



Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского

Ведение пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими осложнениями: диабетической нейропатией и цереброваскулярной болезнью

И.В. Мисникова

Адрес для переписки: Инна Владимировна Мисникова, inna-misnikova@mail.ru

В клинической практике часто недооценивается необходимость раннего выявления диабетической нейропатии (ДН) и цереброваскулярных нарушений. Нередко они диагностируются через несколько лет после возникновения, а в ряде случаев вообще не диагностируются. В результате существенно повышается риск ампутации нижних конечностей и острого нарушения мозгового кровообращения. Именно поэтому необходимо активно внедрять алгоритмы диагностики, профилактики и лечения этих осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД). Среди причин развития ДН выделяют метаболические и сосудистые нарушения, возникающие на фоне СД. Нервы поражаются уже на стадии предиабета. В связи с этим основными компонентами лечения ДН являются оптимизация гликемии, прием препаратов, влияющих на механизмы поражения нервов при СД, а также препаратов, купирующих боль, при наличии таковой. Патогенетический подход к профилактике и лечению ДН остается как никогда актуальным. Важное место в комплексном лечении больных отводится препаратам альфа-липоевой кислоты. Эффективность альфа-липоевой кислоты при ДН подтверждена не только в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях, но и в нескольких метаанализах. Основным механизмом развития цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД является атеросклероз. Для профилактики и лечения сосудистых нарушений головного мозга широко используется дипиридамол.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, патогенез, ранняя диагностика, альфа-липоевая кислота, цереброваскулярные нарушения, дипиридамол

Введение

Сахарный диабет (СД) ассоциируется с высоким риском развития микро- и макрососудистых, а также неврологических осложнений. К сожалению, в рутинной клинической практике значение раннего выявления диабетической нейропатии (ДН) и цереброваскулярных нарушений (ЦН) до сих пор недооценивается. Указанные патологии часто диагностируются через много лет после возникновения или вообще не диагностируются. Однако с помощью раннего скрининга ДН и ЦН, подбора эффективной терапии можно предотвратить или замедлить прогрессирование этих осложнений, а также снизить риск нетравматических ампутаций конечностей и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), нередко становящихся причиной инвалидизации и смерти пациентов.

Диабетическая нейропатия

Эпидемиология

На сегодняшний день данные о распространенности ДН значительно варьируются. Это обусловлено не только методом диагностики ДН, но и выбором группы пациентов. Так, при использовании чувствительных методов ДН выявляется у 68,5% больных СД [1]. Заболеваемость нейропатией сре-



ди пациентов с СД 1 типа составляет 54–69%, с СД 2 типа – 45% [2]. У 7,5–24,0% страдающих СД возникает нейропатическая боль. У большей части пациентов с впервые выявленным СД наблюдаются субклинические проявления ДН. В ряде случаев они регрессируют после достижения гликемического контроля. Признаки автономной нейропатии (снижение вариабельности сердечного ритма, увеличение систолического артериального давления) чаще обнаруживаются при предиабете, чем при нормогликемии [3].

Диабетическая нейропатия и нейропатическая боль могут развиваться уже на стадии предиабета. Так, ДН встречается у 25–62% пациентов с предиабетом, нейропатическая боль – у 13–21%. Это достоверно выше, чем у лиц с нормогликемией. При нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) патология возникает в 13% случаев, при нарушенной гликемии натощак – в 11%. Нейропатическая боль также чаще регистрируется при НТГ, чем при нарушении гликемии натощак – 8,7 и 4,2% случаев [4].

В целом приблизительно у 8% населения имеет место периферическая нейропатия, среди лиц старше 40 лет распространенность увеличивается до 15% [5].

Патогенез

Патогенез ДН многофакторный. Заболевание является следствием как метаболических, так и сосудистых нарушений, обусловленных СД.

Основная роль в развитии ДН отводится хронической гипергликемии, которая увеличивает гликирование белков. Продукты гликирования накапливаются в тканях и повреждают микрососуды. Последнее реализуется путем прямого осаждения продуктов гликирования на мембраны эндотелиальных клеток или образования активных форм кислорода, что способствует окислительному стрессу. В накоплении конечных продуктов гликирования участвует метилглиоксаль, продукт гликолиза. Установлено, что повышенный уровень метил-

глиоксаля ассоциируется с развитием ДН. Известно также, что при острой гипергликемии снижается скорость проведения нервного импульса. Глюкоза и мио-инозитол, играющий важную роль в проведении нервного импульса, сходны по структуре, поэтому на фоне гипергликемии может уменьшиться поглощение мио-инозитола нервной тканью. Как следствие, ухудшается функция связанной с мембраной натрия-калиевой аденозинтрифосфатазы, что может вызвать аксоглиальные изменения и уменьшить скорость проведения нервного импульса. Окислительный стресс приводит к поражению мембраны клеток и развитию эндотелиальной дисфункции, повышенному окислению липидов, внутрисосудистому тромбообразованию. Нейроны оказываются под токсическим воздействием реактивных форм кислорода. Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция обуславливают митохондриальную дисфункцию и повреждение ДНК нервной ткани.

Хроническая гипергликемия также активирует протеинкиназный и полиоловый пути, альдозоредуктазу. Таким образом глюкоза превращается в полиол, сорбитол и в конечном итоге фруктозу. Сорбитол накапливается в нервной ткани, способствуя гипертоническому состоянию и накоплению воды. Вследствие накопления сорбита и фруктозы увеличивается расстояние между капиллярами,

что провоцирует гипоксию нерва и окислительный стресс.

Существенный вклад в развитие ДН вносит также дислипидемия. Повышенный уровень триглицеридов коррелирует с прогрессированием ДН. На данный процесс не влияют продолжительность заболевания, возраст пациента, степень гликемического контроля и величина индекса массы тела [6]. Необходимо отметить, что у пациентов с идиопатической нейропатией без СД и НТГ зафиксированы более высокие уровни атерогенных фракций липидов по сравнению с пациентами с СД без ДН [7]. А.М. Vincent и соавт. предположили, что повышенный уровень липопротеинов низкой плотности способствует увеличению содержания окисленных форм липопротеинов низкой плотности, обладающих нейротоксическим эффектом [8].

Классификация

Диабетическую нейропатию подразделяют на симметричную и асимметричную (фокальные и мультифокальные) (табл. 1) [9]. *Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия.* Это наиболее часто встречающаяся форма ДН. Около 50% пациентов с СД страдают дистальной полинейропатией (ДПНП) [10]. Начальным признаком заболевания, как правило, является потеря чувствительности в стопах, что свидетельствует о дисфункции нервных волокон.

Таблица 1. Классификация ДН

Форма	Вид
Симметричная полинейропатия	<p><i>Относительно фиксированный дефицит</i></p> <p>Дистальная сенсорная полинейропатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ нейропатия мелких волокон (псевдострингомиелическая) ■ нейропатия крупных волокон (псевдодиабетическая) <p>Автономная нейропатия</p> <p><i>Эпизодические симптомы</i></p> <p>Диабетическая нейропатическая кахексия</p> <p>Гипергликемическая нейропатия</p> <p>Диабетическая нейропатия вследствие сахароснижающей терапии</p>
Асимметричная/фокальная и мультифокальная диабетическая нейропатия	<p>Диабетическая пояснично-крестцовая радикулопатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ синдром Брунса – Гарленда ■ диабетическая амиотрофия ■ проксимальная диабетическая нейропатия <p>Нейропатия туловища</p> <p>Краниальная нейропатия</p> <p>Мононейропатия конечностей</p>



Большинство пациентов с ДПНП отмечают незначительный или умеренный дискомфорт. Около 25% жалуются на боль в стопах, напоминающую боль при ожогах или ударе электрическим током. Болевые ощущения более выражены в ночные часы, однако могут усиливаться после физической активности.

В настоящее время выделяют две формы дистальной симметричной сенсомоторной полинеuropатии: neuropатию мелких волокон и neuropатию крупных волокон.

Неuropатия мелких волокон – периферическая neuropатия, при которой избирательно поражаются А-дельта- и С-волокна. Мелкие волокна составляют от 79,6 до 91,4% периферических нервных волокон [11, 12]. Neuropатия мелких волокон часто возникает на стадии предиабета. Необходимо отметить, что при данной форме ДН нередко повреждаются не только мелкие, но и крупные волокна.

Для neuropатии мелких волокон характерна поверхностная жгучая боль в ногах. Она вызвана вовлечением в патологический процесс небольших немиелинизированных нервных волокон, которые участвуют в восприятии боли, тепла и холода, автономных функций.

К сенсорным нарушениям вследствие поражения мелких волокон относятся боль, парестезии, аллодиния, гипералгезия, снижение температурной чувствительности, синдром беспокойных ног. Поражение мелких волокон приводит к автономной дисфункции: увеличению или уменьшению потоотделения, покраснению лица, депигментации кожи, сексуальной дисфункции, желудочно-кишечным нарушениям (запорам, диарее, гастропарезу и т.д.), дисфункции мочевого пузыря (недержание или задержка мочи), размытости зрения из-за нарушения аккомодации.

При neuropатии крупных волокон утрачивается вибрационная, тактильная и позиционная чувствительность, снижается или утрачивается ахиллов рефлекс. Тяжелые нарушения проприорецепции могут приводить к сенсорной атакии.

Автономная neuropатия. Клинические проявления диабетической автономной neuropатии (ДАН) увеличиваются с возрастом пациентов и длительностью заболевания. Как правило, ДАН диагностируется у пациентов с СД длительностью более десяти лет после выявления других поздних осложнений. Однако симптомы ДАН могут отмечаться уже на стадии предиабета или при установлении диагноза СД. Риск развития ДАН выше у пациентов с neuropатией мелких волокон.

Диабетическая автономная neuropатия встречается у 16–20% пациентов с СД. Однако у 75% пациентов с впервые выявленным СД 1 типа уже наблюдаются признаки вегетативной дисфункции [13]. Аналогичная тенденция прослеживается при НТГ.

Проявления ДАН зависят от того, какой компонент автономной нервной системы поражен. Они могут быть представлены тахикардией покоя, непереносимостью физической нагрузки, ортостатической гипотензией, нарушением потоотделения, моторной функции желудка, рефракции зрачков, эректильной дисфункцией. Кардиальная форма автономной neuropатии повышает риск смерти из-за нарушения сердечного ритма и тихой миокардиальной ишемии.

Диабетическая neuropатическая кахексия (амиотрофия) является редким заболеванием. У пациентов сначала развивается сильная боль в бедре, далее – слабость и истощение мышц проксимальных отделов нижних конечностей. Процессы часто происходят асимметрично. Сильная боль в пораженной конечности сочетается с анорексией, потерей массы тела, ухудшением психоэмоционального состояния, нарушением сна.

Neuropатия вследствие сахароснижающей терапии (инсулиновый неврит). Данный вид neuropатии характеризуется острым началом в виде сильных болей в дистальном отделе конечностей, повреждением периферических нервных волокон (особенно немиелинизированных) и вегетативной дисфункцией. Этот

симптомокомплекс ассоциируется с быстрым снижением гликемии после начала сахароснижающей терапии. Болевой синдром часто сопровождается гипералгезией и аллодинией. Он плохо поддается лечению анальгетиками.

Диабетическая радикулопатия (ДР), или диабетическая амиотрофия, – относительно редкое осложнение. ДР может возникнуть еще до установления диагноза СД 2 типа. Обычно она отмечается у пациентов старше 50 лет, чаще у мужчин. Большинство таких больных страдают СД 2 типа.

Заболевание обычно начинается с тяжелой односторонней боли в спине, бедре или обоих бедрах. Затем боль распространяется по всей ноге и может переходить на вторую ногу. Для ДР характерны асимметричные проявления. Кроме болевого синдрома отмечается слабость в пораженной конечности. При физическом осмотре выявляются слабость сгибателей бедра, аддукторов и экстензоров, а также глубокая атрофия мышц бедра. Дистальный сенсорный дефицит может быть связан с развившейся ранее дистальной сенсомоторной neuropатией. Рефлекс коленного и голеностопного суставов обычно отсутствует.

Выраженность симптомов обычно усиливается в течение года и более, затем наступает стабилизация и постепенное улучшение состояния.

Диабетическая краниальная neuropатия (ДКН) – поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН) вследствие СД [14]. У пациентов развивается односторонний парез черепных нервов – III (глазодвигательного), IV (блокового), VI (отводящего) или VII (лицевого). Дополнительным фактором риска является возраст пациента. Диабетическая офтальмоплегия (поражение III и/или IV и/или VI ЧМН) чаще развивается у пациентов с СД 1 и 2 типов старше 50 лет.

Выраженность симптомов ДКН нарастает за один-два дня. Сначала в течение нескольких часов или нескольких дней отмечается интенсивная односторонняя ретро-орбитальная боль, затем развиваются птоз, косоглазие (стробизм) и диплопия.



Диагностика

Диагностика ДН проводится на основании специфических жалоб, оценки разных видов чувствительности (тактильной, глубокой, болевой, вибрационной, температурной, проприоцептивной), ахиллова и коленного рефлексов.

В качестве диагностических инструментов используются разные шкалы и опросники. К таковым относится опросник для определения вида боли (Douleur Neuropathique 4 Questions – DN4). С его помощью не только устанавливают вид боли (жжение, онемение, покалывание, зуд), но и оценивают тактильную гипоэстезию и аллодинию. Чувствительность и специфичность данного метода составляют 83 и 90% соответственно. Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropath Screening Instrument – MNSI) впервые был предложен в 1994 г. Опросник состоит из двух частей. Вопросы первой части направлены на выявление субъективных ощущений пациентов, второй – на оценку вибрационной чувствительности и ахиллова рефлекса. До сих пор остается дискуссионным вопрос о количестве баллов, свидетельствующих о высоком риске развития ДН (первая часть опросника). Изначально считалось, что высокому риску появления нейропатической боли соответствуют семь баллов и более, однако впоследствии было доказано, что таковому соответствуют четыре балла и более. Так, в исследовании DCCT/EDIC с участием пациентов с СД 1 типа установлено, что при семи баллах и более чувствительность и специфичность метода в отношении выявления ДН составляют 13 и 99%, а положительные и отрицательные прогностические значения – 84 и 73% соответственно [15]. Когда в качестве порогового значения были выбраны четыре балла и более, чувствительность метода возросла до 40%, а специфичность – до 92%. Вероятность установления правильного диагноза повышается при оценке состояния с помощью второй час-

ти опросника MNSI. При 2,5 балла и более диагноз ДН считается наиболее вероятным. Для выявления ДН также используются опросник нейропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ) (12 вопросов) [16], шкала неврологических симптомов (Neurological Symptom Score – NSS) (17 вопросов) [17], шкала симптомов диабетической нейропатии (Diabetic Neuropathy Symptom – DNS) (четыре вопроса) [18], общая шкала неврологических симптомов (Total Symptom Score – TSS).

Заподозрить наличие ДН, а также определить ее тяжесть позволяет также шкала оценки нейропатии Торонто (Toronto Clinical Neuropathy Score – TCNS). С ее помощью оценивают сенсорную чувствительность и рефлексы. От шести до восьми баллов по данной шкале соответствуют легкой форме нейропатии, от девяти до 11 баллов – умеренной, 12 баллов и более – тяжелой. Однако при сравнении эффективности опросников MNSI и TCNS в отношении выявления скрыто протекающей ДН установлено преимущество первого. Данные, полученные при его использовании, коррелировали с результатами нейрорелектофизиологического исследования [19]. Для оценки разных видов чувствительности используют простые диагностические тесты. Чувство давления оценивают с помощью прикладывания нити монофиламента (10 г) к подошве стопы, в отсутствие ощущений риск развития ДН признается очень высоким. Болевую чувствительность определяют с помощью иглы, тактильную – ватных палочек, вибрационную – градуированного камертона. К недостаткам методов относится субъективность оценки – порог чувствительности определяет сам пациент, на результаты могут влиять желание пациента сотрудничать с врачом, его самочувствие, настроение и другие факторы.

Нейрофизиологические исследования позволяют получить более объективную информацию о степени поражения нервов (прежде всего крупных миелинизированных

нервных волокон) и с большой долей вероятности установить диагноз. Ряд алгоритмов по диагностике ДН рекомендует ориентироваться на результаты нейрофизиологического исследования и классические симптомы. Патологию мелких нервных волокон трудно выявить рутинными методами диагностики, которые в основном определяют дисфункцию крупных волокон. У пациентов с нейропатией мелких волокон может отсутствовать нарушение проводимости.

К методам, позволяющим выявить повреждение мелких нервных волокон, относятся биопсия кожи и конфокальная микроскопия роговицы.

Биопсия кожи позволяет оценить морфометрическую, количественную плотность внутриэпидермальных нервных волокон. Данный метод имеет высокую чувствительность и помогает обнаружить изменения в отсутствие жалоб и признаков поражения нервной системы по данным нейромиографии или количественных методов. Однако из-за инвазивности и сложности выполнения он очень редко применяется в рутинной практике.

Конфокальная микроскопия роговицы – неинвазивный метод диагностики начальных повреждений периферической нервной системы при СД. Роговица – наиболее иннервируемая поверхностная ткань [20].

Лечение

Основными компонентами лечения являются оптимизация гликемии, прием препаратов, влияющих на механизмы поражения нервов при СД, и средств для купирования боли при наличии таковой.

Тщательный гликемический контроль позволяет снизить риск развития ДН у пациентов с СД 1 типа, что было доказано результатами исследования DCCT, но не у больных СД 2 типа. Необходимо также учитывать, что у части пациентов с СД из-за возраста и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний установлены мягкие целевые



значения гликированного гемоглобина, следовательно, допускается хроническая гипергликемия, которая в будущем приведет к развитию ДН. Именно поэтому патогенетический подход к профилактике и лечению ДН остается как никогда актуальным.

Важное место в комплексном лечении пациентов с ДН занимают препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). Их применение при ДН не только патогенетически обоснованно, но и имеет хорошую доказательную базу.

Альфа-липоевая кислота представляет собой два зеркальных изомера – R и S. В овощах и тканях животных содержится небольшое количество R-изомеров в виде липоиллизина (прикрепление АЛК к остаткам лизина). Больше всего R-изомера АЛК находится в шпинате, брокколи и томатах, а у животных в почках, сердце и печени. После введения R-изомер АЛК быстро абсорбируется. Кроме того, он обладает большей активностью, чем S-изомер. Препараты на основе АЛК содержат оба стереоизомера.

Препараты АЛК действуют:

- как антиоксиданты;
- катализаторы эндогенных антиоксидантов, таких как витамины С и Е;
- модуляторы передачи биосигналов;
- модуляторы транскрипции генов, связанных с антиоксидантными и противовоспалительными путями;
- органопротекторы;
- нейропротекторы;
- дезинтоксикаторы.

Положительные эффекты АЛК доказаны в экспериментальных исследованиях, в частности мощный антиоксидантный потенциал. АЛК снижает перекисное окисление липидов, в периферических нервах увеличивает активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза, поглощение глюкозы и метаболизм, скорость проведения нервного импульса, восстанавливает уровень глутатиона, определяющего окислительно-восстановительный потенциал клетки [21]. Кроме того,

АЛК подавляет активацию транскрипционного ядерного фактора NF-κB, являющегося модулятором провоспалительных генов [22]. Доказано, что активность NF-κB стимулируется окислительным стрессом. Ее подавление – еще один признак снижения окислительного стресса на фоне терапии АЛК. Препараты АЛК также оказывают нейропротективное действие [23], уменьшают избыточное окисление липидов и гипералгезию [24].

Альфа-липоевая кислота улучшает микроциркуляцию [25]. Согласно результатам исследования, проведенного S. Sola и соавт. [26], у пациентов с метаболическим синдромом пероральный прием АЛК в дозе 300 мг/сут в течение четырех недель в виде монотерапии или комбинированной терапии с ирбесартаном в дозе 150 мг/сут повышал эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии на 44 и 75%. Это сопровождалось снижением уровня интерлейкина 6 в плазме крови и активацией плазминогена 1. Указанные эффекты подтверждают, что благодаря противовоспалительным и антиромботическим эффектам препарата улучшается эндотелиальная функция. Препарат также нивелирует токсическое воздействие метаболитов алкоголя (ацетальдегида, пировиноградной кислоты).

Терапевтическая эффективность АЛК при ДН подтверждена результатами не только рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований, но и нескольких метаанализов.

В многоцентровом слепом двойном плацебоконтролируемом исследовании NATHAN 1 продемонстрированы положительные эффекты перорального приема АЛК в течение четырех лет у больных СД 1 и 2 типов, страдавших ДН. В качестве первичной конечной точки был выбран общий балл по результатам оценки нейропатии нижних конечностей (шкала NIS-LL) и выполнения семи нейрофизиологических тестов [27]. Отдельно определяли мышечную силу, рефлексы,

чувствительность по шкалам NIS и NIS-LL, проводимость нервной системы. Кроме того, проводили количественное сенсорное тестирование.

Установлено, что длительная терапия АЛК улучшает течение ДН: положительные изменения по сравнению с группой плацебо и исходными показателями по опросникам NIS ($p = 0,028$) и NIS-LL ($p = 0,05$). На фоне приема АЛК улучшилась функция мелких нервных волокон, уменьшилась мышечная слабость ($p = 0,045$). В группе плацебо отмечалось ухудшение течения ДН. Однако достоверных различий в отношении первичной конечной точки получено не было.

Метаанализ результатов клинических исследований ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2 и ALADIN III, проведенный С.Е. McIllduff и соавт. (2011), продемонстрировал уменьшение выраженности неврологических симптомов у пациентов с СД, которым АЛК вводилась парентерально по 600 мг/сут [28]. Сочетание парентерального введения АЛК в дозе 600 мг/сут в течение трех недель и перорального ее приема в дозе 600 мг один – три раза в день в течение шести месяцев способствовало значительному снижению неврологической симптоматики.

Согласно результатам метаанализа, проведенного G.S. Mijnhout и соавт. (2012), внутривенное введение АЛК в течение двух – четырех недель приводило к значимому повышению скорости проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервным волокнам у больных ДПНП [29].

В исследовании DEKAN зафиксировано улучшение вегетативной функции (увеличение вариабельности сердечного ритма) на фоне АЛК в дозе 800 мг/сут у пациентов с СД и кардиальной автономной нейропатией [30]. В другом исследовании, проведенном в Корее, на фоне приема АЛК в дозе 600–1200 мг/сут также отмечалась тенденция к улучшению вегетативной функции у больных СД с кардиальной формой ДАН. Однако



в данной группе по сравнению с группой плацебо разница результатов не достигла статистической значимости, что, возможно, объясняется небольшим количеством участников [31].

S.J. Snedecor и соавт. проанализировали результаты 58 исследований, включавших 11 883 пациентов с СД, на предмет эффективности разных препаратов снижать нейропатическую боль [32]. По данным метаанализа, 50%-ная вероятность уменьшения боли на фоне терапии АЛК была в 2,25 раза больше, чем при приеме плацебо (1,51, 3,00). Между группами амитриптилина и плацебо данный показатель значимо не различался (RR 0,98 (0,56–1,52)). Статистической разницы между группами АЛК и амитриптилина также не было достигнуто. E. Agathos и соавт. изучали эффективность перорального приема АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 40 дней у 91 пациента с ДППП. Установлено, что лечение АЛК привело не только к клинически значимому и быстрому снижению симптомов нейропатии, в частности уменьшению выраженности боли, но и общему улучшению качества жизни [33].

В каких случаях АЛК будет лучшим терапевтическим выбором для пациентов с СД 2 типа?

Согласно данным клинических исследований и метаанализов, АЛК показана пациентам с нейропатическими симптомами (онемением, парестезией, сочетающейся с болями) [34], особенно при наличии ожирения, хронической почечной недостаточности, патологии печени, ишемической болезни сердца и вегетативной дисфункции. Учитывая механизм действия АЛК, ее можно рекомендовать пациентам с недавно развившимся нейропатическим дефицитом и нейропатическими болями, на ранних стадиях ДН. Прием препарата в таких случаях может способствовать не только уменьшению боли, но и регрессу нейропатического дефицита. Классические анальгетики будут способствовать купированию бо-

левого синдрома, но не повлияют на механизм развития ДН. Кроме того, их прием может сопровождаться серьезными побочными реакциями. Согласно данным реальной клинической практики, перевод пациентов с СД и нейропатическими болями с АЛК на анальгетики (габапентин и др.) ассоциировался с увеличением количества побочных эффектов, частоты амбулаторных посещений и суточных затрат на лечение [35].

Препараты АЛК могут быть назначены пациентам с кардиальной формой ДАН, что может увеличить вариабельность сердечного ритма.

Курс лечения АЛК подбирается индивидуально. Целесообразно начинать с внутривенного капельного введения АЛК в дозе 600 мг/сут (курс – 15–20 введений), затем переходить на пероральный прием в дозе 600 мг/сут не менее трех месяцев (поддерживающая терапия).

Цереброваскулярные заболевания

Цереброваскулярные заболевания подразделяют на острые и хронические. К острым относится острое нарушение мозгового кровообращения, к хроническим – энцефалопатии. С последними ассоциируются развитие нейродегенерации и снижение когнитивных функций.

Инсульт является основной причиной нарушения функций. Среди пациентов 65 лет и старше, перенесших ОНМК, 26% не могут обходиться без посторонней помощи, у 46% имеет место когнитивный дефицит [36]. Риск ОНМК значительно выше у пациентов с СД 2 типа. ОНМК вносит существенный вклад в структуру смертности таких пациентов. Сахарный диабет более чем в два раза увеличивает риск инсульта, приблизительно 20% таких больных умирают вследствие ОНМК.

Длительность СД коррелирует с риском негеморрагического инсульта (на 3% в год в зависимости от продолжительности диабета). У пациентов с предиабетом также

прослеживается связь между гипергликемией натощак и риском инсульта [37].

Основным механизмом развития цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД является атеросклероз. Ключевая роль отводится системному воспалению и формированию атеросклеротической бляшки в ответ на патологический процесс.

Хроническая гипергликемия, продукты перекисного окисления и гликирования повреждают эндотелий сосудов. Одновременно ослабевают антитромбогенные и антиадгезивные свойства эндотелия. При повреждении эндотелия многие цитокины и молекулы адгезии усиленно секретируются, из-за чего воспалительные клетки (включая Т-лимфоциты и мононуклеарные лейкоциты) прилипают к эндотелию артерий. Моноядерные лейкоциты проходят через слой эндотелия и становятся макрофагами. Макрофаги фагоцитируют холестерин липопротеинов низкой плотности, который увеличивается у пациентов с СД, особенно при сочетании гипергликемии с гиперлипидемией. Нагруженные эфирами холестерина макрофаги становятся частью атеросклеротической бляшки. В процессе воспалительной реакции тромбоциты крови группируются и прилипают к стенкам сосудов. После гибели клетки атеросклеротической бляшки становятся некротическими, содержащиеся в них липиды высвобождаются во внеклеточное пространство, образуя липидное ядро. Липидное ядро содержит тканевой фактор, выделяемый макрофагами. Он активирует и стимулирует тромбообразование.

Значительную роль в повреждении сосудов играют факторы воспаления, такие как С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 17. С ними ассоциируются нестабильность и разрушение атеросклеротической бляшки. В результате происходит активация тромбоцитов и формируется тромб. Это приводит к сужению и окклюзии сосудов, причем имеет значение нарушение проходимости как



крупных, так и мелких мозговых артерий. Как следствие, резкое снижение кровотока, ишемия и развитие ОНМК.

В настоящее время установлено десять модифицируемых факторов риска, обуславливающих 90%-ную вероятность возникновения ОНМК [38]. Основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ОНМК представлены в таблице 2.

Профилактика развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний должна стать частью стратегии лечения пациентов с СД 2 типа. К основным способам профилактики цереброваскулярных нарушений у пациентов с СД относятся [39]:

- контроль артериального давления (у лиц ≤ 70 лет систолическое давление от 120 до 140 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 85 мм рт. ст., старше 70 лет систолическое давление от 120 до 150 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 90 мм рт. ст., лиц любого возраста при наличии хронической болезни почек стадии А3 систолическое давление от 120 до 130 мм рт. ст., диастолическое – от 70 до 85 мм рт. ст.);
- контроль липидного спектра крови (общий холестерин менее 4,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой

плотности менее 2,5 ммоль/л, для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или хронической болезнью почек стадии С3а и выше – менее 1,8 ммоль/л, триглицериды менее 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности у мужчин более 1,0 ммоль/л, у женщин более 1,3 ммоль/л);

- контроль гликемии (индивидуальные целевые уровни гликированного гемоглобина и глюкозы).

Риск ОНМК у пациентов с СД снижает терапия статинами.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты в качестве первичной профилактики инсульта у пациентов с СД и без такового остается под сомнением. Результаты мета-анализа, включавшего семь исследований с участием пациентов с СД и без сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе (период наблюдения – с 1950 по 2011 г.), свидетельствуют о том, что прием аспирина не снижает риск инсульта [40]. В то же время ацетилсалициловая кислота используется для профилактики повторного ишемического ОНМК. Другим антитромбоцитарным препаратом, широко используемым для профилактики и лечения сосудистых нарушений головного мозга, является дипиридамо́л.

Дипиридамо́л влияет на первичную и вторичную агрегацию тромбоцитов, тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицлина. Механизм его действия направлен на ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Дипиридамо́л как в виде монотерапии, так и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой продемонстрировал эффективность в отношении профилактики повторных ишемических инсультов. Р. Verro и соавт. [41] сравнили эффект комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой с дипиридамо́лом и монотерапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА) в отношении профилактики повторных церебральных сосудистых осложнений. Комбинированная терапия в большей степени снижала риск повторных ОНМК и других серьезных сосудистых осложнений у таких больных.

Помимо антитромботического эффекта дипиридамо́л положительно влияет на эндотелий, ингибирует пролиферацию, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие. В эксперименте у крыс терапия низкими дозами дипиридамо́ла статистически значимо предотвращала развитие связанных с СД дисфункции сосудистого эндотелия и нефропатии [42]. Для профилактики и лечения тромбозов дипиридамо́л в виде монотерапии, а также в комбинации с пероральными антикоагулянтами или ацетилсалициловой кислотой назначают в дозе 75 мг. Режим применения – от трех до шести раз в сутки. Таким образом, суточная доза составляет 300–450 мг.

Препарат также применяют при дисциркуляторной энцефалопатии (термин применяется в России) в дозе от 75 до 225 мг/сут.

Заключение

Современный подход к лечению СД предполагает раннюю диа-

Таблица 2. Факторы риска ОНМК

Факторы	Описание
Немодифицируемые	Возраст Низкая масса тела при рождении Генетические факторы Этническая принадлежность
Модифицируемые	Гиподинамия (увеличение риска на 25–30%) Дислипидемия (увеличение риска ишемического инсульта при повышении общего холестерина) Питание (чрезмерное потребление соли, красного мяса, переизбыток, сниженное потребление продуктов, содержащих калий) Увеличение индекса массы тела (при повышении индекса массы тела 25 кг/м ² на 5 кг/м ² риск ОНМК возрастает на 40%) Курение Злоупотребление алкоголем Прием наркотиков (кокаина, амфетаминов, 3,4-метилendioксин-N-метиламфетамина и героина) Артериальная гипертензия Фибрилляция предсердий Бессимптомный стеноз сонной артерии Мигрень Метаболический синдром

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019 Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



гностику поздних осложнений и применение комплекса мер, направленных на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистых и неврологических осложнений. Диабетическая

нейропатия и цереброваскулярные заболевания часто остаются длительное время нераспознанными, что существенно повышает риск ампутации нижних конечностей и ОНМК. Поэтому необ-

ходимо активно внедрять в клиническую практику алгоритмы диагностики и профилактики диабетической нейропатии и цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД.

Литература

1. Papanas N., Vinik A.I., Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 11. P. 682–690.
2. Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 143–159.
3. Orosz A., Baczkó I., Nyiraty S. et al. Increased short-term beat-to-beat QT interval variability in patients with impaired glucose tolerance // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. ID 129.
4. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
5. Gregg E.W., Sorlie P., Paulose-Ram R. et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population \geq 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1591–1597.
6. Wiggan T.D., Sullivan K.A., Pop-Busui R. et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 7. P. 1634–1640.
7. Smith A.G., Rose K., Singleton J.R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome // *J. Neurol. Sci.* 2008. Vol. 273. № 1–2. P. 25–28.
8. Vincent A.M., Hinder L.M., Pop-Busui R., Feldman E.L. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2009. Vol. 14. № 4. P. 257–267.
9. Pasnoor M., Dimachkie M.M., Kluding P., Barohn R.J. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes // *Neurol. Clin.* 2013. Vol. 31. № 2. P. 425–445.
10. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2014. Vol. 20 (5 Peripheral Nervous System Disorders). P. 1226–1240.
11. Said G., Baudoin D., Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. № 11. P. 1693–1702.
12. Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G. et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. № 3. P. 578–585.
13. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.
14. Пизова Н.В. Краниальные диабетические невропатии // *РМЖ*. 2017. № 24. С. 1750–1755.
15. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H. et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications // *Diabet. Med.* 2012. Vol. 29. № 7. P. 937–944.
16. Bouhassira D., Attal N., Fermanian J. et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory // *Pain*. 2004. Vol. 108. № 3. P. 248–257.
17. Meijer J.W., Smit A.J., Sonderen E.V. et al. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 11. P. 962–965.
18. Krause S.J., Backonja M.M. Development of a neuropathic pain questionnaire // *Clin. J. Pain*. 2003. Vol. 19. № 5. P. 306–314.
19. Hu H., Li H., Zheng F.P. et al. A comparison of clinical effectiveness of different neuropathy scoring systems in screening asymptomatic diabetic peripheral neuropathy // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012. Vol. 51. № 1. P. 13–17.
20. Артемова Е.В., Галстян Г.Р., Атарщицкова Д.С. Конфокальная микроскопия роговицы – новый неинвазивный метод диагностики начальных проявлений повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии*. 2015. № 61 (2). С. 32–38.
21. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
22. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. № 9. P. 1481–1490.
23. Mitsui Y., Schmelzer J.D., Zollman P.J. et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve // *J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 163. № 1. P. 11–16.
24. Cameron N.E., Jack A.M., Cotter M.A. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31. № 1. P. 125–135.
25. Haak E., Usadel K.H., Kusterer K. et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2000. Vol. 108. № 3. P. 168–174.
26. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation*. 2005. Vol. 111. № 3. P. 343–348.



27. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
28. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 377–385.
29. 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. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. ID 456279.
30. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
31. Lee S.J., Jeong S.J., Lee Y.C. et al. Effects of high-dose α -lipoic acid on heart rate variability of type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy in Korea // *Diabetes Metab. J.* 2017. Vol. 41. № 4. P. 275–283.
32. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy // *Pain Pract.* 2014. Vol. 14. № 2. P. 167–184.
33. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I. et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy // *J. Int. Med. Res.* 2018. Vol. 46. № 5. P. 1779–1790.
34. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
35. Ruessmann H.J., German Society of outpatient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients // *J. Diabetes Complications*. 2009. Vol. 23. № 3. P. 174–177.
36. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2014. Vol. 129. № 3. P. e28–e292.
37. Banerjee C., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 5. P. 1212–1217.
38. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9735. P. 112–123.
39. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып., 2017.
40. Butalia S., Leung A.A., Ghali W.A., Rabi D.M. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10. ID 25.
41. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1358–1363.
42. Sharma A.K., Khanna D., Balakumar P. Low-dose dipyridamole treatment partially prevents diabetes mellitus-induced vascular endothelial and renal abnormalities in rats // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 172. № 2. P. 530–532.

Management of Patients with Diabetes Mellitus and Related Complications: Diabetic Neuropathy and Cerebrovascular Disease

I.V. Misnikova

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Inna Vladimirovna Misnikova, inna-misnikova@mail.ru

In clinical practice, the need for early detection of diabetic neuropathy (DN) and cerebrovascular disorders is often underestimated. Often they are diagnosed a number of years after the occurrence, and in some cases are not diagnosed at all. As a result, significantly increases the risk of amputation of the lower extremities and acute cerebrovascular accident. Therefore, it is necessary to implement actively the algorithms for diagnosis, prevention and treatment of these complications in patients with diabetes mellitus (DM).

Among the reasons for the development of diabetic neuropathy metabolic and cardiovascular disorders are featured, occurring against the background of DM. Nerves are affected already at the stage of prediabetes. In this regard, the main components of the treatment of diabetic neuropathy are the optimization of glycemia, using drugs that affect the mechanisms of nerve damage in diabetes, as well as drugs that relieve pain, if any. The pathogenetic approach to the prevention and treatment of DN remains extremely relevant. Therefore, the important place in the treatment of such patients takes alpha-lipoic acid drugs. The efficacy of alpha lipoic acid in DN has been confirmed not only in randomized, double-blind placebo-controlled clinical trials, but also in several meta-analyses. The main mechanism of cerebrovascular diseases development in patients with DM is atherosclerosis. For the prevention and treatment of the brain vascular disorders dipyridamole is being widely used.

Key words: *diabetic neuropathy, pathogenesis, early diagnosis, alpha lipoic acid, cerebrovascular disorders, dipyridamole*

Эндокринология