

Диабетическая нейропатия у коморбидного больного

А. Л. Вёрткин, Н. О. Ховасова, А. В. Наумов, Г. Ю. Кнорринг

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель обзора: рассмотрение проблемы одного из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) — диабетической нейропатии (ДН). СД — тяжелое социально значимое хроническое заболевание, приводящее к резкому снижению качества жизни и повышающее общий сосудистый риск.

Основные положения. Осложнения СД, среди которых наиболее распространенное — ДН, нередко являются причинами нарушения трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. ДН — не самостоятельное заболевание, а серьезное осложнение СД и сопутствующих метаболических нарушений. Это подчеркивает важность своевременной диагностики нейропатии и назначения соответствующей терапии. Обязательными становятся контроль уровня глюкозы, улучшение трофики тканей и восстановление поврежденных нервных волокон (ремиелинизация). К основным препаратам этой направленности относят нейротропные витамины группы В, корректоры метаболических нарушений.

Заключение. Своевременная диагностика и терапия способны улучшить качество жизни пациентов с диабетической полинейропатией. Лечение включает в себя компоненты, действующие на разные этапы метаболизма и трофику нервной ткани, способствующие ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

Ключевые слова: полинейропатия, диабетическая нейропатия, ремиелинизация.

Diabetic Neuropathy in Patients with Comorbidity

A. L. Vertkin, N. O. Khovasova, A. V. Naumov, G. Yu. Knorring

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective of the Review: To address the issue of diabetic neuropathy, one of the most common complications of diabetes mellitus (DM). Diabetes mellitus is a severe socially significant chronic disease that considerably reduces quality of life and increases overall vascular risk.

Key Points: DM complications, with diabetic neuropathy (DN) being the most common, often affect work productivity and lead to early disability and death. Diabetic neuropathy is not a separate condition but a serious complication of diabetes mellitus and concomitant metabolic disorders. This highlights the importance of timely detecting neuropathy and starting appropriate treatment. Management strategy's mandatory components include blood glucose monitoring, improving tissue trophic processes, and restoring damaged nerve fibers (remyelination). Main agents that produce these effects include neurotropic B vitamins and medications used to correct metabolic disorders.

Conclusion: Timely diagnosis and treatment can improve the quality of life of patients with diabetic polyneuropathy. Treatment includes therapeutic modalities that influence neural trophic signals and different steps of metabolism and contribute to remyelination of damaged nerve fibers.

Keywords: polyneuropathy, diabetic neuropathy, remyelination.

Современная клиническая практика претерпевает ряд видимых и значимых метаморфоз. Все чаще ряд отдельных нозологических единиц международные эксперты обозначают термином «континуум» (сердечно-сосудистый, онкологический, болевой и пр.) или объединяют в одну патофизиологически значимую группу, характеризующую синдромность единого патофизиологического и анатомического поражения (например, метаболический синдром и др.). Привычный для русского врача термин «коморбидность» (сосуществование двух и более патологических процессов) все чаще стал заменяться понятием «полиморбидность» (имеет то же значение, но является словом англоязычной конструкции), а в международной литературе (в особенности в специализированных поисковых системах) большее число работ можно найти, используя термин «мультиморбидность» [5].

Все вышеперечисленное отражает основную картину клинической метаморфозы — частое наличие двух и более патологических процессов у одного больного. Эта проблема является самой обсуждаемой на медицинских форумах мира и России. Прогрессирующее увеличение числа лиц пожилого

возраста, гериатрический патоморфоз известных заболеваний, одновременное возникновение ряда инволютивных патологических изменений влияют и на клиническое мышление современного врача. Коморбидность у пациентов в начале нового века создает предпосылки возникновения иного взгляда на танатогенез человеческого организма. Сегодня нам уже недостаточно лишь представлений о сердечно-сосудистом континууме и о терминальном поражении сердца, поскольку они не отражают концептуальный коморбидный статус больного.

Наибольшее значение имеет клиническое понимание описанного патогенеза развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений, составляющих, по разным данным, от 20% до 40% случаев коморбидности [8, 15].

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД2 являются кардиоваскулярные нарушения — инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт [22]. Именно поэтому сегодня СД относят к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [24]. При СД2 частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше

Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: knorring@mail.ru

Наумов Антон Вячеславович — д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; главный терапевт Северного административного округа ДЗМ. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Ховасова Наталья Олеговна — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

по сравнению с таковой у пациентов, им не страдающих. Риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД2 без ИБС идентичен таковому у лиц, перенесших инфаркт миокарда, но не имеющих нарушений углеводного обмена. По данным Государственного регистра больных СД в Российской Федерации, смертность среди них от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности составляет около 60% [9].

Почему при СД столь высока заболеваемость и смертность от ССЗ? Дело в том, что при нем, наряду с неспецифическими факторами риска развития ССЗ (АГ, дислипидемией, ожирением, курением, гиподинамией, пожилым возрастом, мужским полом, менопаузой, наследственной отягощенностью по ИБС), свое патогенное влияние оказывают и специфические факторы (гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность), приводящие к метаболическим сдвигам, запуску воспалительных, цитокиновых, иммунных реакций [1, 2]. К специфическим факторам формирования ССЗ при СД следует также отнести прогрессирующую денервацию как периферических тканей, так и сердца и сосудов — диабетическую нейропатию (ДН).

ДН — термин, обозначающий патологию нервной системы в клинической или субклинической стадии, которая наблюдается при СД в отсутствие других причин ее развития. ДН — наиболее распространенное осложнение СД, это комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [4].

ДН классифицируется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (периферическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (автономная нейропатия) [3, 7].

Генерализованные симметричные полинейропатии:

- острая сенсорная;
- хроническая сенсорно-моторная;
- вегетативная (автономная).

Фокальные или мультифокальные нейропатии (монойропатии):

- черепно-мозговых нервов;
- нервов туловища;
- нервов конечностей;
- проксимальная моторная (амитрофия);
- сопутствующие хронические воспалительные демиелинизирующие нейропатии.

Клиническими проявлениями хронической сенсорно-моторной диабетической полинейропатии являются:

- боль (чаще всего жгучего характера, усиливается в ночное время);
- парестезии, гиперестезии;
- снижение чувствительности: вибрационной, температурной, болевой, тактильной;
- снижение или выпадение рефлексов;
- сухость кожи;
- повышение или понижение температуры;
- наличие каллюса (омозолелости) в областях повышенного давления.

При этом следует подчеркнуть, что жалобы, характерные для нейропатии, отмечаются только у половины пациентов, а у остальных больных она протекает бессимптомно [14].

Диагноз ДН ставится при исключении других причин поражения нервной системы (прежде всего недостаточности витамина В₁₂, гипотиреоза, почечной недостаточности).

Хотя СД часто приводит к развитию нейропатии, она может быть не только следствием диабета. Как и в среднем в популяции, до 5% пациентов с нейропатией недиабетического характера будут иметь еще и СД. Признаки, которые указывают на нейропатию другой этиологии:

- развитие ее до постановки диагноза или на ранней стадии СД;
- формирование нейропатии на фоне адекватного контроля СД;
- асимметричный характер поражения;
- более выраженное поражение проксимальных отделов конечностей, значительное поражение рук.

Патогенез нейропатии — результат сложного взаимодействия метаболических, сосудистых и генетических факторов [12]. Эти факторы находятся в сложной взаимосвязи и взаимозависимости (рис.)

Механизмы реакции периферической нервной системы на повреждение бывают нескольких типов: валлеровское перерождение (реакция на пересечение нерва), атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия), сегментарная демиелинизация (миелинопатия) при сохранности аксонов, первичное поражение тел нервных клеток (нейронопатия) [3].

Наиболее существенное функциональное проявление демиелинизации — блокада проводимости. В основе аксонопатии лежат метаболические нарушения в нейронах, ведущие к дистальному распаду аксонов. Клинически это проявляется дистальной симметричной полинейропатией.

Ведущими являются метаболические нарушения. Роль гипергликемии подтверждена в нескольких проспективных мультицентровых исследованиях: DCCT (1993–1995), DEKAN (1995), ALADIN-1, ALADIN-2, ALADIN-3 (1995–2000) и более поздних [23, 25, 30–33].

На значение гипергликемии указывает то, что частота нейропатии у больных СД1 и СД2 одинакова, хотя патогенез этих форм диабета различен.

Рис. Патогенез поражения нервных волокон при диабетической нейропатии (А. М. Мкртумян, 2015)



Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым СД. Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует уменьшению числа случаев этого осложнения [2, 14].

При периферической ДН пациенты предъявляют весьма характерные жалобы, в том числе на чувство онемения кончиков пальцев рук и ног, парестезии — так называемые «мурашки», покалывания, чувство холода, нарушение всех видов чувствительности по типу «носков» и «перчаток». Некоторые больные отмечают и выраженный болевой синдром в дистальных отделах конечностей. В основном боли носят тупой, тянущий характер, однако могут быть очень интенсивными, особенно по ночам и в покое. Далее пациент утрачивает чувствительность дистальных отделов конечностей, а в тканях прогрессивно нарастают метаболические и дистрофические изменения.

Выраженность нейропатии может быть измерена в баллах, что помогает терапевту в уточнении диагноза и прогноза заболевания (табл. 1).

Лечение ДН, в соответствии с современными представлениями, должно отвечать следующим требованиям [29]:

- иметь патогенетическую направленность;
- улучшать неврологическую симптоматику;
- улучшать функцию нерва.

Коррекция гликемии считается важнейшим фактором сдерживания и даже обратного развития ДН [20]. Исследования UKPDS и DCCT доказали зависимость возникновения осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена [21, 27]. В исследовании DCCT адекватный контроль гликемии позволил снизить прогрессирование ретинопатии на 54%, микроальбуминурии — на 39%, нейропатии — на 60%, а риск развития ретинопатии — на 76%. Снижение уровня гликированного гемоглобина всего на 1%, согласно данным исследования UKPDS, способствовало уменьшению риска развития микроангиопатии — на 37%, смертности от СД — на 21%,

Таблица 1

Оценка выраженности диабетической нейропатии [13]

Симптомы и их характеристики	Баллы
Жжение, онемение, покалывание	2
Утомляемость, судороги, боли	1
Локализация: <ul style="list-style-type: none"> • стопы; • икры; • другая 	2 1 0
Время возникновения: <ul style="list-style-type: none"> • только ночью; • ночью и днем; • днем; • сразу после пробуждения 	2 1 0 1
Уменьшение симптоматики: <ul style="list-style-type: none"> • при ходьбе; • стоя; • лежа 	2 1 0

Интерпретация результатов: 3–4 балла — умеренная, 5–6 баллов — выраженная, 7–9 баллов — тяжелая нейропатия.

частоты ОКС — на 14%, нарушения периферического кровообращения — на 43% [28].

Вторым направлением терапии ДН является патогенетическое, цель которого — восстановление анатомической и функциональной целостности нервного волокна. Из внедренных в клиническую практику препаратов активно используется α -липоевая кислота, механизм ее действия заключается в подавлении оксидативного стресса [21, 30].

α -липоевая кислота усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтетазы, и, таким образом, предупреждает ишемическое повреждение нервной ткани [16, 17]. α -липоевая кислота ускоряет процесс проведения импульса по нерву и нормализует содержание глутатиона. Известно, что при оксидативном стрессе происходит активация фактора транскрипции NF- κ B, который стимулирует выработку эндотелина 1 и тканевого эндотелиального фактора (важных составляющих патогенеза ДН) [19]. Таким образом, α -липоевая кислота играет важную роль в предупреждении развития ДН посредством своего защитного влияния на эндотелиальную функцию, а также вносит вклад в предотвращение повреждения нервов при оксидативном стрессе, увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии, повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы. Было показано, что назначение α -липоевой кислоты больным СД2 увеличивает уровень инсулинзависимой утилизации глюкозы и снижает периферическую резистентность к инсулину [26].

Дополнительные перспективы в лечении ДН связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы В и их комбинаций с внутриклеточными коферментами [10, 18]. Ключевой задачей такой терапии является длительное стимулирование ремиелинизации и нивелирование метаболических нарушений. Одним из новых препаратов, удовлетворяющим приведенным требованиям, стал Кокарнит.

Никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат, входящие в состав Кокарнита, оказывают активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы, а также регулирующее влияние на процессы β -окисления жирных кислот (табл. 2).

Согласно исследованиям, плазменная концентрация пиродоксальфосфата (активной формы витамина В₆) у пациентов с СД статистически значимо ниже по сравнению таковой у лиц без диабета [11, 18]. При наличии микроальбуминурии этот показатель снижается еще более выраженно.

Дефицит витамина В₁₂ по результатам измерения концентраций голотранскобаламина и метилмалоновой кислоты в плазме крови отмечался реже, чем дефицит витаминов В₁ и В₆. Он выявлялся у 6,8% больных с СД, при наличии микроальбуминурии — у 8,7% [8].

По данным других исследований, распространенность дефицита витамина В₁₂ среди лиц пожилого возраста составляет от 5% до 40% [8]. У пациентов с СД, особенно пожилых, имеет место высокая частота атрофического гастрита и ассоциированной с ним мальабсорбции кобаламина. Высокий уровень гомоцистеина, обусловленный дефицитом витамина В₁₂, приводит к прогрессированию атеросклероза.

Согласно результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (2010), длительное лечение СД2 метформином ведет к дефициту витамина В₁₂ [15]. При этом снижение его уровня носит прогрессирующий характер.

В исследовании Л. Вуду и соавт. антидиабетическая терапия в сочетании с метаболическим препаратом Кокарнит в

Действие препарата Кокарнит

Компонент препарата	Эффекты
Кокарбоксилаза	Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, просвет коронарных сосудов. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Участвует в углеводном обмене: входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего декарбоксилирование кетокислот, устраняет метаболический ацидоз. Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану
Никотинамид	Регулирует процессы фосфорилирования и метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен. Оказывает незначительное сосудорасширяющее действие (за счет увеличения высвобождения из тканей гистамина, брадикинина), а также укрепляет стенки кровеносных сосудов. Участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обменов (входит в состав никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидфосфата)
Цианокобаламин	Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также миелинизации нервных волокон. Оказывает гемопозитическое действие, усиливает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови
Динатрия аденозин-трифосфата тригидрат	Влияет на сократительную функцию скелетной и сердечной мышц, в результате улучшается поступление крови к сердечной мышце. Принимает участие в обмене веществ. Участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах и передачу возбуждения от блуждающего нерва к сердцу. Усиливает коронарное и мозговое кровообращение

виде 9–10 внутримышечных инъекций ежедневно по сравнению со стандартной терапией СД в контрольной группе показала более высокую эффективность и быстроту в лечении нейропатии [6]. У пациентов из основной группы улучшение клинической картины было более явным по сравнению с контролем. Быстрее уменьшились клинические симптомы у пациентов с наименьшей длительностью СД ($2,3 \pm 0,7$ года). Наблюдался более выраженный и быстрый регресс (уже на 6-й день лечения) чувства онемения и покалывания нижних конечностей. Несколько дольше регрессировали мышечные судороги и ощущение жжения (симптомы сохранялись и на 14-й день лечения).

Комплексная терапия пациентов основной группы привела к более выраженному уменьшению интенсивности боли по сравнению с участниками контрольной группы. Неврологический осмотр показал также более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности в основной группе. У 11 (24,4%) больных восстановилась мышечная сила и оживился ахиллов рефлекс.

Прием Кокарнита способствует улучшению проведения возбуждения по периферическим нервам, повышению функциональной активности иннервируемых ими мышц. На фоне приема препарата наступает стабилизация состояния в нервно-мышечном аппарате нижних конечностей как наиболее чувствительных к метаболическим расстройствам при СД в силу их повышенных физиологических функций. Кокарнит оказывает положительное влияние на функциональное

состояние вегетативных волокон периферических нервов, что, по-видимому, обусловлено его разнонаправленным нормализующим действием на энергетический метаболизм и способностью усиливать репаративные процессы [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая полинейропатия является частым осложнением сахарного диабета, которое приводит к значительной заболеваемости и нарушению качества жизни больных. Постановка диагноза основана на сборе соответствующего анамнеза и данных неврологического обследования, в ходе которого обнаруживают дистальную симметричную сенсорную и/или моторную нейропатию.

Ранняя диагностика диабетической нейропатии важна для предупреждения таких осложнений, как образование хронических язв и ампутация ног, и должна проводиться терапевтом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Единственным видом терапии, для которой подтверждена способность снижать частоту и замедлять прогрессирование диабетической полинейропатии, является установление хорошего контроля над уровнем сахара в крови. Симптоматическое лечение нейропатической боли может во многом улучшить качество жизни пациентов с диабетической полинейропатией и включает в себя компоненты, действующие на разные этапы метаболизма, трофику нервной ткани, способствующие ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Курочкин И. О., Зубков А. А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // *Рус. мед. журн.* 2014. № 13. С. 954–959.
2. Мкртумян А. М. Постпрандиальная гипергликемия: ее значение и коррекция // *Consilium Medicum.* 2002. № 10. С. 534–535.
3. Балаболкин М. И. *Диабетология.* М., 2000. 672 с.
4. Вёрткин А. Л., Торшхоева Х. М., Ткачева О. Н., Подпругина Н. Г. и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // *Лечащий врач.* 2004. № 6. С. 36–39.
5. Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В. Коморбидный пациент — герой нашего времени // *Доктор.Ру. Спецвыпуск: Амбулаторный прием.* 2014. № 5 (9). С. 31–36.
6. Вуду Л., Парпауц К., Ткаченко О. Эффективность препарата Кокарнит в лечении дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. URL: www.worldmedicine.uz/scientific-publications/cocarnit/133.htm#sthash.xazYRZic.dpuf (дата обращения — 15.03.2016).
7. Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Клебанова Е. М. и др. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. *Пособие для врачей.* М., 2003. 85 с.
8. Доскина Е. В. Диабетическая полиневропатия и V_{12} -дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // *Фарматека.* 2011. № 20 (233). С. 38–43.
9. Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом — основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование // *Сахарный диабет.* 2005. № 2. С. 2–5.
10. Фокина А. С., Зилов А. В. Патогенез диабетической нейропатии, подходы к ее лечению // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2013. № 1 (79). С. 100–105.
11. Храмлилин В. Н. Диабетическая полинейропатия: грани проблемы // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2012. № 7 (75). С. 100–107.
12. Aijan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3. N 3. P. 147–158.
13. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain.* 2005. Vol. 114. N 1–2. P. 29–36.
14. Boulton A. J. M., Vinik A. I., Arezzo J. C., Bril V. et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. N 4. P. 956–962.
15. De Jager J., Kooy A., Leher P., Wulffelé M. G. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial // *BMJ.* 2010. Vol. 340. P. 2181.
16. Garthwaite J., Boulton C. L. Nitric oxide signaling in the central nervous system // *Annu. Rev. Physiol.* 1995. Vol. 57. P. 683–706.
17. Graier W. F., Simecek S., Kukovetz W. R., Kostner G. M. High-D-glucose-induced changes in endothelial Ca^{2+} /EDRF signaling is due to generation of superoxide anions // *Diabetes.* 1996. Vol. 45. N 10. P. 1386–1395.
18. Hammes H. P., Du X., Edelstein D., Taguchi T. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyper-glycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. N 3. P. 294–299.
19. Hounsom L., Corder R., Patel J., Tomlinson D. R. Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. N 4. P. 424–428.
20. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. N 9131. P. 837–853.
21. Kannel W. B., McGee D. L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. N 19. P. 2035–2038.
22. Morris N. J., Wang S. L., Stevens L. K., Fuller J. H. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–21.
23. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., Lobisch M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. N 3. P. 171–179.
24. Shen W., Liu K., Tian C., Yang L. et al. Protective effects of R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine in MIN6 and isolated rat islet cells chronically exposed to oleic acid // *J. Cell Biochem.* 2008. Vol. 104. N 4. P. 1232–1243.
25. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. N 8. 561–568.
26. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. N 14. P. 977–986.
27. Thomas P. K. Classification of the diabetic neuropathies // *Textbook of Diabetic Neuropathy* / Ed. by F. A. E. Gries, P. A. Low, D. Ziegler. Stuttgart: Thieme, 2003. P. 175–177.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance // *Diabetologia.* 1991. Vol. 34. N 12, P. 877–890.
29. Woodward M., Patel A., Zoungas S. et al. Does glycaemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. N 12. P. 2491–2495.
30. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Gries F. A. And the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. N 12. P. 1425–1433.
31. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Hasche H. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. N 8. P. 1296–1301.
32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. N 2. P. 114–121.
33. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F. A. et al. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study) // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. N 3. P. 369–373. ■

Библиографическая ссылка:

Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В., Кнорринг Г. Ю. Диабетическая нейропатия у коморбидного больного // *Доктор.Ру.* 2016. № 2 (119). С. 65–69.