

## Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете

П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, А.В. Чугунов<sup>1</sup>, М.А. Евзельман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»;  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева. Медицинский институт»;  
Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 25

**Контакты:** Павел Рудольфович Камчатнов [pavkat7@gmail.com](mailto:pavkat7@gmail.com)

Сахарный диабет – распространенное заболевание, часто приводящее к поражению периферической нервной системы. Опасность представляет вегетативная диабетическая полинейропатия, способная создавать угрозу для жизни пациента. Своевременное выявление осложнений сахарного диабета и адекватная терапия способны улучшить прогноз заболевания. Рассматриваются возможности применения препаратов Мильгамма и Тиогамма для патогенетической терапии пациентов с диабетической полинейропатией. Для купирования нейропатического болевого синдрома эффективно применение Габагаммы, одновременно с которой следует назначать препараты, нормализующие метаболизм нервной ткани.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, вегетативная полинейропатия, цианокобаламин, тиамин, бенфотиамин, Мильгамма, Тиогамма, габапентин, Габагамма

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-20-26

### Peripheral nervous system involvement in patients with diabetes mellitus

P.R. Kamchatnov<sup>1</sup>, A.V. Chugunov<sup>1</sup>, M.A. Evzel'man<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;  
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute, I.S. Turgenev Orel State University; 25 Oktyabr'skaya St, Orel, 302028, Russia

Diabetes mellitus is a widespread disease often affecting peripheral nervous system. This include diabetic autonomous neuropathy that can endanger the patient's life. Timely detection of complications of diabetes mellitus as well as its adequate therapy can improve prognosis of the disease. The possibilities of Milgamma and Tiogamma for pathogenic therapy in patients with diabetic polyneuropathy are considered in this paper. Gabagamma can be effectively relieve neuropathic pain and used together with other drugs that normalize nerve tissue metabolism.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic neuropathy, automotous polyneuropathy, cyanocobalamin, thiamine, benfotiamine, Milgamma, Tiogamma, gabapentin, Gabagamma

Одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов – поражение периферической нервной системы. Согласно результатам эпидемиологических исследований СД является наиболее частой причиной полинейропатий (ПНП) в странах Европы и Северной Америки. Так, исследование, проведенное в провинции Утрехт (Нидерланды), показало, что среди населения численностью более 1 млн 220 тыс. человек заболеваемость ПНП составила 97 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом в 32 % случаев их развитие было связано с СД [1]. Распространенность ПНП, их клинические особенности и характер течения определяются рядом факторов. Имеется зависимость длительности СД от частоты поражения периферических нервов: среди

пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа ПНП обнаруживают в 5–10 % случаев, а по мере прогрессирования заболевания – в 30–60 %. Считается, что поражение периферической нервной системы с вовлечением двигательных, чувствительных и вегетативных волокон наблюдается более чем у половины больных СД 2-го типа [2]. Имеются данные о том, что ПНП могут развиваться у здоровых лиц или у пациентов с гипергликемией, метаболическим синдромом, у которых впоследствии возникает СД, что позволяет говорить о преддиабетической ПНП [3]. Истинная частота встречаемости ПНП у пациентов с СД может быть очень высока даже на ранних этапах диагностики заболевания. Так, признаки вегетативной ПНП были обнаружены у 45,3 % пациентов с впервые выявлен-

ным СД 2-го типа [4]. Диабетическая ПНП значительно осложняет течение СД, приводит к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни. Кроме того, наличие ПНП, в частности вегетативной, достоверно связано с повышением риска развития церебрального инсульта [5].

Механизмы поражения периферических нервов при СД достаточно сложны и разнообразны. Ведущую роль, несомненно, играют нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность. Следует отметить, что гипергликемия не всегда является основной причиной поражения периферической нервной системы при СД, а эффективный контроль гликемии не считается залогом предупреждения ПНП. Имеются данные о том, что строгий контроль гликемии способен предупредить или отсрочить развитие ПНП у пациентов с СД 1-го типа [6, 7]. В меньшей степени контроль гликемии ассоциирован со снижением риска развития ПНП при СД 2-го типа. Достижение нормогликемии, несмотря на отсутствие достоверного влияния на клинические проявления ПНП у больных с диабетом, приводит к улучшению порогов вибрационной чувствительности и увеличению скорости распространения возбуждения по нервам.

