

# Модернизация представлений о диабетической полиневропатии в период 2010–2018 гг.

И.А.Строков, А.С.Фокина, Л.Т.Ахмеджанова,  
А.Н.Баринов  
Первый Московский государственный  
медицинский университет имени  
И.М.Сеченова МЗ РФ, Москва

В статье рассматриваются некоторые аспекты обновления представлений о диабетической полиневропатии. Особое внимание уделено применению альфа-липоевой кислоты для лечения типичной и болевой форм диабетической полиневропатии.

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, типичная и атипичная диабетическая полиневропатия, альфа-липоевая кислота, лечение диабетической полиневропатии.

## Modernization of Diabetic Polyneuropathy Understanding during 2010–2018

I.A.Strokov, A.S.Fokina, L.T. Akhmedzhanova,  
A.N.Barinov  
I.M.Sechenov First Moscow State Medical  
University, Moscow

The article discusses some aspects of the renewed understanding of diabetic polyneuropathy. Particular attention is paid to the use of alpha-lipoic acid in the treatment of typical and painful forms of diabetic polyneuropathy.

**Keywords:** diabetic polyneuropathy, typical and atypical diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, treatment of diabetic polyneuropathy.

Сахарный диабет (СД) относится к самым распространенным хроническим заболеваниям нашего времени, так как увеличение числа больных СД во всем мире приняло характер неинфекционной эпидемии. По данным IDF (International Diabetes Federation), в 2015 г. число больных СД в мире составило 415 млн, к 2040 г. ожидается рост числа больных во всем мире до 642 млн (IDF Diabetes Atlas, 2015). Таким образом, распространенность СД в мире в ближайшие годы достигнет 10%.

Советский объем расходов стран мира на больных СД постоянно растет. В 2017 г. США израсходовали на больных СД 327 млрд долларов, что на 26% превысило расходы 2012 г. Расходы на лечение осложнений СД, к которым относится диабетическая полиневропатия (ДПН), возросли на 36% [1].

Возможности контроля СД (инсулинотерапия с использованием новых форм инсулина, помпы, современные сахароснижающие таблетированные препараты), позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и постпрандиально, выводят на первый план при наблюдении больных поздние осложнения СД, в том числе ДПН [2].

При ДПН развивается прогрессирующая гибель волокон периферических нервов (соматических и автономных), что проявляется болевым синдромом, нарушениями чувствительности различных модальностей, снижением силы дистальных мышц ног, нарушениями равновесия с падениями, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, нарушением сна, ухудшением качества жизни и увеличением смертности у больных СД [3, 4].

Известно, что основной причиной формирования поздних осложнений СД является достаточно длительная гипергликемия, хотя известна возможность выявления ДПН у больных с предиабетом [5]. Какова же возможность предупреждения развития ДПН с помощью только хорошего контроля гликемии, для чего используется интенсивная терапия инсулином или сахароснижающими препаратами с достижением практически нормогликемии? В обзоре результатов исследований по изучению влияния усиления контроля СД на ДПН, имеющихся в Кохрановской базе данных, сделан вывод, что больные с 1-м и 2-м типами СД по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [6]. При 1-м типе СД (1228 больных) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных 2-м типом СД (6669 больных) не отмечено достоверного изменения вероятности развития ДПН. Авторы особо отмечают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний и при назначении интенсивной терапии необходимо взвешивать отношение риск/польза. Исследование «ACCORD» показало возможность увеличения смертности при использовании у больных СД 2-го типа интенсивной терапии, при отсутствии существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений, что заставило прекратить исследование [7]. Не вызывает сомнения, что хороший контроль СД является приоритетным в профилактике развития ДПН. Но все-таки основной вывод, который можно сделать, анализируя исследования по влиянию интенсивной терапии СД на ДПН, заключается в том, что только строгого контроля гликемии мало, необходимо специальное лечение ДПН, основанное на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток.

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе. В 2001 г. американский ученый Michael Brownlee обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН, указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению нервных волокон и сосудов микроциркуляторной системы [8]. В 2003 г. коллектив немецких и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих эту теорию, которая приняла окончательную стройную форму [9], а Michael Brownlee

был удостоен чести прочитать в 2005 г. Бентингскую лекцию. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидантный стресс, вызывающий блокаду утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, запускающими полиоловый путь утилизации глюкозы, активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). Оксидантный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов) организма, выступает запускающим фактором для нарушения обмена глюкозы. В определенной мере эту теорию подтверждают факты ассоциации сроков развития ДПН у больных СД с полиморфизмом определенных генов. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [10]. Анализ современных данных изучения патофизиологических механизмов развития и течения ДПН принципиально не меняют существующий в настоящее время взгляд на природу патогенеза ДПН [11].

Медико-социальная и медико-экономическая значимость ДПН определяют пристальное внимание к диагностике и лечению этого осложнения СД. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания так называемой Торонтской группы экспертов по ДПН [12]. В эту группу входят наиболее известные во всем мире ученые и врачи, которые занимаются изучением ДПН, из США, Англии, Канады, Германии, Франции, Голландии, Италии, Дании, Шотландии, Венгрии. В публикации обсуждаются и даются экспертные заключения по проблемам классификации, стадийности, диагностики и лечения ДПН.

Согласно современным классификациям, ДПН разделяют на генерализованные и фокальные/мультифокальные формы [13, 14]. Эксперты обратили внимание на существование двух различных субгрупп ДПН. Одна субгруппа – хроническая, симметричная, зависящая от длины нервов, сенсомоторная полиневропатия является самым распространенным вариантом ДПН. Этот вариант диабетической полиневропатии предложено называть «типичной ДПН». Другой вариант, который предложено обозначить как «атипичная ДПН», имеет острое или подострое, крайне редко хроническое, начало, течение обычно монофазное, хотя может быть флюктуирующим. Боль и автономные нарушения – практически облигатные проявления. Следует отметить, что термин «атипичная форма» ДПН представляется крайне неудачным. Известно, что до 10% случаев полиневропатии у больных СД имеют вовсе не диабетическую природу. Введение термина «атипичная ДПН» приведет к частым диагностическим ошибкам, например, при развитии у больного СД хронической демиелинизирующей воспалительной полиневропатии (ХВДП), что типично для больных с СД, и ХВДП даже включена как коморбидная патология в классификацию диабетических невропатий [13].

Не слишком удачным выглядит предложение экспертов разделить ДПН в зависимости от наличия жалоб и неврологического дефицита на «возможную» и «вероятную» ДПН, а третья форма – «достоверная» ДПН – должна иметь ЭМГ подтверждение или

должно быть выявлено поражение тонких волокон (количественное сенсорное тестирование, панч-биопсия кожи). Причем рекомендовано использование термина «возможная» или «вероятная» ДПН в клинической практике. Современное состояние практического здравоохранения и его связь со страховой медициной, с нашей точки зрения, не позволяет использовать эти термины.

В последующих пересмотрах различных характеристик ДПН принципиальных изменений внесено не было [15, 16, 17]. Основным спорным вопросом в настоящее время является патогенетическая терапия ДПН, так как в отношении лечения боли достигнут консенсус.

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В первую очередь, используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом. Из этих препаратов наиболее хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК). В зарубежной и отечественной литературе опубликовано большое число обзоров, посвященных применению АЛК при диабетической полиневропатии [18–21]. В России в аптечной сети имеется много препаратов АЛК, из которых наибольший объем продаж у препарата «Берлитион» (фирма «БерлинХеми», Германия). Для удобства использования препарат выпускается в дозе 300 и 600 мг. АЛК может использоваться в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме.

$\alpha$ -Липоевая кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат [18]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования, и представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется.

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перикисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [22–24]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перикисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [25–27]. Из проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК можно сделать вывод о том, что альфа-липоевая кислота действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии «Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy («ALADIN»)» [28]. У 328 амбулаторных пациентов СД 2-го типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы: получавших АЛК в дозе 100 мг, 600 мг или 1200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 нед). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии. Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг АЛК достоверно снижался через 3 нед по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ( $p < 0,002$ ). Исследование «ALADIN» позволило сделать несколько важных выводов. Во-первых, была показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной. Во-вторых, в контролируемом исследовании была доказана эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК. В дальнейшем в Германии проведено исследование «ALADIN III», в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2-го типа (167 и 174 пациентов, соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 нед [29]. Исследование «ALADIN III» подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2-го типа с ДПН при внутривенном введении АЛК. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование «SYDNEY» проводилось в России с той же целью, что и исследование «ALADIN» [30, 31]. Обследовали с тестированием шкал TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения) 120 больных СД 1-го и 2-го типов с симптомной ДПН, которые получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 нед. Показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики. Эффективность амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК больным СД ( $n=241$ ) в сравнении с внутривенным введением плацебо ( $n=236$ ) с тестированием шкал TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы было показано также в исследовании Neurological Assessment of Thioctic Acid II («NATHAN II Study») [32].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в 4 исследованиях («ALADIN», «ALADIN III», «SYDNEY», «NATHAN II») позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [33]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК по баллам по шкале TSS в сравнении с плацебо ( $p < 0,05$ ). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Метаанализ динамики шкалы NIS проводился только для 3 исследований, так как в исследовании «ALADIN» шкала NIS не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 нед (14 инфузий) безопасно и

приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к Oral Pilot («ORPIL») Study, в котором изучали эффективность приема в течение 3 нед таблеток АЛК, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [34]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ( $p=0,021$ ). Счет по шкале NDS достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p=0,025$ ). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку. В исследовании Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie («DEKAN») у 73 больных СД 2-го типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 мес. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась.

В исследовании «ALADIN III» 509 амбулаторных больных СД 2-го типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ( $n=167$ ) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед, а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Вторая группа ( $n=174$ ) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 мес. Третья группа ( $n=168$ ) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 мес между 1-й и 2-й группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 мес [35]. Таким образом, целесообразность назначения после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблетированной формы АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании «ALADIN II». Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД типом 1 и СД типом 2: одна группа ( $n=18$ ) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ( $n=27$ ) – в дозе 600 мг 1 раз в день. Третья группа ( $n=20$ ) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n.suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Амплитуда потенциала действия *n.suralis* достоверно увеличивалась только в группе больных, получавших 600 мг АЛК ( $p < 0,05$ ), а СРВ по двигательному *n.tibialis* достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Сидней 2» принимали участие 181 пациент из России и Израиля, которые получали АЛК один раз в день 600 мг (45 больных), 1200 мг (47 больных) и 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в

течение 5 нед после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [36]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 (51%) балла, на 4,5 (48%) баллов во 2-й группе и 4,7 баллов (52%) – в 3-й группе. В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение.

Можно сделать заключение, что многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема альфа-липоевой кислоты у больных с ДПН.

Крайне важный вопрос решался в исследовании «NATHAN-1». Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос способен ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании «NATHAN-1» 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NIS LL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NIS LL+7 тестов) [37]. Показано достоверное различие в отношении неврологического дефицита между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо, но ЭМГ показатели в динамике не отличались между группами лечения и плацебо. Таким образом, возможность применения АЛК как болезнь-модифицирующей терапии остается недоказанной. К дизайну исследования и подбору больных имеется много вопросов, но не вызывает сомнения, что требуются дополнительные исследования для ответа на вопрос о болезнь-модифицирующем действии АЛК.

Важным с практической точки зрения является вопрос о возможности АЛК уменьшать болевой синдром. В последние годы голландскими учеными было опубликовано две работы, посвященные этому вопросу [38, 39]. Они обобщили все имеющиеся в литературе клинические исследования по инфузионному и таблетированному применению АЛК у больных с ДПН. Был сделан вывод, что инфузии 600 мг АЛК в течение 3 нед быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при диабетической полиневропатии. В отношении способности таблетированной формы АЛК быстро уменьшать выраженность боли остаются сомнения, так как длительность приема таблеток АЛК в исследованиях была месяц и чуть более. Способность АЛК уменьшать болевой синдром при ДПН связана не только с улучшением состояния периферических нервных волокон, относящихся к соматосенсорной системе. В последнее время было выявлено, что АЛК может модулировать T-тип кальциевых каналов, что изменяет болевую импульсацию [40]. В том случае, если интенсивность боли при ДПН превышает 3 балла по визуальной-аналоговой шкале, целесообразно одновременно с АЛК подключать к лечению стандартную терапию невропатической боли – антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин). При интенсивности боли до 3 баллов можно использовать инфузии АЛК, которая

хотя и более медленно, чем антиконвульсанты и антидепрессанты, уменьшает выраженность боли, но делает это весьма надежно. Хотим привести мнение ведущих специалистов по ДПН об эффективности лечения АЛК: «Антиоксидант альфа-липоевая кислота, вводимая внутривенно, единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в рандомизированных контролируемых исследованиях и при метаанализе эффективностью с уровнем доказательности А» [12].

В обзоре 2013 г. А.А. Bolton с соавторами писали, что «антиоксидантная терапия альфа-липоевой кислотой используется для лечения ДПН более чем 40 лет. Метаанализ на 1258 пациентах показал, что внутривенное введение альфа-липоевой кислоты в течение 3 нед значительно уменьшает симптомы невропатии и неврологический дефицит, что было подтверждено в недавнем Кохрановском обзоре. Показано, что пероральное лечение в течение 5 нед также эффективно». В этой же статье указано, что «некоторые варианты патогенетического лечения показали значительное клиническое улучшение по показателям симптомов невропатии. Альфа-липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин лицензированы и применяются для лечения симптомов ДПН в нескольких странах Европы, а блокатор альдозоредуктазы, эпалрестат, лицензирован в Японии и Индии» [41]. Нужно отметить, что в настоящий момент актовегин, бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и блокаторы альдозоредуктазы, которые также используются при лечении ДПН, имеют максимальный уровень доказательности В. Эффективность же альфа-липоевой кислоты при ДПН достоверно доказана и сомнений в этом нет.

## Литература

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018; 41 (5): 917–918.
2. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вести*. – 2001. – Т. 6. – № 1. – С. 35–40. / Ametov A.S., Strokov I.A. *Diabeticheskaya polineuropatiya: nastoyashcheye i budushcheye*. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2001; 6 (1): 35–40. [in Russian]
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина. – 2000. – 130. / Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. *Diabeticheskaya neyropatiya*. М.: Meditsina. 2000; 130. [in Russian]
4. Строков И.А. Диабетическая нейропатия. – Эндокринология. Руководство для врачей. Под редакцией В.В. Потемкина. М.: МИА. – 2013. – С. 385–401. / Strokov I.A. *Diabeticheskaya neyropatiya*. – *Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. Pod redaktsiyey V.V. Potemkina. М.: MIA. 2013; 385–401. [in Russian]
5. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennet D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017; 93: 1296–1313.
6. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Sys Rev*. 2012. Jun13.6.CD007543.
7. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet*. 2010; 376 (9739): 419–430.
8. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414: 813–820.
9. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med*. 2003; 9: 1–6.
10. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol*. 2003; 40: 375–379.

11. Hissain N., Adrian T.E. Diabetic neuropathy: update on pathophysiological mechanism and the possible involvement of glutamate pathways. *Curr Diabetes Rev.* 2017; 13 (5): 488–497.
12. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2285–2293.
13. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes.* 1997; 46: Suppl. 2: 54–57.
14. Boulton A.J., Vinic A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28: 956–962.
15. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27(7): 620–628.
16. Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy [version 1; referees: 3 approved]. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-738. doi:10.12688/f1000research.7898.1
17. Ang L., Cowdin N., Mizokami-Stout K. et al. Update on the management of diabetic neuropathy. *Diabetes Spectr.* 2018; 31 (3): 224–233.
18. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93 (12): 1021–1027.
19. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15 (18): 2721–2731.
20. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2015. – Т. 1. – № 9. – С. 60–68. / Bregovskiy V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Yu. i dr. Diabeticheskaya distal'naya polineuropatiya: obzor sovremennykh rekomendatsiy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2015; 1 (9): 60–68. [in Russian]
21. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2013. – Т. 32. № 3. – С. 40–46. / Strokov I.A., Fokina A.S., Golovacheva V.A. Sleduet li lechit' diabeticheskuyu polineuropatiyu al'falipoevoy kislotoy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya.* 2013; 32 (3): 40–46. [in Russian]
22. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic Biol Med.* 1995; 19: 227–250.
23. 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.
24. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2000; 49: 1006–1015.
25. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюлл эксперимент биол и медиц.* 2000; 10 (130): 437–441.
26. Vorcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* 1999; 22: 1495–1500.
27. Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S et al. Insufficient glycaemic control increases nuclear factor- $\kappa$ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1310–1316.
28. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. 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.
29. 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.Clin. Endocrinol Diabetes.* 1999; 107: 421–430.
30. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. *Фарматека.* – 2004. – Т. 11. – № 88. – С. 69–73. / Ametov A.S., Strokov I.A., Barinov A.N. i dr. Alfa-lipoevaya kislota v lechenii simptomnoy diabeticheskoy polineuropatii: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. *Farmateka.* 2004; 11 (88): 69–73. [in Russian]
31. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid. *Diabetes Care.* 2003; 3 (26): 770–776.
32. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. *Treat Endocrinol.* 2004; 3: 1–17.
33. Ziegler D., Nowak H., Kempfer P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2004; 21: 114–121.
34. 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.Clin. Endocrinol Diabetes.* 1999; 107: 421–430.
35. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy. *Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5, 2004;* 195.
36. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2365–2370.
37. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial. Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.
38. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al.  $\alpha$ -lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *The Netherlands J Medicine.* 2010; 68 (4): 158–162.
39. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinology.* 2012. ID456279. 8 p. doi:10.1155/2012/456279.
40. Woo Y.L., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J of Neuroscience.* 2009; 29 (30): 9500–9509.
41. Boulton A.J., Kempfer P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29 (5): 327–333.

**Сведения об авторах:**

**Строков Игорь Алексеевич** – к.м.н., кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва.

**Фокина А.С.** – кафедра эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва

**Ахмеджанова Л.Т.** – кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва

**Баринов А.Н.** – кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва