма баллов по Шкале нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) – 18 (выраженная нейропатия). По данным ЭНМГ (рис. 1, 2) выявлено снижение амплитуд М-ответов исследованных n. Tibialis dext. и n. Peroneus dext. – до 1,0 и 1,7 мВ соответственно (при норме >3,5 мВ), снижение СРВ по n. Tibialis до 37 м/с (при норме >40 м/с), отсутствие сенсорного ПД n. Suralis dext. и снижение амплитуды

сенсорного ПД n. Suralis sin. до 2,8 мкВ (при норме >6 мкВ) – сенсомоторная аксональная с явлениями вторичной демиелинизации полинейропатия.

Диагноз: Сахарный диабет 2 типа, Дистальная сенсомоторная полинейропатия. Индивидуальный целевой показатель гликемического контроля $HbA_{1c} < 7,5\%$

Назначено: коррекция уровня гликемии (диета, инсулинотерапия). Учитывая наличие клинически значимой полинейропатии (тяжелая нейропатия по NSS, выраженная нейропатия по NDS, изменения на ЭНМГ), болевого синдрома, плохой компенсации гликемии назначены препараты альфа-липоевой кислоты. Через 3 нед лечения (сахароснижающая терапия, инфузионная терапия Берлитионом в дозе 600 мг/сут) отмечены компенсация гликемии (глюкоза крови 7 ммоль/л), регресс болей в ногах, уменьшение выраженности онемения и частоты «судорог» в икроножных мышцах, снижение суммарного балла по NSS до 5 (умеренно выраженные симптомы).

Пациент М., 40 лет. Жалобы на жжение, «простреливающие» боли и гиперчувствительность кожи в области стоп и нижней трети голени. Анамнез: СД 2 типа, впервые выявленный, декомпенсированный, без кетоацидоза. Уровень гликемии при поступлении в стационар – 23,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 13,5%, после назначения инсулинотерапии уровень гликемии снизился до 16,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин – до 12,3%. Ранее в течение 4 лет при профосмотрах отмечали повышение уровня гликемии, на которое пациент не обращал внимания – дальше не обследовался, диету не соблюдал, не лечился. В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Парезов нет. Сухожильные рефлексы симметричны, с рук и коленные средней живости, ахилловы снижены. Гипестезия поверхностной чувствительности по полиневритическому типу («носки») до уровня нижней трети голени. Гиперпатия на стопах. Сенситивная атака при выполнении координаторных проб нижними конечностями. Сумма баллов по NSS – 6 (умеренно выраженные симптомы), сумма баллов по NDS – 14 (выраженная нейропатия). По данным ЭНМГ, выявлено снижение амплитуд М-ответов исследованных n. tibialis dext. и n. tibialis sin. – до 2,5 мВ и 3,0 мВ, соответственно, снижение СРВ по указанным нервам до 32 м/с и 35 м/с, соответственно, снижение амплитуд сенсорных ПД n. suralis dext. и n. suralis sin. до 4 мВ – сенсомоторная аксональная с явлениями вторичной демиелинизации полинейропатия.

Диагноз: сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный, острая болевая сенсорная полинейропатия. Индивидуальный целевой показатель гликемического контроля $HbA_{1c} < 7\%$.

Назначено: коррекция уровня гликемии (диета, инсулинотерапия). Учитывая наличие клинически значимой полинейропатии (умеренно выраженные симптомы по NSS, умеренно выраженная нейропатия по NDS, изменения на ЭНМГ), выраженного болевого синдрома, высокой гликемии назначены препараты альфа-липоевой кислоты. Через 2 нед терапии (сахароснижающие препараты, в/в капельно берлитион 600 мг/сут) отмечались следующие изменения: снижение уровня гликемии (глюкоза крови 8–9 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 9,5%), регресс болевого синдрома, жжения и гиперчувствительности стоп, атактических нарушений. Суммарный балл по NSS снизился до 4 (незначительно выраженные симптомы), по NDS – до 8 (умеренно выраженная нейропатия).

Пациент Н., 45 лет. Жалобы на онемение голени и стоп, пошатывание при ходьбе. Анамнез: страдает СД 2 типа в течение 12 лет, на инсулинотерапии. В течение последнего года отмечается плохой контроль уровня гликемии с периодическими подъемами до 24 ммоль/л, в течение этого же времени отмечается и прогрессирование симптомов нейропатии в виде нарастающего онемения и слабости в ногах. В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных знаков нет. Черепные нервы интактны. Выявляется легкая слабость мышц стоп – до 4 баллов. Гипотрофия мышц голени и стоп. Сухожильные рефлексы симметричны, на верхних конечностях средней живости, на нижних конечностях отсутствуют. Гипестезия поверхностной чувствительности по полиневритическому типу («носки», «перчатки») до середины голени и предплечий. Нарушение проприоцептивной чувствительности в пальцах стоп. Сенситивная атака при выполнении координаторных проб нижними конечностями. Сумма баллов по NSS – 6 (умеренно выраженные симптомы), сумма баллов по NDS – 22 (выраженная нейропатия). По данным ЭНМГ, выявлено снижение амплитуды М-ответов n. Tibialis dext. и n. Tibialis sin (2 мВ и 1 мВ, соответственно), отсутствие М-ответов n. Peroneus dext. и n. Peroneus sin., снижение СРВ по n. Tibialis до 35 м/с, отсутствие сенсорных ПД n. Suralis dext. и n. Suralis sin. – сенсомоторная аксональная с явлениями вторичной демиелинизации полинейропатия.

Диагноз: СД 2 типа, Дистальная сенсомоторная полинейропатия. Индивидуальный целевой показатель гликемического контроля $HbA_{1c} < 7\%$.

Назначено: коррекция уровня гликемии (диета, инсулинотерапия). Учитывая наличие клинически значимой полинейропатии (умеренно выраженные симптомы по NSS, выраженная нейропатия по NDS, изменения на ЭНМГ) и плохой компенсации гликемии назначены препараты альфа-липоевой кислоты. Через 3 нед лечения (сахароснижающей терапии, в/в капельного введения Берлитиона в дозе 600 мг/сут) отмечались снижение уровня гликемии (глюкоза крови 8–9 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 9,8%), нарастание мышечной силы в ногах, уменьшение выраженности онемения в ногах и атактических нарушений. Суммарный балл по NSS снизился до 5 (умеренно выраженные симптомы), по NDS – до 18 (выраженная нейропатия).

Обсуждение результатов

Представленные наблюдения демонстрируют аксональную дегенерацию периферических нервов на фоне длительной гипергликемии (выраженные изменения на ЭНМГ, высокий балл по NDS), а также плохую компенсацию СД с высокими цифрами гликемии. У таких пациентов для коррекции ДПН одних гипогликемических препаратов может быть недостаточно, требуется комплексное патогенетическое лечение с воздействием на патофизиологию аксональной дегенерации, болевого синдрома, последствия гипергликемии. Препараты АЛК – единственные лекарственные средства, рекомендованные в качестве патогенетической терапии ДПН, эффективность и высокий профиль безопасности которых доказаны в контролируемых клинических исследованиях. В представленных наблюдениях продемонстрирована эффективность препаратов АЛК при различных формах ДПН как острых, так и хронических, у пациентов с впервые выявленным диабетом и с длительным его анамнезом, что позволяет рекомендовать эти лекарственные средства для патогенетического лечения ДПН.

Литература

1. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. Полинейропатии в пожилом возрасте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 3: 101–105. / Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N. Polinejropatii v pozhilom vozraste. Zhurn. nevrologii i psikiatriim. S.S. Korsakova. 2015; 3: 101–105. [in Russian]
2. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение (учебно-методическое пособие). М.: Экспертиза, 2003; 105. / Balabolkin M.I., Chernyshova T.E., Trusov V.V., Gur'eva I.V. Diabeticheskaja nejropatija: patogenez, diagnostika, klassifikacija, prognosticheskoe znachenie, lechenie (uchebno-metodicheskoe posobie). M.: Jekspertiza, 2003; 105. [in Russian]
3. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. Consilium medicum. 2014; 4: 12–19. / Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabeticheskaja polinejropatija. Consilium medicum. 2014; 4: 12–19. [in Russian]
4. Данилова Л.И., Ерошевич Н.А. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии. Минск, 2009; 67. / Danilova L.I., Eroshevich N.A. Sakharnyj diabet i ego oslozhnenija: klinicheskie varianty diabeticheskoi nejropatii. Minsk, 2009; 67. [in Russian]
5. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Евзельман М.А. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете. Нервно-мышечные болезни. 2016; 2: 20–16. / Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Evzel'man M.A. Porazhenie perifericheskoi nervnoj sistemy pri sakharnom diabete. Nervno-myshechnye bolezni. 2016; 2: 20–16. [in Russian]
6. Турбина Л.Г., Гордеев С.А., Зусьман А.А. Диабетическая полинейропатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 11: 56–62. / Turbina L.G., Gordeev S.A., Zus'man A.A. Diabeticheskaja polinejropatija: jepidemiologija, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2010; 11: 56–62. [in Russian]
7. Gardiner N., Freeman O. Can diabetic neuropathy be modeled in vitro? Int Rev Neurobiol. 2016; 127: 53–87.
8. Pop-Busui R., Ang L., Holmes C., Gallagher K., Feldman E. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. CurrDiab Rep. 2016 Mar; 16 (3): 29.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Изд-во Универсум Паблшинг, 2003; 378. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyj diabet. Rukovodstvo dlja vrachej. Izd-vo Universum Publishing, 2003; 378. [in Russian]
10. Котова О.В. Диабетическая автономная полинейропатия. Справочник поликлинического врача. 2014; 8: 34–37. / Kotova O.V. Diabeticheskaja avtonomnaja polinejropatija. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2014; 8: 34–37. [in Russian]
11. Эндокринология. Национальное руководство. Под. ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. / Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo. Pod. red. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A. M.: GEOTAR – Media, 2008. [in Russian]
12. DCCT Research Group (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group): Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetes 37: 1988; 476–481.
13. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology. 1995; 45: 1115–1121.
14. DCCT (The Diabetes Control and Complications 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: 977–986.
15. Martin C. L., Albers J., Herman W. H. et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. Diabetes Care. 2006; 29: 340–344.
16. Monteiro-Soares M, Dinis-Ribeiro M.A new diabetic foot risk assessment tool: DIAFORA. Diabetes Metab Res Rev. 2016 May; 32 (4): 429–35.
17. Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology. 1992; 42: 1164–1170.
18. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman N.A. et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology, 1995; 45: 1115–1121.
19. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией. Нервно-мышечные болезни. 2012; 2: 7–19.
20. Han T., Bai J., Liu W. et al. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. European Journal of Endocrinology. 2012.
21. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P. J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care. 2003; 26: 3: 770–776.
22. Brill V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011; 76: 1758–1765.
23. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия диабетической нейропатии. ПМЖ. 2006; 9: 5–11. / Zinov'eva O.E. Antioksidantnaja terapija diabeticheskoi nejropatii. RMZh. 2006; 9: 5–11. [in Russian]
24. Строчков И.А., Головачева В.А., Фокина А.С. Эффективность препаратов альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 3; 38–46. / Strokov I.A., Golovacheva V.A., Fokina A.S. Jeffektivnost' preparatov al'fa-lipoevoj kisloty pri diabeticheskoi polinejropatii. Jeffektivnaja farmakoterapija. 3; 38–46. [in Russian]
25. Thomas P. K. Classification differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabete. 1997; 46: Suppl. 2: 54–57.
26. Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia. 1995; 38: 2: 1425–1433.
27. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. Exp. Clinic. Endocrinol. Diabetes. 1999; 107: 7: 421–430.
28. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813–820.
29. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P. J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care. 2003; 26: 3: 770–776.
30. Строчков И.А., Фокина А.С., Строчков К.И. и др. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. Медицинский совет. 2014; 5: 38–42.
31. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 629–638.

Сведения об авторах:

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н. профессор, директор НИИ ЦВП и инсульта, РНЦМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Кольцова Евгения Александровна – к.м.н. доцент, ст.н. сотр. НИИ ЦВП и инсульта, РНЦМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Ковражина Елена Анатольевна – к.м.н. вед.н.сотр. НИИ ЦВП и инсульта, РНИЦУ, РНЦМУ им. Н.И.Пирогова, Москва