К поражению нервной системы при СД также приводят такие связанные с гипергликемией патологические состояния, как повышение интенсивности перекисного окисления липидов, воспаление, расстройств микро- и макроциркуляции. Одним из ключевых моментов является активация полиольного пути метаболизма глюкозы с накоплением в нейронах сорбитола и дефицитом миоинозитола. Предполагается роль таких факторов, как нарушение выработки оксида азота, эндотелиальная дисфункция, поражение артерий мелкого калибра, накопление в тканях конечных продуктов гликирования [8]. Указанные факторы приводят к непосредственному поражению нервных волокон и недостаточности репаративных процессов.

К поражению нервной системы у больных СД 2-го типа предрасполагают факторы сердечно-сосудистого риска – артериальная гипертензия, курение, абдоминальный тип ожирения, избыточное потребление алкоголя. В связи с этим необходимо отметить, что их устранение способно в определенной степени предупредить или отсрочить развитие поражения периферических нервов, сделать его течение более мягким и доброкачественным. Также необходимо учитывать наличие у пациентов с СД заболеваний почек (нефропатия), гипертриглицеридемии и иммунных нарушений (моноклональная гаммапатия). Часто у больных СД имеется дефицит витаминов группы В, который обусловлен нарушением всасывания кобаламина и тиамина в кишечнике, недостаточным поступлением витаминов с пищей у пациентов, придерживающихся строгой вегетарианской диеты, и у больных, принимающих некоторые противодиабетические препараты, в частности метформин [9, 10].

Различия клинических проявлений поражения периферической нервной системы при СД и особенности их течения, развитие и быстрое прогрессирование ПНП даже в условиях удовлетворительного контроля гликемии позволили высказать гипотезу о генетической предрасположенности к поражению нервной системы при СД, что получило свое подтверждение в результате молекулярно-генетических исследований [11]. На сегодняшний день установлен целый ряд генетических особенностей, способствующих развитию осложнений СД 1-го и 2-го типов, в частности поражению периферической нервной системы и развитию различных вариантов ПНП [12].

Морфологическая картина поражения периферических нервов при СД разнообразна, однако наиболее частой является аксонопатия, обусловленная первичным нарушением аксонального транспорта. Поражение осевого цилиндра может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Относительно редко встречается первичное демиелинизирующее поражение. Возможно развитие репаративных процессов в виде ремиелинизации, спраутинга и активации синаптогенеза. В ряде случаев происходит сбой восстановительного процесса, развивается абберрантный спраутинг, формируются неправильно функционирующие синапсы. Одним из возможных последствий этих процессов может быть появление нейропатического болевого синдрома [13].

Одной из наиболее распространенных клинических форм поражения периферической нервной системы при СД является симметричная дистальная сенсорная полинейропатия (СДСП) с преимущественным поражением нервов нижних конечностей. Наиболее яркое ее проявление – интенсивный болевой нейропатический синдром, что дает основание некоторым исследователям рассматривать СДСП как болевую диабетическую периферическую ПНП [14]. Нейропатический болевой синдром на разных этапах развития заболевания наблюдается у 20–30 % пациентов с СДСП. Зачастую именно нейропатическая боль становится основным инвалидизирующим фактором, который ограничивает возможность пациента продолжать трудовую деятельность. Болевой синдром сопровождается гиперпатией (интенсивная боль, персистирующая после прекращения болевой стимуляции), гиперталгией (выраженная боль при нанесении умеренного по интенсивности раздражителя) и аллодинией (появление болевых ощущений под действием неболевых раздражителей – прикосновения, теплового воздействия). Одновременно могут наблюдаться чувствительные нарушения в виде парестезий (ощущения инородного тела, «ползающих мурашек» в области стоп и голеней), снижения температурной и болевой чувствительности в дистальных отделах конечностей по типу «носков и перчаток».

По мере прогрессирования заболевания, при вовлечении в патологический процесс толстых миелинизированных волокон, присоединяются нарушения глубокой чувствительности с возникновением сенсорной атаксии. Одновременно могут выявляться нарушения вибрационной чувствительности, угнетение ахилловых, затем коленных рефлексов. Впоследствии возникают периферические парезы и мышечные гипотрофии. Как правило, симптомы сначала появляются на нижних конечностях. СДСП имеет неблагоприятный прогноз в отношении формирования диабетической стопы (нередко обусловлено недиагностированной микротравматизацией в условиях отсутствия болевой чувствительности) и последующего высокого риска ампутации конечности и появления системных инфекционных процессов.

Практический интерес вызывает развитие вегетативной ПНП. В соответствии с концепцией Эвинга у пациентов с СД 2-го типа в первую очередь страдает парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, а позже — симпатический [15]. Это может быть связано с тем, что в состав парасимпатических нервов входят толстые богато миелинизированные волокна (в симпатических нервах проходят мелкие волокна с тонкой миелиновой оболочкой) [16]. Соответственно, при развитии демиелинизирующего процесса в первую очередь поражаются волокна с толстой миелиновой оболочкой, и возникает парасимпатическая вегетативная ПНП в сочетании с угнетением глубокой чувствительности.

Наиболее опасна кардиальная форма вегетативной ПНП, проявляющаяся артериальной гипотензией, отсутствием вариабельности пульса в ответ на нагрузки, ортостатической гипотензией, низкой толерантностью к физическим нагрузкам [17]. С течением времени развивается вегетативная денервация миокарда, способная привести к возникновению острой коронарной ишемии, формированию застойной сердечной недостаточности, нарушениям ритма и проводимости миокарда вплоть до развития фатальных аритмий [18]. Вероятно, именно с кардиальной вегетативной ПНП связан высокий риск развития внезапной смерти у пациентов с СД. Возможно, нарушение вегетативной регуляции сердца при СД наряду с нарушением болевой чувствительности может оказаться причинами развития безболевого инфаркта миокарда.

Исключительно важно своевременно обнаруживать диабетическую ПНП, так как это иногда предупреждает возникновение фатальных осложнений. Диабетическая ПНП даже в легкой форме может быть основанием для проведения систематического лечения. Предположить наличие вегетативной ПНП у пациента с СД позволяют выявление нарушений потоотделения, изменение окраски кожных покровов, в особенности дистальных отделов конечностей, ано-

малии при исследовании проб Вальсальвы, Ашнера–Даньини, клино- и ортостатической. Объективный способ диагностики вегетативной ПНП — проведение интервалокардиографии. Верификация денервации миокарда возможна на основании выявления снижения плотности рецепторов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Особого внимания заслуживает также повреждение вегетативной иннервации желудка и кишечника при СД. Как правило, данное состояние проявляется нарушением моторики кишечника, желудка, рефлюкс-эзофагитом. Усиление или ослабление моторики может наблюдаться в связи с повышением или снижением уровня глюкозы в крови, при этом различные отделы желудочно-кишечного тракта (желудок, толстый и тонкий кишечник) по-разному реагируют на гипер- или гипогликемию [19]. Нарушение вегетативной регуляции желудочно-кишечного тракта может проявляться также снижением секреторной способности слизистой оболочки. Следствием этого может быть нарушение усвоения ряда необходимых организму веществ, в частности кобаламина.

Нарушения вегетативной регуляции мочеполовой системы проявляются в первую очередь дизурическими расстройствами (учащенное мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, снижение скорости струи мочи) и требуют проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями предстательной железы. Ситуация может быть осложнена комбинацией патологии предстательной железы и вегетативной ПНП. Часто встречается эректильная дисфункция, которая может сочетаться с ортостатической гипотензией.

Клиническая проблема вегетативной ПНП при СД состоит в том, что она обнаруживается нечасто, тогда как ее развитие связано с высоким риском тяжелых осложнений и наступлением летального исхода. В этой ситуации наличие других клинических форм диабетических ПНП следует рассматривать в качестве маркера поражения периферической нервной системы, позволяющего прогнозировать последующее развитие и прогрессирование вегетативной ПНП. С целью избежать ее тяжелых осложнений целесообразно раннее начало лечения, направленного на поддержание сохранности нервной системы и замедление темпов ее поражения.

Основными направлениями терапии и предупреждения прогрессирования ПНП являются нормализация уровня гликемии, коррекция имеющихся метаболических нарушений, симптоматическое лечение [20]. На всех этапах заболевания необходим строгий контроль уровня гликемии, так как это позволяет отсрочить развитие нейропатии и облегчить ее течение. Однако только коррекция гипергликемии не в состоянии предупредить развитие неврологических осложнений у значительного числа больных СД 2-го типа, что требует

проведения дополнительного лечения. В связи с этим представляет интерес возможность применения препаратов, оказывающих нормализующее воздействие на метаболизм нервной ткани и предупреждающих развитие неврологических осложнений СД. Для этого широко используют витамины группы В. Установлена их роль в качестве коферментов в широком спектре важных биохимических реакций, протекающих в нейронах и клетках глии.

Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) участвует в синтезе ряда нейротрансмиттеров, образовании миелиновой оболочки нервов и других процессах [21]. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) является коферментом в реакциях декарбокислирования и трансаминирования аминокислот в периферической нервной системе. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) – кофермент окислительного декарбокислирования альфа-кетоглутаровой и пировиноградной кислот, принимает активное участие в процессах синтеза белков. Вследствие своей способности переключать метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь, тиамин повышает энергетическое обеспечение нервных клеток, участвуя тем самым в создании резерва субстратов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. В исследованиях было показано, что суммарный взаимодополняющий эффект витаминов группы В способствует нормализации обмена веществ в нервной ткани, обеспечивает их восстановление при различных повреждениях.

Доказана эффективность применения перечисленных витаминов при лечении пациентов с осложнениями СД. Так, установлен положительный дозозависимый эффект назначения даже коротких курсов введения бенфотиамина (производное тиамин) у таких больных. Его применение способствует устранению нейропатического болевого синдрома у пациентов с болевой диабетической ПНП (исследование BEDIP) [22].

Важно отметить, что существует ряд факторов, приводящих к дефициту витаминов у больных СД. В частности, к ним относятся постоянный прием метформина, нарушение всасывания цианокобаламина в кишечнике у пожилых пациентов вследствие дефицита синтеза фактора Касла, недостаточное поступление его в организм при соблюдении чрезмерно строгой вегетарианской диеты. В совокупности это делает целесообразным применение витаминов группы В у пациентов, страдающих СД.

Одним из наиболее широко применяемых комплексов витаминов группы В является препарат Мильгамма. Он выпускается как в форме для парентерального введения, так и для перорального приема. Одна ампула для внутримышечного введения содержит 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида и 1 мг цианокобаламина. Необходимо отметить, что при изготовлении этой лекарственной формы было применено оригинальное технологиче-

ское решение, благодаря которому витамины, будучи весьма активными в химическом отношении соединениями, не реагируют друг с другом и сохраняют свои свойства в растворе. Одно драже формы для перорального применения (Мильгамма композитум) содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксин гидрохлорида.

Имеется значительный клинический опыт применения Мильгаммы у пациентов с заболеваниями нервной системы, в частности с диабетической ПНП. Последовательное назначение Мильгаммы и Мильгаммы композитум пациентам с диабетической ПНП в течение 6 нед приводило к достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, улучшению состояния поверхностной и глубокой чувствительности [23]. Положительный эффект от применения препарата установлен как в отношении болевой формы диабетической ПНП, так и имеющихся двигательных нарушений.

Показан положительный эффект от применения Мильгаммы у пациентов с диабетической ПНП с преимущественно вегетативными нарушениями [24]. Положительный эффект был отмечен при клиническом наблюдении за больными и подтвержден результатами инструментального обследования, позволяющего оценить функции вегетативной нервной системы. Также эффективность Мильгаммы наблюдали как при исключительно диабетической ПНП, так и при ПНП, обусловленной сочетанием нескольких патогенетических факторов.

Стартовую терапию целесообразно начинать с внутримышечного введения Мильгаммы по 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней, затем по 2 мл внутримышечно через день в течение 2–3 нед. С учетом хронического течения СД и высокого риска развития поражения периферической нервной системы в последующем следует продолжить лечение пероральным приемом препарата по 1 драже 3 раза в сутки. Контроль концентрации витаминов в крови не требуется. Различные формы препарата хорошо переносятся и сочетаются с другими лекарственными средствами. Эффект от применения Мильгаммы не зависит от качества контроля уровня гликемии, в частности гликированного гемоглобина в крови. Применение Мильгаммы показано подавляющему большинству больных СД, особенно с поражением различных органов и систем организма.

Для восполнения в организме дефицита витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> возможно применение препарата Нейрогамма. Он выпускается в ампулах по 1 мл. Каждая ампула содержит 100 мг тиамин гидрохлорида и 50 мг пиридоксин гидрохлорида. Показаниями к применению Нейрогаммы являются патологические состояния, связанные с дефицитом витаминов группы В в организме. Препарат назначают по 1 мл внутримышечно или внутривенно, затем по 1–2 мл 1 раз в неделю.

Длительность курса лечения определяется характером основного заболевания, особенностями клинической картины, переносимостью терапии. Побочные эффекты терапии наблюдаются редко. Возможно одновременное использование с другими лекарственными средствами, улучшающими состояние обмена веществ в нервной ткани.

В клинических условиях показана эффективность применения препаратов альфа-липоевой кислоты (Тиогама — меглюминовая соль альфа-липоевой кислоты) у больных СД 2-го типа в целях устранения или минимизации выраженности проявлений ПНП. Высокую эффективность альфа-липоевой кислоты обеспечивает ее мощная антиоксидантная активность [25]. Кроме этого, в экспериментальных условиях было продемонстрировано, что применение альфа-липоевой кислоты способно стимулировать неоангиогенез в поврежденной нервной ткани, препятствует образованию соединительнотканного рубца и уменьшает выраженность апоптотической гибели нейронов. Накоплен значительный положительный опыт применения препаратов альфа-липоевой кислоты у пациентов с ПНП вследствие эффектов ингибирования перекисного окисления липидов, регуляции синтеза оксида азота в тканях, обеспечения достаточного кровоснабжения периферических нервов (исследования ALADIN 1 и 111, SYDNEY, NATHAN) [26, 27].

На фоне терапии замедляются темпы прогрессирования ПНП, у значительной части больных наступает стабилизация состояния. Препараты альфа-липоевой кислоты в настоящее время получили одобрение регуляторных органов для лечения пациентов с диабетической ПНП во многих странах. С учетом их возможности оказывать не только симптоматический эффект, но и влиять непосредственно на механизмы развития заболевания, они могут быть рекомендованы для применения у соответствующего контингента больных [26].

Тиогама характеризуется хорошей переносимостью, может использоваться одновременно с такими витаминными комплексами, как Мильгамма и Мильгамма композитум. Начинать лечение целесообразно с внутривенного введения препарата по 600 мг/сут однократно, длительность парентерального введения определяется выраженностью неврологической симптоматики. В последующем необходимо назначение Тиогаммы в суточной дозе 10–15 мг/кг на протяжении 2–3 мес. С учетом хронического характера диабетической ПНП необходимо проводить повторные курсы применения препарата.

Пациенты с болевыми формами диабетической ПНП нуждаются не только в метаболической, т.е. патогенетической терапии, но и в купировании болевого синдрома. С этой целью назначают антидепрессанты (трициклические, а также ингибиторы

обратного захвата серотонина и норадреналина) и противосудорожные средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин). Эти препараты подтвердили свою эффективность в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований, они включены в национальные рекомендации и федеральные стандарты по оказанию помощи больным нейропатией. Для лечения пациентов с нейропатическими болевыми синдромами, в частности болевой диабетической ПНП, используют производное гамма-аминомасляной кислоты — габапентин (Габагамма). Фармакологические эффекты обусловлены его способностью связываться со структурами потенциалзависимых кальциевых каналов, а именно с альфа-2-дельта субъединицей кальциевого канала N-типа, который локализован преимущественно в спинальных нейронах.

Применение габапентина увеличивает синтез гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе и повышает чувствительность к ней нейронов. Вероятно, изменение соотношения действия тормозных и активирующих нейротрансмиттеров с преобладанием активности первых предупреждает формирование нейропатического болевого синдрома или приводит к уменьшению его выраженности. Вследствие воздействия на периакведуктальные ядра габапентин активирует собственные противоболевые системы организма, обеспечивающие блокирование прохождения болевых импульсов на уровне спинного мозга [28]. Нельзя исключить, что дальнейшие исследования позволят обнаружить иные свойства, объясняющие механизмы действия габапентина.

Накоплен значительный опыт клинического использования габапентина у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами. Наиболее явный клинический эффект был отмечен при его применении у пациентов с постгерпетической невралгией и болевой диабетической ПНП [29, 30]. Считается, что число больных, которых необходимо пролечить, чтобы у 1 из них добиться снижения интенсивности боли на 50 % (number need to treat), для габапентина составляет 4,39 (3,34–6,07) [31]. Это достаточно высокий показатель, лишь немногим отличающийся от такового у amitriptилина, при том что переносимость габапентина значительно лучше.

Применение Габагаммы для устранения боли у пациентов с диабетической ПНП следует начинать с относительно невысоких доз (600–900 мг/сут), постепенно, на протяжении 2 нед, увеличивая дозу до максимальной (3600 мг/сут) или до той, которая оказывает клинический эффект. В ряде случаев более длительный период титрования дозы обеспечивает достижение клинического эффекта и позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, сохранив тем самым приверженность больного к продолжению

терапии. Одновременное назначение витаминов группы В, в частности цианокобаламина, способно потенцировать противоболевой эффект Габагаммы, позволяя у отдельных пациентов уменьшить суточную дозу препарата. Важно отметить, что лечение носит длительный характер, в связи с чем болевой должен быть ориентирован на систематический прием препарата и постепенное наступление положительного эффекта. Нет оснований ожидать выраженного обезболивающего эффекта от однократного приема Габагаммы или назначения препарата неадекватно коротким курсом. Необходимо иметь в виду,

что купирование болевого синдрома при лечении Габагаммой или уменьшение его до приемлемого уровня не означает устранение самой причины боли — диабетической ПНП. В связи с этим следует продолжать терапию, направленную на контроль уровня гликемии, поддержание нормального обмена веществ в нервных тканях и т. д.

Таким образом, контроль уровня глюкозы, применение метаболических препаратов, в частности витаминов группы В, купирование болевого синдрома при его наличии позволяют сохранить трудоспособность больных СД и повысить качество их жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Visser N., Notermans N., Linssen R. et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84(3):259–64. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001160. PMID: 25503982.
2. Vincent A., Calabek B., Roberts L., Feldman E. Biology of diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:591–606. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00034-5. PMID: 23931804.
3. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep* 2012;12(4):376–83. DOI: 10.1007/s11892-012-0278-3. PMID: 22562652.
4. Koo B. Screening of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2014;38(5):346–8. DOI: 10.4093/dmj.2014.38.5.346. PMID: 25349821.
5. Cohen J., Estacio R., Lundgren R. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Autonomic Neuroscience* 2003;108(1–2):73–8. PMID: 14614967.
6. Callaghan B., Hur J., Feldman E. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):536–41. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328357a797. PMID: 22892951.
7. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium medicum* 2014;(4):12–6. [Gur'eva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy. *Consilium Medicum* 2014;(4):12–6. (In Russ.)].
8. DUBY J., Campbell K., Setter S. et al. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(2):160–73. PMID: 14750401.
9. Liu K., Dai L., Jean W. Metformin-related vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Age Ageing* 2006;35(2):200–1. PMID: 16495296.
10. Mazokopakis E., Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B<sub>12</sub> (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97(3):359–67. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.06.001. PMID: 22770998.
11. Witzel I.I., Jelinek H., Khalaf K. et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:88. DOI: 10.3389/fendo.2015.00088. PMID: 26074879.
12. Спицина Е.В., Светлова Г.Н., Строков И.А. и др. Ассоциация полиморфных маркеров Т(-365)С гена *POLG1*, G(-25)А гена *ANT1* и G(-605)Т гена *PEO1* с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1. Молекулярная биология 2009;43(2):378–82. [Spitsina E.V., Svetlova G.N., Strokov I.A. et al. Association of polymorphic markers T(-365)C gene *POLG1*, G(-25)A gene *ANT1* and G(-605)T gene *PEO1* with diabetic polyneuropathy at diabetes mellitus type 1. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2009;43(2):378–82. (In Russ.)].
13. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004;(2):73–80. [Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Normal and pathologic brain plasticity. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry* 2004;(2):73–80. (In Russ.)].
14. Sadosky A., Schaefer C., Mann R. et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the UC: results of retrospective charts review and cross-sectional survey. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2013;6:79–492.
15. Jin H.Y., Baek H.S., Park T.S. Morphologic changes in autonomic nerves in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Metab J* 2015;39(6):461–7. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.6.461. PMID: 26706915.
16. Freccero C., Svensson H., Bornmyr S. et al. Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27(12):2936–41. PMID: 15562210.
17. Karayannis G., Giamouzis G., Cokkinos D. et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(6):747–65. DOI: 10.1586/erc.12.53. PMID: 22894631.
18. Boudina S., Abel E. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115(25):3213–23. PMID: 17592090.
19. Gatopoulou A., Papanas N., Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *Eur J Intern Med* 2012;23(6):499–505. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.03.001. PMID: 22863425.
20. Борискина Л.М. Эффективность Актовегина при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(2):25–31. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-31. [Boriskina L.M. Actovegin efficiency in the treatment of central and peripheral nervous system diseases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuro-Muscular Diseases* 2015;5(2):25–31. DOI:10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-31. (In Russ.)].
21. Scott J., Molloy A. The discovery of vitamin B(12). *Ann Nutr Metab* 2012;61(3):239–45. DOI: 10.1159/000343114. PMID: 23183296.
22. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (bendip): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600–5. DOI: 10.1055/s-2008-1065351. PMID: 18473286.
23. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом мильгамма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998;(9):30–2. [Sadkov R.A., Danilov A.B., Veyn A.M. Treatment of diabetic polyneuropathy with milgamma. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology*

- and Psychiatry 1998;(9):30–2. (In Russ.).
24. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Ростов И.А. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена. Лечащий врач 2009;(1):23–9. [Vorob'ev S.V., Kirichenko D.A., Rostov I.A. Diagnosis and treatment of vegetative dysfunction at patients with metabolic syndrome and carbohydrate metabolism dysfunctions. Lechashchiy vrach = Assistant Physician 2009;(1):23–9. (In Russ.).]
25. Rocamonde B., Paradells S., Barcia J. et al. Neuroprotection of lipoic acid treatment promotes angiogenesis and reduces the glial scar formation after brain injury. Neuroscience 2012;224:102–15. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.028. PMID: 22917609.
26. Tesfaye S., Boulton A., Dickenson A. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36(9):2456–65. DOI: 10.2337/dc12-1964. PMID: 23970715.
27. Okuyucu S., Kocer A., Eryilmaz M., Kocaman G. Thioctacid is effective for neuropathy symptoms and hyperglycemia control without pronounced electromyographic changes. Neurosciences (Riyadh) 2012;17(4):384–6. PMID: 23022909.
28. Taylor C. Mechanisms of action of gabapentin. Rev Neurol (Paris) 1997;153 (Suppl):S39–45. PMID: 9686247.
29. Backonja M., Beydoun A., Edwards K. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280(21):1831–6.
30. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280(21):1837–42. PMID: 9846778.
31. Hempenstall K., Nurmikko T., Johnson R. et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. PLoS Medicine 2005;2(7):164–9. PMID: 16013891.