

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АВТОНОМНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Д. И. Карпушин^{1*}, korob.len@xmail.ru,
Т. В. Мироненко², доктор медицинских наук, mirtav54@mail.ru,
О. С. Харченко¹, olga.kharchenko74@mail.ru

¹ ГБУЗ «Луганская городская клиническая многопрофильная больница № 1» Луганской Народной Республики, 91045, Россия, г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, д. 12г

² Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», 107564, Россия, г. Москва, Краснобогатырская ул., д. 2, стр. 2

РЕЗЮМЕ *Цель* – оптимизация методов лечения путем включения в традиционную схему препаратов левокарнитина, энзимотерапии и комбинированного препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты с последующей оценкой на основе анализа результатов клинико-инструментального обследования.

Материал и методы. Было проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 134 пациентов с диабетической полиневропатией, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, с использованием общеклинических, нейрофизиологических (электронеуромио-, кардиоинтервалография) и статистических методов исследования.

Результаты и обсуждение. Использование препаратов левокарнитина, энзимотерапии и комбинированного препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты, имеющих разные патогенетические механизмы действия, позволило уменьшить выраженность двигательных, чувствительных нарушений и улучшить вегетативный баланс сердца, что является важным прогностическим фактором для пациентов с СД.

Заключение. На основании результатов проведенного исследования патогенетически обосновано применение таких лекарственных препаратов, как левокарнитин, энзимотерапия и комбинированного препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты, которые усиливают метаболический эффект, улучшают микроциркуляцию, процессы нейротрансмиссии в периферическом нейромоторном аппарате, вегетативную регуляцию внутренних органов, в частности сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет, полиневропатия, автономная невропатия сердца, лечение.

NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AUTONOMIC POLYNEUROPATHY OF THE HEART AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

D. I. Karpushin, T. V. Mironenko, O. S. Kharchenko

ABSTRACT Optimization of treatment metho by including levocarnitine, enzyme therapy and combined drug based on inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid in the traditional regimen and assess it by the result analysis of the clinical and instrumental examination.

Material and methods. A comprehensive clinical and neurological examination of 134 patients with diabetic polyneuropathy and type 2 diabetes mellitus was performed using general clinical, neurophysiological (electroneuromyography, cardiointervalography) and statistical research methods.

Results and discussion. The use of levocarnitine, enzyme therapy and combined drug based on inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid different pathogenetic mechanisms of action made it possible to reduce the severity of motor and sensory disorders and improve the autonomic balance of the heart, the latter being an important prognostic factor for patients with *diabetes mellitus*.

Conclusion. The use of such medications as levocarnitine, enzyme therapy and combined drug based on inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid that enhance the metabolic effect, improve microcirculation, neurotransmission processes in the peripheral neuromotor apparatus, vegetative regulation of internal organs, in particular the heart, due to the results of the study was pathogenetically justified.

Keywords: *diabetes mellitus, polyneuropathy, autonomic heart neuropathy, treatment*

Неврологические осложнения при СД представляют мультидисциплинарную проблему, поскольку актуальны для врачей многих специальностей: неврологов, ангиохирургов, эндокринологов, кардиологов, офтальмологов, врачей общей практики и др. В структуре неврологических осложнений при СД ведущее место занимает полиневропатия (ПНП), частота которой приближается к 78,0 % [6, 14, 23]. Особенностью диабетической полиневропатии (ДПНП) является многообразие ее клинических проявлений, связанных с поражением моторных, сенсорных, вегетативных волокон, а также других отделов вегетативной нервной системы [8, 12, 21]. При этом довольно часто наблюдается автономная невропатия сердца (АНС). Однако ПНП может иметь и другой генез (инфекционный, аутоиммунный и токсический) [12].

Как правило, при составлении плана лечения пациентов с ДПНП учитываются продолжительность СД, имеющиеся неврологические расстройства, нейропсихологические и биохимические показатели, характер структурных изменений в головном мозге, нарушения внутримозговой и периферической гемодинамики, электрогенез головного мозга и периферического нейромоторного аппарата [1].

Многие авторы подчеркивают, что при лечении больных с данной патологией необходимо учитывать соматический статус, уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина [3, 15].

Таким образом, план лечения больных с ДПНП должен основываться на следующих патогенетических критериях: уровень гликемии, церебральный и периферический метаболизм, гемодинамика и реактивность вегетативной нервной системы [5, 9, 17].

Согласно клиническим протоколам Минздрава РФ, при оказании помощи больным с СД назна-

чают производные альфа-липоевой кислоты, витаминотерапию, нейропротективные средства, антиконвульсанты, селективные бета-адреноблокаторы и др. [11, 13, 19].

На наш взгляд, при лечении пациентов с ДПНП в сочетании с АНС наряду с традиционной терапией представляет обоснованный интерес назначение препаратов мультимодального действия, способствующих активизации нейромышечной и нейровисцеральной регуляции. В этой связи было проведено настоящее исследование, целью которого явилась оптимизация лечения больных с ДПНП, сочетанной с АНС и СД 2 типа, путем включения в традиционную схему лечения препаратов левокарнитина, энзимотерапии и комбинированного препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное клинико-неврологическое обследование и лечение 134 пациентов с ДПНП, сочетанной с АНС, которые находились в терапевтическом и неврологическом отделениях ГБУЗ «Луганская городская клиническая многопрофильная больница № 1» ЛНР в период с 2021 по 2024 годы. При постановке диагноза пользовались Международной классификацией болезней (МКБ-10) (International Classification of Diseases / ICD-10; WHO, 1992) [20]. У всех пациентов диагностировали СД 2 типа.

Мужчин было 61 (46,0 %), женщин – 73 (54,0 %). Возраст пациентов варьировал от 20 до 74 лет, основную часть обследованных – 113 (80,3 %) человек – составили пациенты молодой и средней возрастных групп, средний возраст – $37,1 \pm 6,9$ года.

В зависимости от того, какой препарат – левокарнитин, энзимотерапия или комбинированный препарат на основе инозина, никотинами-

да, рибофлавина и янтарной кислоты, которые назначались дополнительно к основному лечению с учетом преобладания тех или иных проявлений ПНП, все наблюдаемые были распределены на три основные группы и одну контрольную.

Так, I группу составили 24 пациента, которые помимо общепринятой терапии, получали энзимотерапию по 6 таблеток в сутки в течение двух месяцев. С учетом того, что препарат обладает нейротрофическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием и улучшает микроциркуляцию тканей и реологические свойства крови, его назначали пациентам, у которых преобладали признаки краниальной невропатии [7, 18].

Во II группу вошли 30 больных, которые получали комбинированный препарат на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты по 3 таблетки в сутки в течение двух месяцев. У лиц этой группы преобладала дистальная форма ПНП. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что он не только улучшает реологические свойства крови, функцию холинергических нейротрансмиттерных систем и липидный обмен, но и обладает положительным ноотропным и вазоактивным действием, улучшающим центральную и периферическую гемодинамику [4].

В III группу были включены 50 пациентов, которые принимали левокарнитин в суточной дозе 300 мг/мл внутривенно струйно в течение 10 дней, а затем 10 дней перорально в той же дозировке. У лиц данной группы из всех проявлений ДПНП наиболее выраженной была АНС. Назначение левокарнитина было обусловлено тем, что он является универсальным метаболитом, нормализующим не только моторную активность скелетных мышц, но и мышечную систему всех внутренних органов, включая сердце. При этом необходимо отметить, что левокарнитин способствует коррекции концентрации сахара в крови и моче [2], что является довольно значимым в лечении пациентов с СД.

Контрольную группу составили 30 больных, которым проводилось общепринятое лечение, предусмотренное клиническими протоколами.

Всем наблюдаемым выполнены клинико-неврологические исследования до и после лечения. На основе ведения индивидуальных карт осуществлялся мониторинг течения патологиче-

ского процесса и контроль за проявлением вегетативных и сенсомоторных расстройств путем использования показателей субъективных проявлений (TSS), определения неврологических симптомов (NIS/LL), электронейромиографии (ЭНМГ) (с учетом уровня С-реактивного белка и средней скорости), вариационной пульсометрии, проводился статистический анализ полученных результатов [10, 16, 22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение результатов было проведено по окончании курса лечения. Для определения величины и динамики изменений двигательных нарушений у пациентов всех трех групп оценивали выраженность моторных расстройств по девяти клиническим проявлениям. Полученные данные представлены в *таблице 1*.

Из *таблицы 1* видно, что у пациентов I группы выявлено достоверное ($p < 0,01$) положительное действие энзимотерапии, которое проявлялось уменьшением выраженности мышечной слабости. При этом количество миокимий снизилось на 22,0 % ($p < 0,001$).

У лиц II группы, которые принимали комбинированный препарат на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты, наблюдалось более выраженное улучшение моторной активности. Так, утомляемость уменьшилась на 62 %, а уменьшение количества крампи отмечено у 70 %. Менее выраженная динамика моторных расстройств наблюдалась у пациентов III группы.

Таким образом, следует отметить, что применение препаратов левокарнитина, энзимотерапии и комбинированного препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты в разной степени способствовало нивелированию моторных расстройств у исследуемых. Так, у пациентов I группы произошло улучшение моторной активности на 82,3 %, у лиц II – на 69,9 %, а у больных III – на 32,8 %.

Для определения выраженности сенсорных и вегетативных расстройств и их динамики при лечении пациентов изучались клинические проявления нарушений состояния данных систем. Полученные результаты подвергались сравнительному анализу до и после лечения, статистической обработке (*табл. 2*).

Таблица 1. Характеристика моторных расстройств у пациентов с диабетической полиневропатией на фоне проведенного лечения

Частота моторных расстройств, %	Группы обследования					
	I (n = 24)		II (n = 30)		III (n = 50)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Утомляемость	74,0	43,0*	86,0	24,0**	63,0	54,0*
Крампи	83,0	61,0*	84,0	14,0***	75,0	63,0*
Тяжесть и боль в сердце	48,0	57,0	20,0	15,0*	38,0	38,0
Гипотрофия мышц	78,0	28,0**	22,0	9,0**	88,0	88,0
Гипо-, арефлексия	22,0	9,0**	36,0	9,0***	33,0	25,0*
Утомляемость при ходьбе	74,0	24,0**	20,0	24,0	33,0	25,0*
Утомляемость кистей	83,0	40,0**	22,0	6,0**	25,0	21,0
Миокимии	40,0	18,0*	22,0	16,0*	20,0	18,0
Утомление глазных мышц при чтении	30,0	22,0*	21,0	11,0**	25,0	21,0

Примечание. *, **, *** – статистическая значимость по отношению к контролю при $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$.

Таблица 2. Характеристика сенсорных и вегетативных расстройств у обследуемых с диабетической полиневропатией на фоне лечения

Выраженность неврологических симптомов, %	Группы обследуемых					
	I (n = 24)		II (n = 30)		III (n = 50)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гипералгезия	12,0	2,0***	10,0	6,0*	8,0	2,0**
Термогиперестезия	11,0	2,0***	10,0	6,0*	12,0	2,0***
Тактильная гиперестезия	6,0	2,0*	10,0	8,0*	11,0	3,0**
Аллодиния	2,0	1,0*	6,0	4,0*	5,0	2,0*
Гастропарез	2,0	1,0*	4,0	2,0*	3,0	1,0**
Энтеропатия	5,0	2,0*	7,0	4,0*	3,0	2,0
Тахикардия	10,0	2,0***	10,0	6,0*	8,0	2,0***
Ортостатическая гипотензия	12,0	2,0***	10,0	5,0**	10,0	5,0**
Дисфункция мочевого пузыря	20,0	4,0***	19,0	10,0**	15,0	5,0**
Ретроградная эякуляция	8,0	2,0**	5,0	4,0	4,0	1,0**
Импотенция	10,0	2,0***	8,0	4,0*	8,0	4,0*
Гипергидроз	6,0	2,0**	4,0	2,0*	4,0	2,0*
Гипогидроз	10,0	2,0***	8,0	4,0*	8,0	4,0*
Артериальная гипертензия	14,0	4,0***	10,0	6,0*	10,0	4,0**
Артериальная гипотензия	5,0	2,0**	6,0	4,0***	6,0	3,0

Примечание. *, **, *** – статистическая значимость различий относительно контроля при $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$.

Данные *таблицы 2* показали, что применение препаратов энзимотерапии в лечении пациентов оказало положительное действие на сенсорную и вегетотрофическую функции. Так, в результате лечения у лиц I группы выраженность гипералгезии снизилась на 10 %, II – на 4 %, III – на 6 %. При высокой достоверности отмечено снижение температурной гиперестезии у пациентов всех трех групп: на 9, 4 и 10 % соответственно.

Установлено, что проведенное лечение позволило нормализовать показатели вегетативной сферы у пациентов I группы на 75 %, II – на 39,9 %, а III – на 66,4 %. Кроме того, прослежено положительное действие проведенного лечения на моторную активность организма, проявившееся также в регрессе чувствительных расстройств.

С целью определения выраженности моторно-сенсорных расстройств до и после лечения 60 (44,8 %) пациентам, по 20 из каждой клинической группы, была выполнена ЭНМГ. Определялись скорость проведения импульса и коэффициент прироста по двигательным волокнам большеберцового (ББ) и малоберцового (МБ) нервов (*табл. 3*).

Данные *таблицы 3* указывают на то, что под действием проводимого лечения наблюдалось существенное восстановление проведения возбуждения по периферическим нервам на $0,55 \pm 0,12$ м/с. Средняя скорость распространения возбуждения увеличилась с $37,5 \pm 4,4$ до $40,4 \pm 4,9$ м/с.

Оценка вегетокорригирующего действия на организм проведенного лечения осуществлялась путем вариационной пульсометрии. Основные показатели вариационной пульсометрии с последующим компьютерным спектральным анализом сердечной деятельности представлены в *таблице 4*.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что до назначения лечения у пациентов с симптомами АНС наблюдалось снижение симпатико-адреналовой активности в виде уменьшения процентного состава VLF в среднем на 2,3 % у больных II группы, на 5,2 % – у лиц III и на 8,7 % – у пациентов I группы. Применение препаратов левокарнитина и энзимотерапии уменьшило уровень VLF до 54–56 % в I группе, на 40–45 % – в III и на 8–10 % – во II, при этом данные изменения коррелировали со снижением неврологического дефицита ($r = 0,35$; $p < 0,05$; $r = 0,34$; $p < 0,05$).

На фоне проводимого лечения наблюдались выраженные изменения и в других спектральных показателях. Так, обнаружено уменьшение симпатических влияний при повышении парасимпатической активности, что способствовало улучшению интегративного симпатико-адреналового индекса до уровня $2,94 \pm 2,3$ гц у больных III группы и до $2,64 \pm 2,2$ гц – у пациентов I группы.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную связь между уменьшением симпатической активности и проявлением кардиальных расстройств ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Полученные данные подтверждают, что в структуре кардиальных расстройств преобладают вегетативные (симпатические) компоненты, которые обуславливают спектральный характер имеющихся нарушений. Таким образом, улучшение функциональной активности сердца приводит к снижению общей симпатической активности.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование еще раз показало, что у пациентов, страдающих СД, частым неврологическим осложнением является ПНП. Особенность данного осложнения – большая вариабельность клинических проявлений и полиморфизм. Так, на фоне развития периферической вегетативной недостаточности, двигательных и чувствительных нарушений происходит дисфункция многих внутренних органов, и особенно сердца.
2. Результаты комплексного обследования, динамического наблюдения и лечения 134 пациентов с ДПНП и АНС, которые кроме базисной терапии по поводу СД получали левокарнитин, энзимотерапию и комбинированный препарат на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты, показали, что эти препараты усиливают метаболический эффект, улучшают микроциркуляцию тканей и процессы нейротрансмиссии в периферическом нейромышечном аппарате вегетативной регуляции внутренних органов, и в частности сердца.
3. Применение препаратов левокарнитина, энзимотерапии и комбинированного препарата на основе инозина, никотинамида, рибофлавина и янтарной кислоты в комплексном лечении пациентов с ДПНП, сочетающейся с АНС, имеет положительный эффект и позволяет улучшить исходы лечения.

Таблица 3. Скорость распространения волны (м/с) и коэффициент ее прироста по больше- и малоберцовым нервам у обследуемых больных до и после лечения по данным электронейромиографии

Исследуемый нерв	Контроль	Группы обследованных больных								
		I (n = 20)		II (n = 20)		III (n = 20)				
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
		M ± m								
МБ-П	44,3 ± 7,2	42,6 ± 5,5	42,0 ± 5,3	1,5 ± 2,8 p > 0,05	42,2 ± 6,4	45,4 ± 6,9	8,13 ± 5,3 p > 0,05	44,8 ± 7,4	44,9 ± 6,9	0,29 ± 1,9 p > 0,05
МБ-Л	44,4 ± 6,5	50,1 ± 6,4	49,6 ± 6,0	0,39 ± 1,6 p > 0,05	43,0 ± 5,4	46,6 ± 5,9	8,1 ± 4,7 p > 0,05	4,9 ± 6,6	44,7 ± 6,9	0,45 ± 1,6 p > 0,05
ББ-П	42,8 ± 7,5	42,1 ± 7,4	42,5 ± 7,6	1,12 ± 2,1 p > 0,05	41,9 ± 6,4	45,9 ± 6,8	9,82 ± 3,4 p < 0,05	42,9 ± 7,8	43,2 ± 7,6	0,03 ± 1,2 p > 0,05
ББ-Л	43,4 ± 7,2	42,9 ± 6,7	42,4 ± 6,9	1,65 ± 1,6 p > 0,05	41,9 ± 5,9	44,9 ± 5,9	7,99 ± 2,9 p < 0,05	43,4 ± 7,6	43,9 ± 7,2	1,44 ± 1,3 p > 0,05
КП	44,1 ± 7,1	42,3 ± 5,5	42,4 ± 5,5	0,3 ± 11,8 p > 0,05	42,3 ± 5,1	45,6 ± 5,7	8,49 ± 3,3 p < 0,05	44,1 ± 7,3	44,1 ± 7,3	0,32 ± 1,8 p > 0,05

Примечание. МБ-П – малоберцовый правый нерв; МБ-Л – малоберцовый левый нерв; ББ-П – большеберцовый правый нерв; ББ-Л – большеберцовый левый нерв; КП – коэффициент прироста.

Таблица 4. Характеристика показателей компьютерного спектрального анализа сердечной деятельности у обследованных больных до и после лечения (M ± m)

Показатели	Группы обследованных больных					
	I (n = 20)		II (n = 20)		III (n = 20)	
	до лечения (n = 20)	после лечения (n = 20)	до лечения (n = 20)	после лечения (n = 18)	до лечения (n = 20)	после лечения (n = 20)
Mo	0,77 ± 0,34	0,74 ± 0,33	0,78 ± 0,33	0,75 ± 0,22	0,77 ± 0,22	0,77 ± 0,25
Amo	68,1 ± 35,1	72,3 ± 29,1	61,4 ± 27,2	68,1 ± 23,4	78,1 ± 25,1	73,4 ± 20,9
RRNIm	0,76 ± 0,22	0,78 ± 0,18	0,77 ± 0,36	0,78 ± 0,35	0,78 ± 0,26	0,79 ± 0,19
RRMax	0,85 ± 0,34	0,88 ± 0,27	0,88 ± 0,26	0,86 ± 0,24	0,86 ± 0,38	0,82 ± 0,84
RRmin	0,7 ± 0,22	0,68 ± 0,21*	0,7 ± 0,21	0,68 ± 0,18	0,7 ± 0,21	0,6 ± 0,3
NN50	9,93 ± 2,34	10,1 ± 5,1*	7,42 ± 3,31	11 ± 2,54	5,54 ± 4,1	5,5 ± 2,9
PNN50	2,94 ± 0,88	54,5 ± 4,2*	2,3 ± 0,95	3,3 ± 2,1*	1,7 ± 0,6	1,21 ± 0,64
VLF%	60 ± 10,1	54,5 ± 8,4*	64,9 ± 5,7	56,2 ± 4,8*	55 ± 9,7	60,1 ± 8,4*
LF	519 ± 121	714 ± 145*	596 ± 202	601 ± 178	400 ± 202	434 ± 222*
LFn	64,9 ± 1,8	61,1 ± 1,5*	70,9 ± 3,5	64,6 ± 3,2	68,5 ± 5,4	61,4 ± 5,4
HF	200 ± 120	480 ± 138*	150 ± 95	187 ± 100*	117 ± 74	123,2 ± 80*
HFn	31,6 ± 2,4	33,9 ± 2,7*	24,4 ± 2,3	29 ± 1,8*	17 ± 17	28,3 ± 5,6*
LF/HF	4,08 ± 0,8	2,93 ± 2,2*	3,75 ± 1,44	2,64 ± 2*	4,14 ± 2,1	3,37 ± 2,1

Примечание: * – статистическая значимость p < 0,05.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова К.В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия. *Русский медицинский журнал*. 2011;13:816-821.
2. Большов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» – левокарнитин у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *Русский медицинский журнал*. 2011;9:588.
3. Головачева В.А., Строков И.А. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. *Русский медицинский журнал*. 2014;16:1193-1198.
4. Горшков И.П., Воынина А.П., Золоедов В.И. Опыт применения цитофлавина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической полиневропатией. *Проблемы эндокринологии*. 2012;2(4):14-15.
5. Дедов И.И., Шестакова М.Б. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):4-9.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112.
7. Еременко А.И., Лысенко О.И., Камнич Л.А. Вобензим в комплексном лечении острых сосудистых оптических нейропатий. *Фундаментальные исследования*, 2006;5:93.10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2.
8. Лукьянчиков В.С. Диабетическая невропатия. *Русский медицинский журнал*. 2015;10:542-549.
9. Мироненко Т.В., Карпушин Д.И. Диабетическая автономная невропатия сердца, современные взгляды на этиопатогенез, клинико-диагностические и лечебные подходы (обзор литературы). *Проблемы экологии, медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2023;1(175):106-114.
10. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение и профилактика. *Русский медицинский журнал*. 2015;8:446-450.
11. Скороходов А.П., Полянская О.В. Мильгамма композитум: спектр применения в современной неврологии. *Русский медицинский журнал*. 2014;10:782.
12. Храмылин В.Н. Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Русский медицинский журнал*. 2012;32:1580-1585.
13. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатий. *Русский медицинский журнал*. 2015;11:674-680.
14. Boulton A, Kempner P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:327-333.
15. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169.
16. Callaghan B, Cheng H, Stables C, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2011;11:521-534.
17. Callaghan B, Little A, Feldman E, Hughes R. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD007543. 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007543.pub2>.
18. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6:80.
19. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015;6(1):15-28.
20. DF [Electronic resource]. URL: <http://www.diabetes-atlas.org/> (access date: 22.02.2020).
21. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>.
22. Said G. Diabetic neuropathy. *Handbook Clin Neurol*. 2013;115:579-589.
23. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *JDiabetesInvestig*. 2017;8(5):646-655. <https://doi.org/10.1111/jdi.12650>.