



Кафедра
эндокринологии
и диабетологии
ФУВ ГОУ
ВПО РГМУ

Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему

К.м.н. В.Н. Храмилин

Диабетическая нейропатия – одно из самых распространенных осложнений сахарного диабета (СД), выявляемое у 50% пациентов [24]. Нейропатии, развивающиеся у больных с СД, носят гетерогенный характер как по симптоматике и паттерну поражения периферической нервной системы, так и по факторам риска и патофизиологическим механизмам развития отдельных вариантов поражения [14, 20].

Согласно предложению Thomas и Boulton [9, 25] все нейропатии при СД принято разделять на генерализованные/симметричные и фокальные/мультифокальные варианты (люмбосакральная радикулопатия, множественные мононейропатии и др.). Более того, у больных СД значительно чаще, чем в общей популяции, может встречаться хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия (таб. 1). Критерии диагностики и сама дефиниция диабетической нейропатии многократно определялись и пересматривались [9, 4, 16]. Ранее диабетическая нейропатия определялась как специфическое для СД осложнение, сопровождающееся клинической симптоматикой или без таковой, характеризующееся поражением как периферической, так и автономной

нервной системы, при исключении других этиологических причин [10].

В совместном согласительном документе (19th Annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено разделить дефиниции типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии (ДСПН) и атипичной диабетической полинейропатии (ДПН) [24].

Типичная диабетическая полинейропатия встречается наиболее часто и представляет собой хроническую, симметричную, сенсомоторную полинейропатию (т.н. «length-dependent polyneuropathy») [14]. Она развивается на фоне хронической

гипергликемии, ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативным стрессом, дислипидемией) и основными факторами сердечно-сосудистого риска [12, 13, 23]. Изменения микроциркуляторного русла типичны и универсальны, как для развития диабетической ретинопатии и нефропатии, так и для диабетической полинейропатии. При этом прослеживается четкая связь в течении и совместном развитии этих микрососудистых осложнений [12, 14]. Основным фактором риска следует считать длительность хронической гипергликемии [12, 13]. Нормализация гликемии зачастую ведет к стабилизации течения типичной ДСПН или даже к ее улучшению. Автономная дисфункция и нейропатическая боль могут развиваться на любом этапе заболевания.

Атипичная диабетическая полинейропатия в значительной мере отличается от типичной диабетической сенсомоторной полинейропатии (ДСПН), как по патофизиологическим механизмам развития, так и по течению и клинической манифестации [6, 9, 25]. Для данного варианта характерно т.н. интеркуррентное течение, развитие и манифестация возможна в любой момент СД [6, 25].

эндокринология



Симптоматика может возникнуть остро, подостро или носить хронический характер, как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным. Также характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции [6, 25].

Типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия

Типичная ДСПН представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон («length-dependent polyneuropathy»), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска.

Изменения электрофизиологических тестов, зачастую носящие субклинический характер, являются основными объективными критериями диагностики указанного состояния. Сопутствующее наличие диабетической ретинопатии и/или нефропатии подтверждает связь выявленной полинейропатии с СД. Важным моментом является исключение других возможных этиологических причин выявленной полинейропатии. Так, Рочестерское исследование показало, что в 10% случаев ДН у больных СД не являлась причиной основного заболевания [13].

Критерии диагностики типичной ДСПН.

1. Возможная ДСПН. Наличие симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы: онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение – в области пальцев стоп, стопах, голенях) или признаков ДСПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов).

2. Вероятная ДСПН. Наличие симптомов и признаков нейропатии – два и более признака: симптомы нейропатии, снижение дистальной чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов.

Таблица. 1. Клиническая классификация диабетической нейропатии

Обратимая нейропатия
<ul style="list-style-type: none"> ■ Гипергликемическая нейропатия
Генерализованная симметричная полинейропатия (диабетическая полинейропатия)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Хроническая сенсомоторная нейропатия (дистальная симметричная полинейропатия) ■ Острая болевая нейропатия ■ Автономная нейропатия
Фокальные и мультифокальные нейропатии
<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейропатия краниальных нервов ■ Тораколумбальная радикулонейропатия ■ Фокальные нейропатии конечностей ■ Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)
Смешанные формы
Сосуществующая хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия

3. Подтвержденная ДСПН. Наличие нарушений проводимости и симптомов и/или признаков нейропатии (как описано выше). В случае нормальных результатов исследования нервной проводимости целесообразно проведение диагностических манипуляций для выявления атипичной ДПП.

4. Субклиническая ДСПН. Симптомы и признаков нейропатии нет, но имеются отклонения при ЭНМГ.

Дефиниции 1, 2 и 3 рекомендовано использовать для установления диагноза в повседневной клинической практике, а дефиниции 3 и 4 для клинических исследований [24].

Помимо диагностики типичной ДСПН важным моментом является определение ее тяжести. Для оценки тяжести нейропатии могут использоваться различные шкалы, учитывающие и суммирующие симптомы, признаки нейропатии, отклонения нейрофизиологических тестов, шкалы функциональной активности и т.п. [5].

Одним из наиболее удачных подходов к определению тяжести течения ДСПН является градация тяжести, предложенная Dyck [15]:

■ **степень 0:** нормальная нервная проводимость;

■ **степень 1a:** изменения при оценке нервной проводимости при отсутствии симптомов и признаков нейропатии;

■ **степень 1b:** изменения при оценке нервной проводимости в сочетании с признаками нейропатии, но без клинической симптоматики;

■ **степень 2a:** изменения при оценке нервной проводимости в сочетании или без признаков нейропатии при наличии клинической симптоматики;

■ **степень 2b:** изменения при оценке нервной проводимости + умеренная (50%) мышечная слабость при тыльном сгибании стопы (больной не может стоять на пятках) при наличии или отсутствии клинической симптоматики.

Альфа-липоевая кислота (например, Берлитион®300 при в/в назначении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А).



Рис. 1. Проявления поражения толстых и тонких сенсорных волокон периферической нервной системы

Атипичная диабетическая полинейропатия

Однозначных критериев диагностики и определения тяжести течения атипичных форм ДПН в настоящее время нет. Характерным случаем, в котором следует заподозрить атипичный вариант ДПН, является ситуация наличия нейропатической болевой симптоматики и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки нервной проводимости. В основе атипичной картины ДПН лежит т.н. нейропатия тонких сенсорных волокон (рис. 1).

С целью диагностики поражения немиелинизированных нервных волокон малого калибра используются различные диагностические тесты и инструменты: количественное сенсорное тестирование температурной чувствительности [8], биопсия нерва [21], би-

опсия кожи [18], оценка функции потовых желез [17], лазерная доплеровская флоуметрия [19], корнеальная конфокальная микроскопия [22].

Диагноз атипичной ДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании ниже перечисленных критериев:

- 1. диагноз возможен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;
- 2. диагноз вероятен:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по *n.Suralis*;
- 3. диагноз подтвержден:** присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по *n.Suralis* и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах [24].

Болевая ДПН

Периферическая нейропатическая боль у больных с СД определяется следующим образом: «боль, возникающая как прямое следствие патологических изменений в периферической соматосенсорной нервной системе у лиц с сахарным диабетом» [26]. По разным данным, от 3 до 25% пациентов с СД страдают от нейропатической боли, развивающейся на фоне диабетической полинейропатии [8]. Данные о течении болевой полинейропатии во многом противоречивы. Существует мнение, что с усилением сенсорного дефицита выраженность болевой симптоматики может ослабевать [8]. В клинической практике диагноз болевой диабетической полинейропатии основывается исключительно на детальном описании жалоб пациентом. Типичная дистальная симметричная локализация болевой симптоматики, ее характер и усиление и/или возникновение в вечернее и ночное время. Клиническая картина включает парестезии, острые колюще-режущие боли, жжение, гипералгезию и аллодинию [5, 8]. Симптомы могут сопровождаться разными по степени нарушениями периферической чувствительности, но могут протекать и без таковых (при острой болевой полинейропатии). Выраженность клинической симптоматики может быть оценена с использованием целого ряда опросников и шкал (ВАШ, шкала Ликерта, TSS, NTSS, NPSI) [11]. Перед началом симптоматической терапии необходимо исключить другие причины болевой нейропатии: онкологические заболевания, уремия, алкогольная нейропатия, постгерпетическая и ВИЧ-ассоциированная нейропатия, нейропатии на фоне химиотерапии. Также необходимо учесть возможные противопоказания и оценить сопутствующую терапию на предмет возможных лекарственных взаимодействий. Нарушение сна из-за болей и значительная интенсивность боли (более 4 мм по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ))

Внутривенная терапия альфа-липоевой кислотой способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы.

Берлитион® 300

α -липоевая кислота

АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!



Рег. уд.: П.Н 011434/01, П.Н 011433/01.



Восстанавливает все виды чувствительности нервных волокон¹



Ускоряет заживление язвенных дефектов стоп²



Улучшает эндоневральный кровоток³

¹Удовиченко О. В. Диабетическая нейропатия и ее роль в развитии синдрома диабетической стопы // Consilium Medicum. 2008. № 9.

²Бегма А. Н., Бегма И. В. Нейротрофический аспект действия альфа-липоевой кислоты в терапии синдрома диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2009. № 6.

³Ковражкина Е. А. Возможности и перспективы применения Берлитиона для лечения алкогольной полинейропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004. № 2.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



должны рассматриваться как основные показания для назначения терапии. В качестве средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью (уровень рекомендаций А) могут быть назначены трициклические антидепрессанты, габапентин, прегабалин и дулоксетин [24]. Монотерапию указанными препаратами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недоста-

значении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [24]. В/в терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы. При пероральной терапии ДПН используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600-1800 мг. Обычно больные хорошо переносят препараты АЛК. Однако у части пациентов, тем не менее, отмечаются различные нежелательные явления, затрудняющие соблюдение предписанной схемы лечения (изжога, тошнота). Чаще нежелательные явления наблюдаются при однократном приеме больших доз АЛК. В подобной ситуации для улучшения переносимости АЛК суточную дозу препарата обычно делят на два-три приема [2]. Различные режимы назначения АЛК (600 мг × 1 р./сут., 300 мг × 2 р./сут., 900 мг × 1 р./сут, 300 мг × 3р./сут.) при лечении болевой формы ДПН по показателям ТSS, ВАШ, NISLL и NISLL-сенсорная функция одинаково эффективны [3].

Более того, прием АЛК по 300 мг 3 раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и NTSS-9. Также следует отметить, что наибольшая эффективность терапии АЛК наблюдается у пациентов с исходным уровнем HbA1c < 7,5%. Частота рецидивов болевой симптоматики также в основном определяется исходным уровнем HbA1c («без рецидивов» 7,38 + 1,05 vs. «рецидивы» 8,05 + 0,9; p = 0,013) [3]. Клиническая эффективность препаратов АЛК зависит не только от исходного уровня HbA1c, но и от степени сенсорного дефицита, длительности СД и соблюдения правил применения лекарственного препарата [1, 3].

Прием альфа-липовой кислоты по 300 мг 3 раза в сутки сопровождается достоверно большим снижением выраженности неврологической симптоматики по шкале NTSS-6 и NTSS-9.

точной эффективности возможно назначение их комбинаций или сочетание с препаратами второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином и др.) [7, 24].

Фармакотерапия болевой ДПН практически полностью представлена средствами симптоматической терапии, которые способны устранить клиническую симптоматику, но не оказывают воздействия на патогенез и течение ДПН [24].

Альфа-липовая кислота (АЛК, например, Берлитион®300 при в/в

Заключение

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных о патогенезе, клинике и течении диабетической полинейропатии. Гетерогенный характер заболевания определяет необходимость более детального изучения различных форм поражения периферической нервной системы при СД с целью разработки четких критериев диагностики и определения приоритетных путей профилактики и лечения отдельных форм поражения. Ⓜ

Литература → С. 62

эндокринология



Литература

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

Антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом типа 2: возможности комбинации антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 3–25.
2. Kannel W.B., Schwartz M.J., McNamara P.M. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study // *Dis Chest*. 1969. Vol. 56. № 1. P. 43–52.
3. Stamler J., Neaton J.D., Wentworth D.N. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease // *Hypertension*. 1989. Vol. 13. Suppl. 5. 12.
4. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration* // *Lancet*. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
5. Miura K., Daviglus M.L., Dyer A.R. et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 12. P. 1501–1508.
6. Goldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 75. № 12. P. 793–795.
7. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): SHEP Cooperative Research Group // *JAMA*. 1991. Vol. 265. P. 3255–3264.
8. Beltman F.W., Heesen W.F., Smit A.J. et al. Effects of Amlodipine and Lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension // *Blood Pressure*. 1998. Vol. 7. P. 109–117.
9. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies // *Amer. J. Hypertens*. 1992. Vol. 5. P. 95–110.
10. Arslanagic A., Zulic I., Bajraktarevic A. Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients // *Med. Arh. (Bosnia and Hercegovina)*. 2005. Vol. 59. № 6. P. 346–348.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 2417–2428.
12. Farsang Cs. és mtsai a HAMLET Vizsgálok nevében. A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertensiv terápiaiban. A Hypertoniában adott Amlodipin 5 mg és Lisinopril 10 mg tabletták hatékonyságának és tolerálhatóságának összehasonlító vizsgálata külön és Együtt alkalmazott Terápiaként (HAMLET). Multicentrikus vizsgálat eredményei // *Hypertonia és nephrologia*. 2005. Vol. 8. № 2. P. 72–78.

Д.В. Липатов

Механизм «нелипидного» действия фенофибрата при диабетической ретинопатии

1. Дедов И.И. Новые возможности терапии сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2009. Спец. выпуск. С. 1–3.
2. Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 2057–2060.
3. Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L. et al. Diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 2540–2553.
4. Nguyen T.T., Wong T.Y. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders // *Trends Endocrinol. Metab.* 2006. № 17. P. 262–268.
5. Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A. et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress // *Curr. Drug. Targets*. 2005. № 6. P. 511–524.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9 // *Ophthalmol.* 1991. Vol. 98. P. 766–785.
7. Mohamed Q., Gilles M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy // *JAMA*. 2007. Vol. 298. P. 902–916.
8. Cunningham E.T., Adamis A.P., Altaweel M. et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, and anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmol.* 2005. № 112. P. 1747–1757.
9. Jorge R., Costa R.A., Calucci D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study) // *Retina*. 2006. № 26. P. 1006–1013.
10. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 713–720.
11. Lyons T.J., Jenkins A.J., Zheng D. et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. № 45. P. 910–918.
12. Simo R., Ernandes K. Advanced in the medical treatment of DR.
13. Yokogama Y., Shigeto T., Tsuchida S. et al. Clofibrate acid, a peroxisome proliferator-activated receptor α inhibitor, inhibits growth of human ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther.* 2007. 6. P. 1379–1386.
14. Kim J., Ahn J.H., Kim J.H. et al. Fenofibrate regulated retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye Reserch.* 2007. Vol. 84. P. 886–893.
15. Israeli-Konarakis Z., Reaven P.D. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications // *Cardio Rev.* 2005. Vol. 13. P. 240–246.
16. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 2401–2411.

В.Н. Храмлиин

Диабетическая полинейропатия. Современный взгляд на проблему

1. Бреговский В.В., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // *Терапевт. архив*. 2005. № 10. С. 15–19.
2. Комельгина Е.Ю., Волкова А.К., Мысина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиооктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // *Фарматека*. 2006. № 17.
3. Храмлиин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической



Литература

- ской периферической полинейропатии // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 3–7.
4. *American Diabetes Association and American Academy of Neurology*. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes Care*. 1988. Vol. 11. P. 592–597.
 5. *Apfel S.C., Asbury A.K., Bril V., Burns T.M. et al.* Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials // *J. Neurol. Sci.* 2001. Vol. 189. P. 3–5.
 6. *Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J.* The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1983. Vol. 46. P. 491–499.
 7. *Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. P. 1153–1169.
 8. *Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M.* Diabetic somatic neuropathies // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 1458–1486.
 9. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 956–962.
 10. *Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A.* Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. P. 508–514.
 11. *Cruccu G., Anand P., Attal N., Garcia-Larrea L., Haanpaa M., Jorum E., Serra J., Jensen T.S.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment // *Eur. J. Neurol.* 2004. Mar. 11. P. 153–162.
 12. *Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M., Litchy W.J. et al.* Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 2282–2288.
 13. *Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M., Service F.J., Melton L.J. 3rd, O'Brien P.C.* Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1479–1486.
 14. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 817–824.
 15. *Dyck P.J.* Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve*. 1988. № 11. P. 21–32.
 16. *England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al.* American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // *Neurology*. 2005. Vol. 64. P. 199–207.
 17. *Gibbons C.H., Illigens B.M., Wang N., Freeman R.* Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1479–1486.
 18. *Joint Task Force of the EFNS and the PNS*. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010. Vol. 15. P. 79–92.
 19. *Krishnan S.T., Rayman G.* The LDiflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2930–2935.
 20. *Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K.* *Diabetic Neuropathies*. In *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. / Dyck P.J., Thomas P.K. Eds. Philadelphia: Elsevier, 2005. P. 1951–1992.
 21. *Malik R.A., Tesfaye S., Newrick P.G., Walker D., Rajbhandari S.M., Siddique I., Sharma A.K., Boulton A.J., King R.H., Thomas P.K., Ward J.D.* Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 578–585.
 22. *Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A.J., Efron N., Malik R.A.* Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2007. Vol. 56. P. 2148–2154.
 23. *Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H.* EURODIAB. Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 341–350.
 24. *Tesfaye S. et al.* Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
 25. *Thomas P.K.* Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46 (suppl. 2). P. S54–S57.
 26. *Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 1630–1635.
 27. *Недосузова Л.В.* Альфа-липовая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

А.М. Мкртумян, Р.И. Стрюк, В.А. Смирнова Роль ожирения в репродуктивной функции женщины

1. *Astrup A.* The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995. Vol. 19 (suppl. 7). P. 24–28.
2. *Brown M.A., Chang R.J.* Polycystic ovary syndrome: clinical and imaging features // *Ultrasound Q*. 2007. Vol. 23. № 4. P. 233–238.
3. *Casanueva F.F., Dieguez C.* Neuroendocrine regulation and actions of leptin // *Front Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 20. № 4. P. 317–363.
4. *Chamontin B., Marre M.* Insulin-resistance, hypertension arterielle et prevention cardiovasculaire. Implications therapeutiques // *Press Med.* 1997. V. 26. P. 671–677.
5. *Roberts J.M., Gammill H.* Insulin Resistance in Preeclampsia // *Hypertension*. 2006. Vol. 47. № 3. P. 341–342.
6. *Landsberg L.* Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 892. P. 84–90.
7. *Linné Y.* Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy // *Obes. Rev.* 2004. Vol. 5. P. 137–143.
8. *Goodarzi M.O. et al.* Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. № 3. P. 766–769.
9. *Saftlas A., Wang W., Risch H., Woolson R., Hsu C., Bracken M.* Prepregnancy body mass index and gestational weight gain as risk factors for preeclampsia and transient hypertension // *Ann. Epidemiol.* 2000. Vol. 10. № 7. P. 475.
10. *Nohr E.A., Bech B.H., Davies M.J., Frydenberg M., Henriksen T.B., Olsen J.* Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 250–259.
11. *Sattar N., Greer I.A.* Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening // *Br. Med. J.* 2002. Vol. 325. P. 157–160.
12. *Scherrer U., Sartori C.* Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 11. P. 4104–4113.
13. *Seely E.W., Solomon C.G.* Insulin resistance and its potential role in pregnancy: induced hypertension // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003. Vol. 88. № 6. P. 2393–2398.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee