

Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз

Методические рекомендации

Составители: проф. Верткин А.Л., проф. Ткачева О.Н.,

доц. Торихоева Х.М., врач Подпругина Н.Г.,

врач Работинская Е.Г., врач Новикова И.М, врач Тамкаева М.Х.

1. Распространенность диабетической нейропатии

Данные о распространенности диабетической нейропатии (ДН) вариабельны, что зависит от методологического подхода. Установлено, что частота поражения нервной системы при сахарном диабете (СД) зависит от длительности заболевания, от возраста больных, от степени выраженности нарушения углеводного обмена [5, 9, 23, 24, 39, 143]. Многочисленными исследованиями показано, что при манифестации диабета у 3,5-6,1% больных уже имеются определенные признаки диабетической нейропатии, через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5-14,5% больных, через 10 лет - 20-25%, через 15 лет - у 23-27%, через 25 лет - у 55-65% [5]. При применении методик, позволяющих выявить доклиническую стадию, выявляемая частота поражений функции нервов увеличивается до 70-90%-100% [5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 24, 26, 27, 28, 30, 39, 41, 44, 94].

Более часто при СД поражается вегетативная нервная система [5, 6]. Однако распространенность диабетической автономной нейропатии (ДАН) требует дополнительного изучения, так как большинство исследований были посвящены периферической нейропатии при СД.

2. Классификация ДН.

Существует несколько классификаций диабетической нейропатии. До недавнего времени наиболее широко употребляемой была классификация В.М. Прихожан (1973 г.), построенная по топическому принципу.

Эта классификация является клинической, поэтому она не включает те формы поражения, которые выявляются только при дополнительных методах исследования, а с другой стороны включает помимо стойких, еще и преходящие нарушения функций центральной и периферической нервной системы [37, 38, 39]. Согласно классификации Прихожан В.М. выделяется центральная, периферическая и висцеральная нейропатии.

Дедов И.И. (2000г.) приводит классификацию Thomas P.K., Ward J.D., Greene D.A., согласно которой выделяют сенсомоторную (симметричную, фокальную и полифокальную нейропатии) и автономную нейропатию [23].

Ставшие доступными в настоящее время различные чувствительные методы исследования позволяют выявить нарушения функций нервной системы при отсутствии жалоб и клинических проявлений. В связи с этим современная классификация включает подразделение диабетической нейропатии на субклиническую и клиническую стадии. Она была принята на конференции, посвященной вопросам диагностики диабетической нейропатии, в Сан-Антонио в 1998 г. [24]. Балаболкин М.И. приводит следующую классификацию [4, 5, 6, 8].

Субклиническая стадия нейропатии:

А) Нарушенные электродиагностические тесты: снижение проводимости нервного импульса чувствительных и двигательных периферических нервов; снижение амплитуды нервно-мышечных индуцированных (вызванных) потенциалов.

В) Нарушенные чувствительные тесты: вибрационный, тактильный тест, тепловая и холодная пробы.

С) Нарушенные функциональные тесты автономной нервной системы: нарушение функции синусового узла и нарушение ритма сердечной деятельности, изменение потливости и зрачкового рефлекса.

Клиническая стадия нейропатии:

А) Центральная: энцефалопатия, миелопатия

В) Периферическая диффузная нейропатия

1 Дистальная симметричная сенсорно-двигательная полинейропатия

1а. Первичная нейропатия мелких волокон

1б. Первичная нейропатия крупных нервных стволов (больших волокон)

1в. Смешанная

1г. Проксимальная амиотрофия

С) Диффузная автономная нейропатия

1. Нарушенный зрачковый рефлекс

2. Нарушение потоотделения

3. Автономная нейропатия мочеполовой системы: "нервный мочевой пузырь" - дисфункция мочевого пузыря и половая дисфункция

4. Автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта: атония желудка, атония желчного пузыря, диарея

5. Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы

6. Бессимптомная гипогликемия

Д) Локальная нейропатия

1. Мононейропатия

2. Множественная мононейропатия

3. Плексопатия

4. Радикулопатия

5. Нейропатия черепных (краниальных) нервов

Поражение автономной нервной системы, осуществляющей регуляцию витальных функций и поддержание гомеостаза, приводит к весьма вариабельной клинической картине, которая включает в себя огромное множество отличных друг от друга признаков и симптомов.

Клиническая классификация ДАН (Kempner P., 2002г, в модификации).

Форма ДАН	Проявления
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, отечный синдром, внезапная смерть.
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза ("диабетическая энтеропатия"), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Бессимптомная гипогликемия

Нарушение терморегуляции	
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции На-предсердно-уретического фактора
Диабетическая кахексия	Прогрессирующее истощение

3. Патогенез ДН.

Патогенез ДН является многофакторным и, несмотря на основательный прогресс в исследовании, он до сих пор не изучен полностью.

Проведенные исследования позволили сделать вывод, что основное влияние на развитие диабетической нейропатии оказывают хроническая недостаточность инсулина и гипергликемия. На значение гипергликемии указывает то, что частота нейропатии у больных СД типа 1 и 2 одинакова, хотя патогенез этих форм диабета различен [5]. Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым диабетом [5,6]. Нарушение функции нервной системы происходит параллельно длительности течения диабета и степени выраженности нарушения углеводного обмена. Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует уменьшению частоты этого осложнения. Об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования «Контроль диабета и его поздние осложнения» (DCCT - «The Diabetes Control and complications Trial») [5, 6, 67, 94].

Все теории патогенеза ДН можно разделить на 3 группы: метаболические, сосудистые, аутоиммунные.

Основными **метаболическими гипотезами** являются следующие: гипотеза накопления сорбитола, гипотеза недостаточности миоинозитола, гипотеза неферментативного гликирования белков; гипотеза окислительного стресса.

Большинство исследователей признают гипотезу накопления сорбитола [5, 6, 18, 23, 26, 27, 30, 39, 49, 94, 154]. При гипергликемии вырастает переход глюкозы в сорбитол с 1% до 7-8% [5, 6, 18, 27, 39]. Активность сорбитолового пути регулируется внутриклеточной концентрацией глюкозы и не требует присутствия инсулина. Конечные продукты обмена глюкозы по сорбитоловому пути фруктоза и сорбитол накапливаются внутри клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности. Последняя в свою очередь способствует вхождению жидкости в нерв, что было показано в эксперименте в крупных нервах у больных СД при использовании МРТ. Таким образом, сорбитол и фруктоза, накапливаясь в леммоцитах периферических нервов, вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию [5, 6]. После начала инсулиновой терапии отмечается быстрое снижение содержания глюкозы, сорбитола и фруктозы в периферических нервах [5, 6, 39].

Избыточное накопление сорбитола в периферических нервах сопровождается снижением содержания в них таурина - уникальной аминокислоты, которая выявляется во многих тканях (почки, мозг, глаза и др.), где выполняет функцию осмолита. Таурин является также антиоксидантом и принимает участие в восстановлении нейронов и их регенерации. Снижение содержания таурина при накоплении сорбитола рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание внутриклеточной осмолярности [5, 6, 94, 134].

Помимо этого имеет значение то, что повышение активности ключевого фермента сорбитолового пути альдозоредуктазы приводит к истощению NADPH и ухудшению образования глутатиона, который является одним из важнейших антиоксидантов и снижает количество свободных радикалов,

избыточного образующихся при окислительном стрессе [5, 30, 94]. Кроме того, NADPH является компонентом NO-синтазы, образующейся в эндотелиальных клетках, необходимой для синтеза оксида азота (NO), который является мощным локальным вазодилататором. Недостаточное образование NO ухудшает кровоснабжение нерва [5, 87, 94].

Следствием повышенной активности сорбитолового пути является нарушение обмена миоинозитола [5, 6, 23, 30, 94]. В исследованиях установлено, что повышенный уровень внутриклеточного сорбитола и глюкозы ингибирует поглощение миоинозитола нервной тканью. Миоинозитол - субстрат для синтеза мембранного фосфатидилинозитола - эндогенного регулятора почечной микросомальной Na^+ - K^+ -АТФазы [5, 6, 39]. Длительное снижение внутриклеточного миоинозитола, что наблюдается при СД, ответственно за уменьшение количества фосфоинозитидов в мембране и снижение активности Na^+ - K^+ -АТФазы [5, 23, 94]. Это приводит к задержке натрия, отеку, набуханию миелина, нарушениям контактных соединений аксонов и дегенерации нервного волокна. Лечение инсулином предотвращает снижение миоинозитола в периферическом нерве у животных, и добавление миоинозитола в рацион улучшает скорость проведения возбуждения [5]. Имеются единичные сообщения о том, что добавление в диету миоинозитола повышает амплитуду потенциалов мышц и периферических нервов у больных диабетом, страдающих нейропатией [5].

Повышение содержания глюкозы в тканях приводит к неферментативному гликированию белков нерва, нарушая их функцию. Эти изменения ведут к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, к структурному повреждению нервов [5, 6, 23, 30]. Аминогуанидин, который почти специфически угнетает образование конечных продуктов гликирования, оставляя интактным полиоловый путь обмена глюкозы, восстанавливает проводимость по нервному волокну, улучшает скорость кровотока в нервах, что

сопровождается восстановлением морфологической структуры периферических нервов [5, 6, 8, 66, 94].

Гипергликемия и недостаточность инсулина способствуют развитию метаболического стресса, в результате чего повышается образование свободных радикалов, нарушающее функцию клеточных мембран и приводящее к изменению функции многих тканей, включая и нервную [5, 6, 27, 29, 30, 80, 100, 117]. Наряду с активацией процессов перекисного окисления снижается активность антиоксидантной системы, представленной глутатионом, витаминами E и C, супероксиддисмутазой [5, 94]. Длительная активация перекисного окисления липидов ведет к повреждению внутриклеточного структур и в первую очередь клеточных митохондриальных и нейрональных мембран с последующей гибелью нейронов [5, 85]. Свободно-радикальные соединения (O_2^- и $ONOO^-$) активируют скорость апоптоза, окисление ЛПНП и образование ядерного транскрипционного фактора NF- κ B. Последний с участием нескольких белков (α -фактор некроза опухоли, интерлейкин, молекулы адгезии и др.) опосредует механизмы, способствующие тромботической трансформации сосудистой стенки. О роли сосудистых нарушений в патогенезе ДН будет сказано ниже [7, 79]. Липофильные антиоксиданты, такие как пробукол и α -липоевая кислота, предупреждают и уменьшают повреждение нервов при СД [5, 27, 83, 109, 120, 138]. Значимость липоевой кислоты как антиоксидантного соединения до сих пор недооценивалась. Достаточное количество липоевой кислоты необходимо для нормальной функции цикла витаминов E и C, убихинона Q_{10} , регенерации глутатиона, являющихся важными звеньями системы антиоксидантной защиты организма. Наличие липоевой кислоты необходимо для трансдукции биологического действия инсулина после взаимодействия инсулина со своим рецептором. Она участвует в качестве кофактора в полиферментных комплексах, которые катализируют окислительное декарбоксилирование многих α -кетокислот. Она предупреждает повреждение ДНК свободными радикалами, ингибирует

активацию транскрипционного фактора NF-kb, вызванную окислительным стрессам.

Наряду с этими ведущими метаболическими теориями в патогенезе ДН придается значение и другим нарушениям обмена веществ.

В частности при СД нарушается превращение линоленовой кислоты в γ -линоленовую, которая является предшественницей простаглицлина - важного вазодилататора. Прием γ -линоленовой кислоты сопровождается улучшением нервной проводимости, аксонального транспорта и других электрофизиологических показателей [5, 8, 94].

При СД в периферических нервах наблюдается снижение количества карнитина, необходимого для осуществления транспорта и окисления жирных кислот в митохондриях [5].

У больных СД даже в самое благоприятное время года выявляется снижение содержания витаминов группы В и С в сыворотке крови. Гиповитаминоз ведет к нарушению биохимических процессов в нервной ткани и накоплению свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5, 6].

Курение является предрасполагающим фактором для развития диабетической нейропатии. Доказано, что курение резко увеличивает скорость ПОЛ [5].

Одной из ранних гипотез развития нейропатии была **сосудистая теория**, в соответствии с которой основной причиной нарушений является микроангиопатия сосудов, снабжающих кровью периферические нервы (*vasa nervorum*). Микроангиопатия наряду с метаболическими нарушениями считается важным патогенетическим фактором развития полинейропатии [5, 6, 23, 27, 38, 39, 81, 94].

Многочисленные работы показали, что при СД отмечается утолщение стенки интраневральных сосудов. Выявляемое утолщение базальной мембраны эндоневральных капилляров более выражено, чем в капиллярах кожи и мышц [5]. Исследованиями R.A. Malik и соавт. (1993) установлено,

что эпинеуральные и перинеуральные сосуды достоверно менее изменены, чем эндоневральные сосуды [5]. В эксперименте четко продемонстрировано, что изменения в нервах могут быть скорректированы применением вазодилататоров, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [5, 57, 94, 101]. Кроме того, характерной особенностью сосудов, кровоснабжающих периферические нервы, при диабете является наличие артериовенозных шунтов [5, 27, 142]. Нарушение микроциркуляции является причиной гипоксии нервов, которая участвует в патогенезе диабетической нейропатии [5, 18, 27, 39, 94]. J. Ibrahim и соавт. (1996) с помощью современных методов исследования определили, что у больных с нейропатией насыщение кислородом в сосудах нерва достоверно ниже, чем в контрольной группе, наряду с этим отмечалось достоверное снижение скорости кровотока в сосудах нерва. Эти данные свидетельствуют о важности сосудистых факторов в патогенезе нейропатии [5, 90].

Большое значение придается увеличению коагулирующей активности крови и усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, играющих большую роль в прогрессировании диабетической микроангиопатии [5, 6]. Расстройство микроциркуляции ведет к дисфункции эндотелия и тромбоцитов, что приводит к снижению продукции NO, неблагоприятно влияющему на кровообращение нерва [94].

В последние годы особое внимание в патогенезе нейропатии уделяют **аутоиммунным механизмам** [5, 6, 39, 94]. Подтверждено наличие у больных СД 1 типа органоспецифических, комплементфиксирующих аутоантител к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы. Обнаружены антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток, а также к ганглиозидам, частота выявления которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотензии. Особое значение придают и антителам к инсулину, которые дают перекрестную реакцию к фактору роста нервов. Как показали исследования, фактор роста нервов

относится к белкам - нейротрофинам и селективно индуцирует тирозин гидроксилазу и дофамин β -гидроксилазу, необходимые для нормальной функции волокон симпатических нервов [5, 6].

Следует отметить, что вероятно существуют различия между патогенезом ДН при СД 1 типа и СД 2 типа. В эксперименте были выявлены особенности нейропатии двух разных животных моделей сахарного диабета. Нарушение проведения нервного импульса оказалось более тяжелым в модели СД 1 типа. На основании исследования этих моделей встал вопрос о том, является ли лучшее сохранение нервных функций в модели СД 2 типа связанным с частичным защитным действием инсулина и нейропротективного С-пептида [Sima, 2000, Sima, 2001] [94, 129, 130, 131].

Таким образом, в настоящее время наиболее доказанными в патогенезе ДН являются механизмы, непосредственно связанные с гипергликемией, приводящие к метаболическим нарушениям и метаболическому окислительному стрессу [30].

4. Клинические проявления ДАН.

Клинические проявления ДАН многообразны и определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы.

Поражение сегментарного отдела вегетативной нервной системы проявляется сосудисто-трофическими нарушениями в конечностях и периферической вегетативной недостаточностью [14].

1. Вегетативные нарушения в конечностях.

Вегетативные нарушения в конечностях проявляются болевым синдромом, трофическими и сосудистыми расстройствами [14].

Вегетативные боли отличаются от соматических большей диффузностью и аффективным сопровождением. Не обнаружены несущие болевое чувство проводники в системе n. vagi, поэтому вегетативные боли обозначаются как симпаталгии [14, 27, 28]. При диабетической нейропатии за

счет вовлечения вегетативных волокон появляются гиперпатии – жгучие боли, возникающие при обычных воздействиях на кожу, трофические нарушения, нарушения сосудодвигательных реакций и потоотделения [50]. В результате дефектности симпатической иннервации малых кровеносных сосудов в ногах происходит снижение вазоконстрикторных и превалирование вазодилатирующих влияний, что приводит к открытию артериовенозных шунтов и увеличению кожного кровотока. Этим объясняются такие проявления нейропатической формы диабетической стопы, как теплая на ощупь поверхность стоп, хорошо пальпируемый пульс на стопе, выраженность вен в этой области, «нейропатический» отек. В результате нарушенного кровоснабжения и дисфункции потовых желез возникают сухость и растрескивание кожи, что служит основой для формирования язв стопы. Эти же механизмы принимают участие в формировании артропатии Шарко [5, 6, 17, 39, 44, 94, 142].

2. Периферическая вегетативная недостаточность (ПВН).

ПВН при СД проявляется разнообразными синдромами во всех висцеральных системах организма.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия. Наиболее драматичным проявлением ПВН в кардиоваскулярной системе является ортостатическая гипотензия, приводящая к обморокам при переходе в вертикальное положение или при длительном стоянии. Ортостатическая гипотензия обусловлена поражением эфферентных симпатических вазомоторных проводников [14, 19, 21].

Установлена роль нарушения симпатической иннервации юкстагломерулярного аппарата почек. Это сказывается на регуляции объема циркулирующей крови и долговременном приспособлении больных с вегетативной недостаточностью к ортостатической гипотензии из-за недостаточного выброса ренина во время вставания [14, 19, 39, 94]. Поэтому при ортостатических нагрузках не происходит периферической

вазоконстрикции, что приводит к падению системного АД, а затем, соответственно, к острой гипоксии мозга.

Гипотония часто не сопровождается компенсаторной тахикардией, кроме того, автономная нейропатия характеризуется нарушением систолического выброса крови из левого желудочка [44, 94, 158]. Это тоже играет роль в патогенезе ортостатической гипотензии при автономной нейропатии.

У больных может наблюдаться различная тяжесть клинических проявлений ортостатической гипотензии. В легких случаях вскоре после вставания появляются признаки предобморочного состояния (липотимии) – ощущение дурноты, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, неприятные ощущения в области эпигастрия, отмечается бледность кожных покровов, кратковременная постуральная неустойчивость. Длительность липотимии 3-4 сек. В более тяжелых случаях вслед за липотимией развивается обморок. Его длительность составляет 8-10 секунд. Во время обморока отмечается диффузная мышечная слабость, расширение зрачков, отведение глазных яблок кверху, нитевидный пульс, низкое АД (60-50/40-30 мм. рт. ст. и ниже). При длительности обморока >10 сек. возможно появление судорог, гиперсаливации, упускания мочи, крайне редко может иметь место прикус языка. Возможен летальный исход [14, 20, 113].

Обморочные состояния при ПВН отличаются от других обмороков наличием гипо- и ангидроза и отсутствием вагальной реакции замедления ритма сердца [14, 19]. Интервал времени от момента перехода из горизонтального в вертикальное положение до развития обморока может сокращаться от 1 минуты до нескольких секунд. Этот показатель отражает тяжесть ортостатических нарушений кровообращения [14]. В тяжелых случаях обморок может развиваться в положении сидя. Иногда больной прикован к постели из-за невозможности встать. Потере сознания может предшествовать шейная боль, иррадиирующая в затылок и надплечья. Иногда наблюдаются зрительные расстройства, скотомы. После принятия

горизонтального положения все симптомы полностью проходят в течение нескольких минут, восстановление обычно бывает полным [14].

Иногда ортостатическая гипотензия проявляется головной болью и резким снижением трудоспособности в утренние часы [5, 39].

Симптомы более выражены в утренние часы, после приема пищи, при жаркой погоде, после физической нагрузки, а также при всех других ситуациях, вызывающих нежелательное перераспределение объема крови [19].

Фенотиазины и трициклические антидепрессанты, которые часто применяют у больных СД для уменьшения болевого синдрома, а также другие лекарственные препараты, имеющие вазодилатирующий эффект (например, диуретики) также усиливают ортостатическую гипотонию [5, 6, 27].

Ортостатическая гипотензия считается установленной при падении систолического АД не менее, чем на 30 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение [4, 19, 44, 58]. Однако Американская Академия неврологии (1996г.) предложила считать диагностическим критерием постуральной гипотензии снижение АД на 20 мм рт. ст. [94].

Инсулин утяжеляет ортостатическую гипотензию [5, 94]. Porcellati и соавт. (1996) установили, что инсулин может вызывать симптоматическое (в течение 1-3 ч. после приема пищи) снижение АД у больных диабетом, что связано с наличием у них автономной нейропатии. При этом гипотензивный эффект инсулина имел место у больных диабетом с автономной нейропатией как с наличием ортостатической гипотонии, так и при ее отсутствии [5].

Синдром ортостатической гипотензии, как и другие клинические проявления ДАН, встречаются при многих других заболеваниях, протекающих с развитием вторичной ПВН, и требуют исключения всей этой многочисленной патологии. Так, вторично ПВН наблюдается при алкоголизме, ХПН, амилоидозе, порфирии, карциноме бронхов, лепре [19],

миастении, склеродермии, синдроме Гийена-Барре, надпочечниковой недостаточности, токсических поражениях (винкристин, мышьяк, свинец), лекарственных интоксикация (α и β - адреноблокаторы, антихолинергические препараты, дофасодержащие препараты и др.), опухоли спинного мозга, рассеянный склероз, паранеопластические синдромы, СПИД, сифилис и др. [14].

Кроме ортостатической гипотензии при ДАН развивается такой феномен, как артериальная гипертензия в положении лежа [14, 19]. Как правило, в этих случаях при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются подъемы АД до высоких цифр (180-220/100-120 мм рт. ст.) [14]. Эти сдвиги АД обусловлены так называемой постденервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов к медиаторам вегетативной нервной системы, которая формируется при хронических денервационных процессах (закон постденервационной гиперчувствительности Canon) [14]. Механизм постденервационной гиперчувствительности до конца неясен. Ее можно рассматривать как результат адаптации чувствительности вегетативных эффекторов в условиях повреждения иннервирующих их постганглионарных волокон [50]. Учет возможности появления артериальной гипертензии у больных, страдающих ортостатической гипотензией, является важным при назначении препаратов, повышающих АД [14].

Многие исследования показали наличие очевидной связи между автономной нейропатией и гипертензией, что вероятно обусловлено значительной ролью в патогенезе гипертензии повышенной активности симпатического отдела нервной системы. Данные суточного мониторирования АД подтвердили наличие артериальной гипертензии у значительной части больных с автономной нейропатией, а степень тяжести последней коррелирует с уровнем повышения систолического и диастолического АД [94]. Для ДАН характерно лабильное течение артериальной гипертензии с большим размахом колебаний АД в течение суток и снижением

коэффициента средних значений АД день/ночь [8, 94, 104]. У больных с диабетом и ДАН наблюдается инверсия физиологического ритма АД, когда его ночные значения превышают дневные [44, 99].

Часто первым ранним признаком ДАН является тахикардия покоя. Частота сердечных сокращений может не изменяться в ответ на нагрузки и не реагировать на введение атропина. Это нашло отражение в распространенном термине «фиксированный пульс» [14, 19, 132]. Развитие тахикардии покоя связывают с поражением в первую очередь блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [5, 6, 14, 18, 19, 27, 39, 94]. Увеличение в некоторых случаях ЧСС до 130 рассматривается как следствие ранних стадий изолированного парасимпатического поражения [19].

По мере прогрессирования автономной нейропатии угнетается активность и симпатического отдела, что сопровождается уменьшением или исчезновением тахикардии, она в этом случае отсутствует и в ответ на стрессовые ситуации и не изменяется в процессе тестов по оценке функционального состояния сердца. Результаты, которые были получены на больных, находящихся в подобном состоянии, совпадают с данными наблюдений, проводившихся на бесспорно денервированном - трансплантированном сердце [5, 6, 18, 23, 39, 44, 94].

Поражение афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия / инфаркт миокарда могут протекать без боли [107]. У больных СД каждый третий инфаркт миокарда протекает без боли [14, 18, 19, 94]. В недиабетической популяции частота атипичных инфарктов составляет лишь 6-15% (Nesto, 1986) [94, 106]. Именно безболевым инфаркт миокарда является одной из причин внезапной смерти при СД. Безболевым инфаркт исключает быструю диагностику, что приводит к повышенной смертности. По данным П. Кемплер, при холтеровском мониторинговании ЭКГ безболевым ишемия выявлена у 64,7% диабетиков, страдающих нейропатией, в то время, как у диабетиков, не имеющих

нейропатии, она была диагностирована лишь в 4,1% случаев [19, 94]. Потеря болевой чувствительности означает отсутствие лимитирующего фактора при нагрузке, и соответственно, повышает риск развития инфаркта миокарда [94].

Аритмии также являются одним из признаков кардиоваскулярной формы ДАН. В соответствии с данными, полученными в экспериментах на животных, симпатическая активность приводит к дестабилизации сердечного ритма, в то время как повышение активности вагуса оказывает защитное действие при развитии потенциально фатальной желудочковой аритмии [94].

Одно из самых значительных связующих звеньев между ДАН и внезапной коронарной смертью было выявлено после того, как удалось продемонстрировать существование нейропатического удлинения интервала QT, в основе которого нарушение вегетативной иннервации [Kahn, 1987] [92, 94]. Основная угроза удлинения интервала QT состоит в повышении частоты возникновения вентрикулярной аритмии [5, 44, 93, 94, 121, 139, 144, 145].

В последние годы измерение длины интервала QT все чаще замещается оценкой дисперсии интервала QT. Дисперсией интервала QT считается разница между самым длинным и самым коротким интервалами QT, измеряемыми при проведении 12-канальной ЭКГ. Несколько исследований продемонстрировали возрастание значения дисперсии интервала QT при кардиоваскулярной автономной нейропатии [94, 123, 124, 127].

Дисфункция левого желудочка даже при отсутствии симптомов кардиологической патологии была выявлена почти у 60% больных СД с автономной нейропатией и менее, чем у 10% больных, не имеющих данного диагноза [Zola, 1986]. [94, 158]. Степень дисфункции левого желудочка бесспорно коррелирует с тяжестью автономной нейропатии [94]. Сначала развивается диастолическая дисфункция, а затем систолическая. ВНС контролирует частоту сердцебиения, сокращение и релаксацию миокарда, а также сопротивление периферических сосудов. Все эти разнообразные механизмы и могут приводить к левожелудочковой дисфункции при кардиоваскулярной ДАН [91, 94, 103, 126, 147, 158].

У больных с ДАН хорошо известны так называемые «кардиореспираторные аресты» - это кратковременные эпизоды остановки дыхания и сердечной деятельности. Считается, что они могут быть причиной внезапной необъяснимой смерти при ДАН. Они обычно возникают во время наркоза и при тяжелых пневмониях [14, 19, 21, 94]. Патогенез этого расстройства неизвестен. Предполагается, что вследствие автономной нейропатии снижается чувствительность к гипоксии, т.к. нарушается проведение нервных импульсов от каротидного тела и хеморецепторов дуги аорты в результате поражения блуждающего и языкоглоточного нервов, а при наличии симпатической автономной нейропатии угнетение дыхательного центра может привести к повреждению рефлексов, осуществляющих выполнение дыхательных функций. В дополнение к утере активируемых гипоксией рефлексов в результате поражения афферентных путей или дыхательного центра, автономная нейропатия сама по себе способна усилить гипоксию. Данный эффект основывается на том, что гладкая мускулатура дыхательных путей частично иннервируется холинэргическими волокнами, и тонус гладких мышц бронхов снижается у диабетиков с автономной нейропатией [94].

Другим клиническим феноменом у больных с ПВН являются эпизоды апноэ во сне, которые иногда могут принимать драматический характер, реже описываются непроизвольные приступы удушья (стридор, «кластерное» дыхание).

Указанные вентиляционные расстройства становятся опасными при нарушении кардиоваскулярных рефлексов, и предполагают, что они могут быть причиной внезапной необъяснимой смерти при СД [14, 19, 44, 68, 76, 94].

Наиболее тяжелым проявлением ДАН является внезапная смерть. Потенциальными причинами и механизмами внезапной смерти могут быть нарушения сердечного ритма, безболевого инфаркт миокарда, апноэ во сне, кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, тяжелая

ортостатическая гипотензия и бессимптомная гипогликемия [14, 19, 26, 27, 28, 94].

Гастроинтестинальные проявления ДАН очень разнообразны и встречаются довольно часто. Нейропатические поражения могут возникать по всей длине желудочно-кишечного тракта и вызывать различные клинические проявления в зависимости от локализации очага поражения. Вследствие поражения вагуса нарушается моторика пищевода (дисфагия), желудка (гастропарез), кишечника (диарея или запоры), желчного пузыря (замедление опорожнения желчного пузыря). Клинические проявления гастропареза часто являются слабовыраженными, однако в международной литературе описан целый ряд случаев, характерной чертой которых являлась практически полная потеря способности желудка к опорожнению. Часто больных беспокоит тошнота, и ощущение переполнения желудка после приема пищи, более тяжелые проявления (повторяющаяся рвота, потеря веса) возникают редко. [5, 6, 9, 10, 14, 19, 20, 27, 44, 63, 71, 95].

При диабетической энтеропатии в типичных случаях стул у больного возникает не менее 15 - 20 раз в день. Характерной чертой является ночная диарея. Диабетическая энтеропатия имеет колеблющееся течение. Мучительные симптомы могут сменяться периодами покоя без видимых причин подобных изменений. Диарея приводит к потере веса. Нарушается также кишечная абсорбция [5, 6, 10, 14, 19, 27, 44, 94]. Наряду с признанием того, что автономная нейропатия является наиболее очевидным этиологическим фактором диабетической диареи, некоторые авторы считают, что диарея развивается в результате избыточного разрастания бактериальной флоры кишечника (Virally - Monot et al, 1998) [5, 94, 141]. Иногда для получения хорошего клинического эффекта достаточно назначения доксициклина, что является демонстрацией этиологического значения патологической флоры кишечника [8, 94]. Диабетическая диарея может чередоваться с запорами [6, 14, 19, 20, 27, 39, 44, 94]. Нарушения моторики могут затрагивать и желчный пузырь путем поражения его

вагальной иннервации. Наличие гипотоничного желчного пузыря является характерным признаком, выявляемым при ультразвуковом исследовании. Застой желчи повышает риск развития холециститов и образования желчных камней [5, 6, 23, 39, 94].

Автономная нейропатия мочеполовой системы проявляется задержкой мочи у обоих полов и половой дисфункцией у мужчин. Подобные нарушения обычно сопровождаются другими нейропатическими осложнениями и возникают при длительно развивающемся и недостаточно контролируемом СД. Поражение афферентных волокон проявляется снижением чувствительности мочевого пузыря. Заинтересованность парасимпатической иннервации приводит к снижению тонуса и слабости детрузора. Нарушение симпатических путей вызывает сфинктерные расстройства. Это изменения проявляются у больного клинической картиной атонии мочевого пузыря: натуживанием при мочеиспускании, большими перерывами между актами мочеиспускания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря. Может развиваться острая задержка мочи, часто сопровождающаяся восходящей инфекцией мочевых путей. Неполное опорожнение мочевого пузыря приводит к увеличению остаточного количества мочи, расширению мочеточников и гидронефрозу [5, 6, 19, 20, 27, 39, 94].

У мужчин проявлениями ДАН в мочеполовой сфере являются эректильная дисфункция и ретроградная эякуляция, когда при семяизвержении сперма попадает в мочевой пузырь, что приводит к бесплодию. Нарушение парасимпатического компонента автономной нервной системы влияет на недостаточность эрекции, тогда как нарушение симпатического компонента приводит к недостаточности эякуляции и ретроградной эякуляции [5, 6, 8, 27, 39]. При диабете эректильная дисфункция (ЭД) возникает раньше (у молодых и среднего возраста мужчин), чем среди недиабетической популяции. У мужчин, страдающих СД, ЭД развивается в течение 10 лет с момента постановки диагноза диабета

[94]. Частота импотенции у мужчин, страдающих СД, достигает 50% [5, 6, 14, 19, 94]. В исследовании D.A. Cavan (1987) у 20% больных СД с импотенцией была выявлена автономная нейропатия, а в группе больных без импотенции признаков ДАН не выявлено [5]. Наряду с поражением автономной регуляции пениса, в развитии данной патологии немалая роль принадлежит и сосудистому фактору, диабетической ангиопатии [5, 6]. Актуальной является проблема разграничения психогенной импотенции от импотенции при ПВН. При этом важно обращать внимание на особенности дебюта импотенции (психогенные формы возникают внезапно, органические - постепенно) и наличие эрекции во время ночного сна. Сохранность последних подтверждает психогенную природу расстройства [6, 14, 69]. При ДАН содержание в крови гонадотропинов и тестостерона остается нормальным [27].

Нарушение функции потовых желез (судомоторная дисфункция).

Одним из характерных проявлений ПВН является гипо - или ангидроз. Сниженное потоотделение на конечностях и туловище при ПВН - это результат поражения эфферентных судомоторных симпатических аппаратов (боковые рога спинного мозга, вегетативные ганглии симпатической цепочки, пре-и постганглионарные симпатические волокна). Локализация нарушений зависит от топике поражения симпатических потоотделительных нервов и вегетативных узлов [14, 19]. У диабетиков пониженное симметричное потоотделение чаще наблюдается в области нижних конечностей. Диабетические ангидрозы нижних конечностей могут сочетаться с компенсаторным гипергидрозом верхних конечностей, верхней половины туловища и головы. Своеобразным феноменом, описанным у диабетиков, является профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи (главным образом, сыра и шоколада) [8, 44, 94].

Нарушение функции зрачка. Нарушения автономной иннервации мышц зрачка приводят к следующим наиболее общим признакам: замедление адаптации к темноте, уменьшение диаметра зрачка, снижение

или исчезновение спонтанных осцилляции зрачка (гиппус). Поражение симпатических путей приводит к дисфункции дилатора зрачка, а вовлечение парасимпатических волокон - к дисфункции сфинктера зрачка [14, 19, 23, 44, 94].

Бессимптомная гипогликемия и отсутствие адренергических симптомов, характерных для гипогликемии, также объясняются нарушением автономной нервной системы. В таких случаях у больных сразу же развивается гипогликемическая кома - без соответствующих предвестников. Это связано с нарушением секреции катехоламинов, в первую очередь адреналина, вследствие автономной нейропатии и нарушением реакции на выброс адреналина в ответ на гипогликемию, т.е. отсутствием симпатoadреналового ответа на гипогликемию [5, 6, 23, 27, 44, 65, 94].

4. Диагностика ДАН.

Для проведения начальной диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии наиболее широкое распространение получил метод 5 стандартных тестов по Ewing. Этот метод удовлетворяет как клиническим, так и научным требованиям.

1. Изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 в одну минуту).

Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезает по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца ($N > 15$).

2. Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается - дыхание в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм.рт.ст. в течение 10-15 с.) в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен выпадает. Отношение величины максимального

RR интервала в первые 20 с. после пробы к минимальному интервалу R-R во время пробы менее 1,20 свидетельствует о КАН.

3. Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Падение САД на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о КАН с нарушением симпатической иннервации ($N < 10$ мм рт. ст.).

4. Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15 удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30 удару. Отношение 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием КАН ($N > 1,04$).

5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем ДАД. Повышение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о КАН с недостаточной симпатической иннервацией ($N > 16$ мм рт. ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического вегетативного поражения. Они могут быть выполнены в любой клинической ситуации, для чего необходимы сфигмоманометр, динамометр и электрокардиограф. Они предложены как стандарт для диагностики диабетической нейропатии на конференции в Сан-Антонио (1998) [8, 19, 23, 32, 43, 146].

Менее пригодны эти тесты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, т.к. в этом случае не работают "АД-тесты". При артериальной гипертензии получают "хорошие результаты", особенно при проведении пробы с физической нагрузкой (повышение АД вместо снижения). При сердечной недостаточности, стенозе устья аорты возможно падение АД, обусловленное поражением сегментарных отделов ВНС [32].

Кардиоваскулярные тесты также менее надежны у пожилых больных, при наличии ХОБЛ и при регулярном приеме лекарственных препаратов.

Результаты тестов бесспорно зависят от возраста больных, т.к. с возрастом вариабельность ЧСС снижается. Из всех пяти стандартных тестов, диагностическая чувствительность оценки респираторной аритмии является самой высокой (94).

Существуют и другие тесты, используемые для тестирования кардиоваскулярных рефлексов. Большинство из них не нашло широкого применения в силу отсутствия у них преимуществ по сравнению со стандартными тестами по Ewing, кроме того, они являются технически более сложными, в ряде случаев инвазивными, малоинформативными и трудными для интерпретации, менее стандартизированными. В литературе упоминаются тесты, основанные на регистрации плетизмограммы кисти или предплечья. Указанные пробы с использованием плетизмографии не имеют четких количественных границ нормы и патологии, в связи, с чем их применение в широкой практике ограничено. Однако результаты, полученные в группе обследованных больных, можно сопоставлять с данными группы контроля [14].

Для оценки состояния симпатического эфферентного пути предложены также различные фармакологические пробы. К ним относятся:

- проба с адреналином: внутривенное введение малых доз адреналина вызывает у здорового человека большое число кардиоваскулярных эффектов, включая повышение системного АД. У некоторых больных с вегетативным поражением происходит преувеличенный ответ АД вследствие так называемой постденервационной гиперчувствительности, возникающей при деструкции пресинаптических нервных окончаний. Наоборот, полная денервация приводит при этой пробе к снижению по сравнению с нормой ответу АД;
- проба с анаприлином: отсутствие замедления сердечных сокращений при внутривенном введении анаприлина (не более 0,2 мг/кг)

свидетельствует о поражении симпатических нервов, идущих к сердцу;

- тест с атропином: полная сердечная парасимпатическая блокада наступает при введении атропина в дозе 0,025-0,04 мг/кг, соответственно от 1,8 до 3 мг атропина сульфата. Эффект достигается в течение 5 мин, длится 30 минут. Наблюдается выраженная тахикардия. У больных с поражением кардиальных ветвей вагуса увеличения ЧСС не происходит [14].

ДАН ассоциируется со снижением вариабельности частоты сердечных сокращений [23, 94]. Для выявления уменьшенного диапазона колебаний ЧСС у больных с парасимпатической недостаточностью может быть применен 24-часовой электрокардиографический мониторинг. Постоянная длина RR-интервала позволяет говорить о наличии автономной нейропатии; в то время как подобный диагноз может быть исключен с большой долей вероятности при наличии видимой респираторной аритмии.

Учитывая большую популярность и разнообразие методов анализа вариабельности сердечного ритма в 1996 г. на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии были выработаны единые стандарты для анализа ВРС. Применяются следующие методы оценки вариабельности сердечного ритма [32, 59, 112]:

1. методы временного анализа;
2. частотный анализ;
3. нелинейные методы анализа;
4. математический анализ.

Измерение скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT также используется в диагностике кардиоваскулярной ДАН. Известно, что на длину интервала QT оказывает влияние тонус ВНС и электрическая нестабильность миокарда. При оценке интервала QT необходимо учитывать ЧСС, в связи с чем анализируется скорректированный интервал QT (QT_к).

Согласно результатам последнего мета-анализа, удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфическим маркером кардиоваскулярной ДАН [144]. Измерение интервала QT и дисперсии интервала QT является недостаточным для постановки диагноза кардиоваскулярной ДАН, но, тем не менее, является ценным вспомогательным показателем.

В диагностике ПВН используют методы, позволяющие выявить изменения чувствительности артериальных барорефлексов. Артериальные барорефлексы поддерживают стабильность АД. Стимуляция барорецепторов активирует два основных эффекторных механизма. Активация парасимпатических волокон сердца снижает ЧСС и объем сердечного выброса, в то время как ингибирование симпатической активности снижает сопротивление периферических сосудов. Таким образом, уровень тонуса вагуса пропорционален чувствительности барорецепторов. Вагус оказывает кардиопротективное воздействие, он поддерживает электрическую стабильность миокарда. Снижение активности барорецепторов является фактором риска развития кардиоваскулярных патологий, в частности, смертность после перенесенного инфаркта миокарда обратно зависит от чувствительности барорефлекса. Так как расчет последнего технически является достаточно несложным, этот показатель считается клинически значимым. Существуют несколько методов для выявления чувствительности сердечно-вагусного барорефлекса (оксфордский метод, метод спонтанных колебаний кровяного давления, метод шейной камеры, спектральный анализ) [94].

Поражение симпатического отдела ВНС выявляется при радионуклеидном сканировании адренергических нейронов миокарда. Для сканирования используется аналог гуанетидина – метайодбензилгуанетидин (MIBG), который участвует в поглощении норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах. Снижение уровня поглощения или патологическое распределения поглощаемого MIBG является ранним

признаком поражения адренергической иннервации миокарда. MIBG скintiграфия также может использоваться для мониторинга эффективности проводимой терапии. Дороговизна MIBG скintiграфии ограничивает ее применение, главным образом, научными целями [94].

Методы, используемые для исследования вегетативных функций в желудочно-кишечной системе, основаны на изучении моторики всего желудочно-кишечного тракта, находящегося под контролем парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Контрастные и эндоскопические методы исследования желудка и кишечника, электрогастрография, ультрасонография позволяют обнаружить нарушения моторной функции в виде замедления перистальтики и эвакуации, что может быть обусловлено поражением вагуса. К методам определения состояния парасимпатического эфферентного пути относятся и методы исследования экскреторной функции: определение кислотности желудочного сока, гастрохромоскопия [14]. Положительные результаты могут интерпретироваться как вегетативная патология только при исключении всех других явных причин желудочно-кишечных расстройств (инфекция, воспаление, опухоль, спаечный процесс и т.д.).

Простых, надежных, информативных тестов для диагностики вегетативной недостаточности в желудочно-кишечной системе в настоящее время не существует [14, 19, 94].

Также не разработаны эффективные методы диагностики ПВН в урогенитальной системе, и поэтому сегодня используются достаточно сложные исследования: цистоскопия, цистометрия, ультразвуковая сонография, внутривенная пиелография, мониторинг эрекции во время ночного сна, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов с поверхности половых органов для оценки функции симпатических нервов [14, 19, 94]. Выявление спермы в моче после полового акта подтверждает наличие ретроградной эякуляции.

К методам, позволяющие выявить судомоторную дисфункцию, относятся красящие пробы. Страдание эфферентной части рефлекторной симпатической дуги определяется по отсутствию потливости на определенном участке тела [14, 19, 94].

В целях диагностики зрачковых нарушений используются фармакологические пробы, инфракрасная телевизионная пупиллометрия, поляроидное фотографирование зрачка, определение времени зрачкового цикла при помощи щелевой лампы.

Последнее исследование заключается в следующем. При помощи щелевой лампы узкая полоса света подается через край зрачка. В ответ наблюдаются ритмические сокращения и сужение зрачка. Время одного такого цикла (сужение – расширение) у здоровых людей составляет 946 ± 120 мс. Увеличение времени зрачкового цикла говорит о парасимпатической недостаточности. Поляроидное фотографирование зрачка с электронной вспышкой – метод, позволяющий определить размеры зрачка в темноте. Определение размеров адаптированного к темноте зрачка по отношению к внешнему диаметру радужки дает возможность оценить состояние симпатической иннервации. Недостаточное расширение зрачка свидетельствует о симпатической недостаточности. Метод чувствителен к минимальным изменениям симпатической функции. Инфракрасная телевизионная пупиллометрия – количественный метод, позволяющий определить точные размеры зрачка в покое, при реакции на свет и в темноте, что дает обширную информацию для оценки вегетативной иннервации зрачка [14, 19, 94].

Таким образом, ДАН имеет множество клинических проявлений, при этом методы диагностики вегетативных нарушений различаются по своей специфичности и чувствительности, и диагноз ДАН – это всегда диагноз исключения.

5. Лечение ДАН.

Комплексное лечение ДАН включает следующие основные направления:

1. поддержание компенсированного состояния углеводного обмена;
2. симптоматическая терапия;
3. патогенетическая терапия.

Основным условием достижения успеха в лечении и профилактике ДАН является достижение стойкой компенсации углеводного обмена [8, 23, 27, 94]. Однако при долгосрочных проявлениях ДАН обратное развитие ее симптомов даже при компенсированном состоянии углеводного обмена является весьма проблематичным. Ziegler и соавт. приводит убедительные доказательства того, что период нормогликемии в течение 2–4 лет может оказаться слишком коротким для благотворного влияния на ДН [8]. В исследовании DCCT было показано, что качество гликемического контроля более эффективно как профилактическое, чем лечебное средство [8, 67]. В связи с этим большое значение приобретают патогенетические подходы к лечению ДАН.

Терапевтическая стратегия лечения ДАН в клинической практике включает также и симптоматическую терапию. При выраженной тахикардии покоя применяют низкие дозы кардиоселективных β -адреноблокаторов [8, 94], дилтиазема или верапамила [94].

При клинической манифестации ортостатической гипотензии рекомендуется плавание, контрастный душ, препараты, способные повысить эндогенную активность симпатической нервной системы и вызвать вазоконстрикцию (α -адреномиметики – мидодрин (гутрон), метилфенидат), их применение связано с риском появления артериальной гипертензии и других осложнений, их можно комбинировать с дигидроэрготамином, показан эфедрин, β -адреноблокатор пиндолол (вискен), обзидан (с целью предупреждения периферической вазодилатации), таким же свойством обладает церукал и индометацин, показана богатая солью диета, препараты, задерживающие соль (синтетические фторсодержащие кортикостероиды),

кофеин; используют эластичные чулки (колготки), тугое бинтование нижних конечностей, тазового пояса и живота, специальные надувные костюмы; необходимо рекомендовать полноценное 4-разовое питание, спать с чуть приподнятой головой (на 5–20°), что способствует снижению гипертензии в положении лежа, а также ночного диуреза. Следует предупреждать больных о ситуациях, неблагоприятного сказывающихся на АД и способствующих его снижению: употребление алкоголя, курение, длительное лежание, употребление большого объема пищи, гипервентиляция, сауна, пребывание в жарких условиях [14, 19, 23, 94].

При недостаточности моторной функции ЖКТ рекомендуется употребление легкоусвояемой пищи небольшими порциями. Бывают эффективными и обычные слабительные средства. Показаны препараты, обладающие холиномиметическим свойством (типа ацеклидина) [14]. Хорошие результаты получены при использовании домперидона (мотилиума), церукала (метоклопрамида) [8, 19, 23, 128]. Недавно был рекомендован антагонист мотилина – эритромицин и его производные [8]. В перечень препаратов, рекомендованных для лечения диабетической диареи, входит широкий спектр антибиотиков, отмечен отчетливый эффект от доксицилина [8, 23, 94], смекты, лоперамида [8, 23].

Лечение нарушения мочеиспускания при ДАН – чрезвычайно трудная задача. Для повышения сократимости детрузора используют холинергический препарат ацеклидин (бетаникоп) [14]; курсами в стационаре могут применяться антихолинэстеразные препараты (прозерин, убретид) [8]. Присоединение уроинфекции требует незамедлительного проведения антибиотикотерапии. Рекомендуется механическая компрессия передней брюшной стенки, электростимуляция мышц тазового дна, строгий режим мочеиспусканий, мануальные приемы для полного опорожнения мочевого пузыря и его катетеризация. В случае неэффективности консервативного лечения показана резекция шейки мочевого пузыря [8, 14, 19].

Основное же значение в терапии ДАН отводится все же средствам патогенетической направленности. Патогенетическая терапия включает антиоксиданты и метаболические средства (витамины, микроэлементы, ингибиторы альдозоредукторы, миоинозитол, ганглиозиды) [8, 27, 51, 60 94, 120, 152]. Среди них в настоящее время наиболее эффективными являются препараты α -липоевой кислоты и витамины группы В.

Учитывая роль оксидативного стресса в патогенезе ДН, антиоксидантная терапия является наиболее перспективным направлением в лечении ДАН [138]. Большой интерес вызывает новая группа препаратов метаболического действия с направленной антиоксидантной активностью на основе тиоктовой кислоты (α -липоевой кислоты): тиоктацид ("Аста Медика", Германия), тиогамма ("Верваг Фарма", Германия), эспа-липон ("Эспарма", Германия), берлитион ("Берлин-Хеми", Германия) и др.

В 1999 г. Диабетическим обществом врачей Германии было признано, что α -липоевая кислота является единственным средством с доказанной эффективностью в лечении диабетической нейропатии.

α -липоевая (тиоктовая) кислота ("витамин N"), открытая и изученная в 1948-1952гг., является неотъемлемой частью клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем. До настоящего времени остается не установленным окончательно, покрываются ли потребности человеческого организма в α -липоевой кислоте за счет пищи, за счет продуцирования микроорганизма кишечника или она синтезируется эндогенно [30].

Клиническое использование α -липоевой кислоты основано на множестве биохимических и физиологических эффектов этого вещества.

Основные механизмы действия α -липоевой кислоты могут быть сведены к следующим [30]:

1. Влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов: участие в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот

(пирувата и α -кетоглутарата) с активацией цикла Кребса; усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконеогенеза и кетогенеза; торможение образования холестерина.

2. Цитопротективное действие: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С, Е и глутатионовую); стабилизация митохондриальных мембран.
3. Влияние на реактивность организма: стимуляция ретикулоэндотелиальной системы; иммуностропное действие (снижение Ил1 и фактора некроза опухоли); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием).
4. Нейротропные эффекты: стимуляция роста аксонов; положительное влияние на аксональный транспорт; уменьшение вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация аномального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете.
5. Гепатопротективное действие: накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени.
6. Дезинтоксикационное действие (ФОС, свинец, мышьяк, ртуть, сулема, цианиды, фенотиазиды и др.)

α -липоевая кислота усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтетазы, а таким образом, предупреждает ишемическое повреждение нервной ткани [41, 46, 94]. α -липоевая кислота ускоряет процесс проведения импульса по нерву и нормализует уровни глутатиона (Nagamatsu et al., 1996; Androne et al., 2000) [46, 55, 94, 105]. Известно, что при оксидативном стрессе происходит активация фактора транскрипции NF- κ B, который стимулирует выработку эндотеллина-1 и тканевого эндотелиального фактора (важные составляющие патогенеза диабетической

нейропатии) (Hofmann et al., 1996; Bierhaus et al., 1997) [61, 86, 94]. α -липоевая кислота предотвращает обусловленную свободными радикалами активацию транскрипционного фактора NF- κ B (Kunt et al., 1999) [94, 97]. Тем самым, α -липоевая кислота играет важную роль в предотвращении развития диабетической нейропатии, посредством своего защитного влияния на эндотелиальную дисфункцию [46, 94]. Также α -липоевая кислота вносит свой вклад в предотвращение повреждения нервов при оксидативном стрессе [84, 105, 133], увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии (Low et al., 1997) [27, 94, 100], повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы [94].

Было показано, что назначение α -липоевой кислоты больным с диабетом 2 типа увеличивает уровень инсулинзависимой утилизации глюкозы, и таким образом, снижает периферическую резистентность к инсулину (Jacob et al., 1995) [27, 36, 41, 89, 94]. Другие авторы также подтвердили инсулин-потенцирующее действие α -липоевой кислоты (Estrada et al., 1996) [74, 75]. Недавно было обнаружено, что α -липоевая кислота обладает способностью ингибировать глюконеогенез в печени (Anderwald et al., 2001) [94]. В соответствии с этими и другими наблюдениями, у значительного большинства больных α -липоевая кислота снижает уровень требуемой дозы инсулина и оральных гипогликемических препаратов [45, 48, 94].

В 90-х годах эффекты α -липоевой кислоты при периферической и кардиоваскулярной автономной нейропатии были изучены в ходе рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований, посвященных эффективности и безопасности препарата [94].

Эффективность α -липоевой кислоты при периферической нейропатии впервые была оценена в ходе исследования ALADIN (α -липоевая Кислота при Диабетической Нейропатии) (Ziegler et al., 1995) [94, 151]. Это

трехнедельное исследование было проведено на 328 больных диабетом 2 типа с полинейропатией. α -липоевая кислота назначалась в форме внутривенных инфузий в трех разных дозовых уровнях (100мг, 600мг или 1200мг). Участники исследования были рандомизированы либо по этим трем группам, либо в группу плацебо-контроля. Интенсивность и частота возникновения боли и других вариантов сенсорных нарушений оценивались с помощью анкет, заполнявшихся в начале исследования и в ходе наблюдения. Порог вибрационной чувствительности определялся с помощью камертона, кроме этого оценивалась тепловая чувствительность. Эффективность дозы α -липоевой кислоты в 100 мг была на уровне группы плацебо-контроля, в то время как эффект больших доз был значительно более мощным по всем параметрам. Дозы α -липоевой кислоты в 600 и 1200 мг приводили к ослаблению сенсорных нарушений любого происхождения, а также боли. При обеих этих дозах было отмечено значительное улучшение тепловой чувствительности и нормализация порога вибрационной чувствительности. Доля больных, у которых был зарегистрирован ответ на применение α -липоевой кислоты, была максимальной (82,5%) в группе, получавшей ежедневно дозу в 600 мг [94].

Важным является тот факт, что эффективность дозы в 1200 мг ежедневно не превосходила таковую дозы в 600 мг; однако, при первом дозовом режиме в значительной степени повышенной оказалась частота гастроинтестинальных побочных эффектов. Доза в 600 мг оказалась эффективной и хорошо переносилась, а вызываемые ею побочные эффекты по частоте не превышали уровень группы плацебо-контроля. Таким образом, в ходе исследования ALLADIN удалось подтвердить эффективность краткосрочного парентерального применения α -липоевой кислоты при диабетической периферической нейропатии [94].

Исследование ALADIN II было проведено с целью оценки влияния длительного (2 года) орального применения липоевой кислоты на симптомы и электрофизиологические параметры периферической нейропатии при

диабете 1 и 2 типа (Relianovic et al., 1999) [94]. Участники были рандомизированы в группы, получавшие α -липоевую кислоту в дозах 600 мг или 1200 мг, или в группу плацебо-контроля. Анализ результатов продемонстрировал большой разброс значений в данных разных центров, вовлеченных в исследование. Для проведения анализа результатов были приглашены независимые исследователи, которые отобрали данные лишь 65 больных. В обеих группах, получавших активную терапию, электрофизиологические параметры значительно улучшились по сравнению с данными группы, получавшей плацебо [94, 118].

ALADIN III - плацебо-контролируемое исследование, проводившееся с участием 509 больных диабетом 2 типа с периферической полинейропатией. На основании опыта, приобретенного в ходе двух предыдущих испытаний, за первыми тремя неделями лечения дозами в 600 мг внутривенно следовало назначение дозы в 1800 мг перорально на 6 месяцев. Подобная терапия привела к значимому улучшению объективных симптомов нейропатии по сравнению с плацебо; но она не оказала никакого заметного влияния на субъективные симптомы. Тому были найдены 2 причины: описания клинических проявлений часто проводилось людьми без высшего образования, что привело к значительным расхождениям в данных разных центров и значительным улучшениям, зарегистрированным в плацебо-группе. Доля больных, давших положительный ответ в группе плацебо-контроля в исследовании ALADIN III, превышала таковую в исследовании ALADIN. Авторы данного мультицентрового исследования установили, что ослабление объективных нарушений нейропатии является более важным эффектом, нежели облегчение субъективных проявлений [94, 150, 155]. В исследовании ORPIL (Оральное пилотное), была проведена оценка эффективности и безопасности краткосрочного (3 недели) лечения высокими дозами (1800 мг/день) α -липоевой кислоты при участии 24 больных диабетом 2 типа с клинической нейропатией (Ziegler et al., 1999). И объективные признаки, и субъективные симптомы, были достоверно ослаблены при

сравнении с плацебо. Несмотря на эти данные, частота возникновения побочных эффектов была одинакова и в группе, получавших активную терапию, и в группе плацебо-контроля.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) были изучены эффекты α -липоевой кислоты у 73 больных с диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией. α -липоевая кислота назначалась ежедневно в дозе 800 мг в течение 4 месяцев. Учет кардиоваскулярной формы ДАН производился с помощью мониторинга изменений наиболее чувствительного параметра - вариабельности частоты сердечных сокращений. Лечение α -липоевой кислотой привело к достоверному улучшению состояния больных. Спектральный анализ показал увеличение вариабельности сердечного ритма по сравнению с исходными данными [94, 156]. Кроме того, впервые была отмечена положительная динамика интервала QT [156].

Выводы, сделанные в результате многоцентровых исследований эффективности α -липоевой кислоты при лечении ДН:

- Краткосрочная (3 недельная) внутривенная терапия α -липоевой кислотой ослабляет субъективные симптомы так же хорошо, как и объективные проявления нейропатии.
- Результаты исследования ORPIL позволяют предположить, что благоприятное воздействие парентерально вводимых доз в 600 мг/день, аналогично 3 недельному пероральному приему в высоких дозах (1800 мг/день).
- Длительное пероральное применение α -липоевой кислоты привело к значительному улучшению симптомов нейропатии.
- Длительное пероральное применение α -липоевой кислоты облегчает клинические проявления и ослабляет объективные нарушения, связанные с кардиоваскулярной нейропатией.

- α -липоевая кислота является эффективным и безопасным средством при длительном применении [64, 94].

Ряд других менее крупных исследований также показали положительный эффект α -липоевой кислоты при автономной нейропатии [2, 41, 96, 114, 116, 117, 135, 148]. В работе Т. Танковой (София, 2000 г.) получена положительная динамика кардиоваскулярных тестов по Ewing под влиянием α -липоевой кислоты (тиогаммы), в частности в 2,5 раза уменьшилось падение систолического АД при ортопробе [30]. В исследовании Балаболкина М.И. выявлено улучшение восприятия больными симптомов гипогликемии, снижение вариабельность АД в течение суток при лечении α -липоевой кислотой [8].

α -липоевая кислота, являясь препаратом патогенетической направленности, оказывает выраженное симптоматическое действие, что выгодно отличает ее от многих других препаратов, используемых для лечения ДН [16].

Дополнительные перспективы в лечении ДН связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы В, которые еще называются нейротропными из-за их специфического влияния на функцию нервной системы [1, 12, 27, 30, 35]. Нейротропные витамины являются коферментами в различных биохимических процессах, улучшают энергетику нервной клетки, способствуют энергетически оптимальной утилизации глюкозы (т.е. нивелирует отрицательный феномен глюкозотоксичности), препятствуют образованию конечных продуктов гликозилирования белков (AGE), усиливают нейротрофическую защиту нерва и способность нерва к регенерации. До последнего времени применялись водорастворимые формы витамина В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина), и В₁₂ (цианкобаламина), которые в обычных дозах плохо проникают в нервную ткань и поэтому малоэффективны. Бенфотиамин является жирорастворимой формой тиамина. В отличие от бенфотиамина водорастворимые формы витамина В₁ в 8-10 раз

хуже абсорбируются и в 100 раз медленнее конвертируются внутриклеточно в активную форму [6, 27].

В ряде рандомизированных двойных слепых плацебо–контролируемых исследований доказана эффективности **мильгаммы** при ДН (Jermendy G., 1995) [94]. Экспериментальные данные показывают благоприятное влияние бенфотиамина на проявления автономной нейропатии (Koltai et al., 1997) [94]. Положительные сдвиги в функции ВНС под влиянием мильгаммы (100 мг бенфотиамина + 100 мг витамина В₆) подтверждаются динамикой кардиоваскулярных тестов и ВКСП [30]. Вейн А.М., Данилов А.Б. (1997) получили уменьшение частоты обмороков у больных с ДН под влиянием мильгаммы [30, 40].

Кроме того, доказана клиническая эффективность мильгаммы при лечении болей при ДН, и она широко используется с этой целью. Обезболивающий эффект мильгаммы превосходит таковой диклофенака.

6. Прогноз диабетической автономной нейропатии.

Прогноз является неблагоприятным, а уровень смертности при осложнении СД клинической стадией ДАН повышен [4, 14, 19, 94].

В исследовании Ewing et al (1980) впервые продемонстрировали 56% смертность в течение 5 лет у больных СД с четко определяемыми признаками и симптомами автономной нейропатии по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных СД без ДАН. Другие авторы описывали менее впечатляющие данные: Watkins et al. (1980) наблюдали 25% смертность диабетиков с автономной нейропатией. Мета-анализ, проведенный Ziegler et al. [1994], - с использованием стандартных тестов, - показал, что кардиоваскулярная ДАН является фактором риска смертности. В течение 5-8-летнего периода наблюдений уровень смертности среди диабетиков с автономной нейропатией составил 29% по сравнению с 6% смертностью пациентов без нее (Таблица №1) [94, 149]. У бессимптомных больных отдельные признаки автономной нейропатии ассоциируются с более

благоприятным прогнозом, так как за 10-летний отрезок времени смертность в этой группе составила 9,3–10,5% [Sampdon et al., 1990] [94].

Таблица №1 Прогноз при кардиоваскулярной автономной нейропатии

Автор	Продолжительность периода наблюдения (лет)	Летальность больных с АН	Летальность больных без АН	p.
		%	%	
Ewing, 1990	5	53	15	< 0,05
Hasslacher, 1993	5	19	7	> 0,05
Navarro, 1990	3,3	23	4	< 0,05
Sampson, 1990	10	37	11	< 0,05
O'Brien, 1991	5	27	5	< 0,05
Ewing, 1991	3	31	8	< 0,05
Jermendi, 1991	5	40	4	< 0,05
Rathmann, 1993	8	23	3	< 0,05
Luft, 1993	8	21	5	> 0,05
ВСЕГО:	5,8	29	6	-

По данным Вейна А.М. пациенты, страдающие ДАН, погибают в течение 5-7 лет, причем половина из них умирает в первые 2,5 года [14].

Неблагоприятный прогноз ДАН становится особенно актуальным в случаях безболевой ишемии и безболевого инфаркта миокарда. В исследовании Valensi et al (2001), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАН в сочетании с безболевой ишемией [94].

Неблагоприятным прогностическим фактором является удлинение интервала QT и увеличение дисперсии интервала QT у больных с ДАН, что ассоциируется с повышенным риском желудочковых аритмий и внезапной смерти [5, 44, 77, 94].

Тахикардия покоя также вносит свой неблагоприятный вклад в прогноз ДАН. С помощью анализа данных наблюдения больных в течение 36 лет, полученных в исследовании Faringham, было продемонстрировано наличие очевидной корреляции между тахикардией покоя и смертностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (Gilman et al., 1993) [94]. Снижение вариабельности сердечного ритма, являющееся показателем функционирования ВНС, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для

жизни и является лучшим прогностическим фактором, чем фракция выброса у больных, перенесших инфаркт миокарда [108]. Таким образом, ДАН не только резко снижает качество жизни, но и повышает летальность, а в ряде случаев является непосредственной причиной летальных исходов.

Литература

1. Агасаров Л., Привалов А. Нейромультивит при патологии периферической нервной системы. //Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал "Врач". -1998. -№8
2. Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение α -липоевой кислотой (Берлитином) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа //Клиническая фармакология и терапия. 2003. - №12 (2)
3. Бабунц И.В., Мираджанян Э.М., Машоих Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма. 2002 г.-с. 1-112
4. Балаболкин М.И. и др. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение (учебно-методическое пособие).- Ижевск: Экспертиза, 2001. - с.1-35.
5. Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина, 2000. -672 с.
6. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. - М.: 2002. - 24с.
7. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. //Сахарный диабет. - 2002. -№4. - с. 8-16.
8. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение (учебно-методическое пособие). - М.: Экспертиза, 2003 - с.3-105.
9. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1998. -582с.
10. Богданов Э.И. и др. Диабетическая нейропатия (клиника, диагностика и лечение поражений периферической асимметричной и вегетативной висцеральной нервной системы при сахарном диабете). - Казань: Изд. АН РТ, 2000. - с.1-23.
11. Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухаметзянов Р.З. Диабетическая нейропатия. - Казань, 2000.- 23 с.
12. Варварина Г.Н. Витаминотерапия в комплексном лечении больных сахарным диабетом. //Медицинское обозрение. - 2000. - №11 (236) - 21 марта.
13. Вачугова А.А., Заруцкая Л.П., Уваров С.Б. Диабетическая полинейропатия: Научно-методические рекомендации. - Волгоград: ИПК "Царицын", 2000. - 56с.
14. Вегетативные расстройства. Под редакцией А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000.-с.14-390.
15. Вейн А.М., Данилов А.Б. Диагностическое значение вызванных кожных симпатических потенциалов //Журн. невропатологии и психиатрии. -1992. - Т.92, №5/12. -с.3-7.
16. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение дистальной диабетической полинейропатии //Русский медицинский журнал. -2000. Том 8, №4 (105). - с.201-203.
17. Гурьева И.В., Миронова И.В., Строков И.А. Влияние сенсорно-моторной и вегетативной нейропатии на развитие клинических форм синдрома диабетической стопы// Актуальные проблемы эндокринологии. Тезисы III Всероссийского съезда эндокринологов 4-7 июня 1996 г. -М. -1996 -с.46
18. Густов А.В., Смирнов А.А., Стронгин М, Сахарный диабет и нервная система. - Н.Новгород: Литера, 1999. - 48с.
19. Данилов А.Б., Алимова Е.Я., Голубев В.Л. Периферическая вегетативная недостаточность. (Обзор). //Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. -1988. -Т.88, вып. 10. - с.121-128
20. Данилов А.Б. Вегетативные полинейропатии при сахарном диабете (вопросы клиники и лечения) //Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. -1990. -Т.90, вып. 5. -с.18-23.
21. Данилов А.Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом 1 типа //ДИСС ... канд. мед. наук. -М, 1989. - 161с.

22. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. -М.: Медицина, 2000. -568с.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. -М.: Медицина, 2000. - с.494-500.
24. Жукова Л.А., Лебедев Т.Ю., Туламов А.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. -Москва, 2003.-24с.
25. Котельников С.А., Михайленко А.А., Одинак М.М. и др. Механизмы формирования вызванных вегетативных потенциалов //VII Всероссийский съезд неврологов. - Нижний Новгород, 1995. - №444
26. Котов С.В. Диабетическая полинейропатия //Медицинское обозрение. -№33 (258), 29.08.2000.- с.5.
27. Котов С.В., Калинин А.П. Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. -М.: Медицина, 2000.-с.45, 139, 150.
28. Котов С.В., Калинин А.П. Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. -М.: МОНКИ, 2000. -39с.
29. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. -М.: 2000.
30. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. -М.: ИД Медпрактика -2002,-36с.
31. Михайленко А.А., Одинак М.М., Иванов Ю.С. и др. Закономерности изменения вызванного кожного вегетативного потенциала при заболеваниях нервной системы //Журн. Неврологии и психиатрии. -1997. -Т.97, №4. -с.58-61.
32. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, перераб. и доп.: Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2002.- 290с.
33. Одинак М.М., Котельников С.А., Шустов Е.Б. Вызванные кожные симпатические потенциалы. (Методические указания).- Санкт-Петербург, Иваново, 1999.-с.4,5, 7-10, 12-16, 17-21, 28.
34. Одинак М.М., Семин Г.Ф., Иванов Ю.С., Котельников С.А. Оценка функционального состояния структур вегетативной нервной системы методом вызванных потенциалов //Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. -СПб, 1995. -с.542-543
35. Привалов А.Н. Нейромультивит - новый эффективный препарат нейротропного действия. //Фарматека. -1998. -№2. -с.37-38.
36. Применение тиоктацида и циклоферона в лечении больных ишемическим инсультом. Пособие для врачей. Под ред. Кондратьевой Л.И. -М.: АНО РИД "Российский писатель", 2002. -с.7, 8
37. Прихожан В.М. Классификация диабетической невропатии //Проблемы эндокринологии. 1987. -Т.33. -№3 - с.79-85.
38. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. -М.: Медицина, 1981. - 296с.
39. Рунов Г.П., Занозина О.В. Диабетическая полинейропатия. Под ред. Вогралика В.Г. - Н.Новгород, 1996. -с.6-13, 17-19.
40. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом мильгамма-100 //Журнал неврологии и психиатрии -1998. -Т.98, -№9. -с.30-32.
41. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю., Шилова О.Л., Дрометр А.В. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных СД 1 типа //Научно-практический медицинский журнал "Сахарный диабет". -2000. -№4. -с.33-35.
42. Сивоус Г.И. Лечение диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков //Лечащий врач. -2002. -№5. -с.12-16.
43. Стоилов Л., Балаболки М. Клиника и диагностика диабетической автономной нейропатии //Врач. -2000. -№1. -с.23-24.
44. Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии //Русский медицинский журнал. -1998. -Т.6, №12.- с.787-801.
45. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической невропатии //Журнал неврологии и психиатрии. -1999. -Т.99, №6. -с.18-22.
46. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю., Малышев И.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2000.- т.130, №10,- с.437-440.
47. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринов А.Н. и соавт. Лечение диабетической полинейропатии //Русский медицинский журнал. -2001. -Т.9. -№7-8. -с.314-317.
48. Строков И.А., Яхно Н.Н., Аметов А.С., Козлова Н.А. и др. Внутривенное введение трометамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты: эффект при диабетической полинейропатии. //Новые лекарства и новости фармакотерапии. -1999.-№5.-с.37-40.

49. Токмакова А.Ю. Диабетическая нейропатия. Современные концепции клинической эндокринологии: Материалы 1-го Московского съезда эндокринологов. -М., 1997. -с.62-72.
50. Физиология человека. Под ред. Шмидта Р. и Тевса Т. В 3-ех томах. Т.2 Перевод с английского. -М.: Мир, 1996. -с.343-361, 463-464.
51. Чернышова Т.Е., Жуплатов С.Б., Трусов В.В. Тиоктацид - новые перспективы в лечении сахарного диабета //Диабетическая полинейропатия: Научно-методические рекомендации для врачей. -Волгоград, 2000. -с.36-45
52. Чернышова Т.Е., Орлова О.П., Морозова Л.Е. Кардиодинамические эффекты применения препаратов магния у больных сахарным диабетом //Тез. Докл. 3 Всероссийской научно-практ. конференции "Актуальные вопросы эндокринологии". -Пермь, 2000. -с.73-74.
53. Чернышова Т.Е. Патогенетические подходы к терапии диабетической автономной нейропатии. // ТОП - Медицина, 10 (2001)3. -с.26-28.
54. *Abraham R.R., Levy D.M., Abraham R.M.* Changes in thermal sensation in diabetic patients after treatment with gangliosides. *Diabetes Res ClinPr*1988;7:129-35.
55. *Androne L., Gavan N.A., Veresiu I.A., Orasan R.* In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In vivo* 2000; 14:327-30.
56. *Arendrup K., Gregersen G., Hawley J., Hawthorne J.N.* High dose dietary myo-inositol does not alter the ischaemia phenomenon in human diabetics. *Acta Neurol Scand* 1989;80:99-102.
57. *Athyros V.G., Didangelos T.P., Karamltsos D.T., Papageorgiou A.A., Boudoulas H. Kontopoulos A.G.* Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 1998;53:201-9.
58. *Bannister R.* Autonomic Failure: A. Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System/ -Oxford, 1983
59. *Bellavere F., Balzani I., Masi G. de, Carraro M., Carezza P., Cobelli C et al.* Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992;41:633-40.
60. *Belmin J., Valensi P.* Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done ? //Drugs Aging - 1996-8.-6:-416-429.
61. *Bierhaus A., Chevion S., Hofmann M., Quehenherger P et al.* Advanced glycation end product-induced activation of NF-kB is supressed by a-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997;46:1481-90.
62. *Boel E., Selmer J., Flodgaard H.J., Jensen T.* Diabetic late complications: Will aldose reductase inhibitors or inhibitors of advanced glycosylation endproduct formation hold promise ? *J Diab Comp* 1995;9:104-29.
63. *Borovicka J., Lehmann R., Kum P., Fraser R., Kreiss C. et al.* Evaluation of gastric emptying and motility in diabetic gastroparesis with magnetic resonance imaging: effects of cisapride. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2866-73.
64. *Boulton A.J., Scarpello J.H.B., Armsrtong W.D., Ward J.D.* The natural history of painful diabetic neuropathy; a 4-year study. *Postgrad. Med. J.*-1996.-wvol.59.-p.556-559
65. *Boyle P., Kempers S.F., O'Connor A.M., Nagy R.J.* Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engi JMed* 1995;333:1726-31.
66. *Cameron N.E., Cotter M.* Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes.*-1997;46 (suppl.2):31-7
67. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-568.
68. *Dertinger S.H., Ficker J.H., Siegfried W., Pern M., Sailer D., Altendorf-Hofmann A., Konig H.J., Hahn E.G.* Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom bei diabetischer autonomer Neuropathie. *Diab Stoffw* 1996;5:51-5.
69. *Diederichs W.* Erektile Impotenz des Diabetikers: Diagnostik und Therapie. *Diab Stoffw* 1995;4:422-6.
70. *Didangelos T.P., Karamitsos D.T., Athyros V.G, Kortoglou G.I.* Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex tests in patients with definite diabetic autonomic neuropathy. *J Diab Comp* 1998; 12:201-7.
71. *Dowling C.J, Kumar S., Boulton A.J.M.* Severe gastroparesis diabeticorum in a young patient with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1995;310:308-10.
72. *Dutsch M., Hilz M., Neundorfer B.* Diabetic autonomic neuropathy. *Fortschr. Neurd. Psychiatr.*, 2001, 69(9), 423-438.
73. *Elie B., Guiheneuc P.* Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions// *Electroencephalogr.Clin .Neurophysiol.* – 1990.- Vol.76,№3.-P.258-267
74. Estrada D., Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme Alfa - lipoic acid thioic acid. *Diabetes* 1996: 45:1798-804.

75. Estrada D.E., Volchuk A., Ramlal T. et al. Stimulation of glucose uptake and translocation of glucose transporters in muscle cells by lipoic acid (thioctic acid) //Diabetes und Stoffwechsel -1996-5-Supplement-helf 3-41-45.
76. Ficker J.H, Dertinger S.H, Siegfried W., König H.J., Pentz M. et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: The role of cardiovascular autonomic neuropathy. Eur Respir J 1998;11:14-9.
77. Früher Tup-II – Diabetes erfordert besonders strenge Kontroll //Ärzte Zeitung, 06.03.1998.
78. Giugliano D., Acampora R., Marfella R., Maro G.D. et al. Tolrestat in the primary prevention of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995;18:536-41.
79. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular pathology: the role of oxydatier stress ? //Metabolism – 1995;-44-363:-368
80. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso D. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1996;19:257-67.
81. Greene D.A., Stevens M.J. Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Hotta N, Greene DA, Ward DJ, Sima A, Bouton AJM (eds). Diabetic neuropathy. New concepts and insights. Elsevier Science B.V.; 1995:pp.37-41
82. Gueye S.M., Diop S.N., Ba M, Dagadou EK, Fall PA. Sow MA, Mensah A. Erectile dysfunction in diabetics. Epidemiological profile in Senegal. Prog Urol 1998;8:377-81.
83. Halliwell B. Antioxidants in Diabetes Management //Eds. L. Packer et al.-New York, 2000.-p.33-52
84. Halliwell B. Free radicals and the desingn of antioxidants.Implications for the use of lipoic acid (Thioctic acid) in diabetes treatment.//Diabetes und ltoff –wechsel.-1996.-vol.5.helf 3.- p. 85-89.
85. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine.-3rd. ed.-Oxford, 1999.-p.23
86. Hofmann M., Bierhaus A., Sernau T., Tritschler H.J., Ziegler R., Wahl P. Nawroth P.P. "AGE's" und ihr Rezeptor "RAGE." Bedeutung bei der Entstehung diabetischer Spatschaden. Diab Stoffw 1996; 5 (Suppl 3): 90-93.
87. Huszka M., Kapira M., Rejto L., Tornal /., Palatka K, Ldszlo P, Udvardy M. The association of reduced endothelium derived relaxing fac-E, tor-NO production with endothelial damage and increased in vivo platelet activation in patients with diabetes mellitus. Thromb Res 1997;86:173-80.
88. Ikeda T., Iwata K., Tanaka Y. Long-term effect of epalrestat on cardiac autonomic neuropathy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1999;43:193-8.
89. Jacob J., Henriksen E. et al. Enhansment of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha - lipoic acid. Arzeium Forsch 1995:45:872-4
90. Jbrahim S., Harris N., Radatz M. et al. Microlighguide spectrophotometric measurement of oxygen saturation and blood flow in human sural nerve //Diabetologia.-1996.-vol.39-suppl.1, A17, №59
91. Jermendy G.y., Bachmann B. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients. Q. J. Med 1994;87:519-20.
92. Kahn J.K., Sisson J.C., Vinik A.T. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:751-4.
93. Kempler P., Hermdnyi Z.s., Marton A., Buzdsi K., Keresztes K., Hermdnyi I. Autonom neuropathia es a QT-tavolsag megnyulasa frissen felfedezett inzulindependens diabetes mellitusban. M Belorv Arch 1999; 52:147-51.
94. Kempler P. Neuropathies /Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy/Ed. by P. Kemple - Springer. 2002.-208 p.
95. Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L., Wishart J.M., Hording P.E. Natural history of diabetic gastroparesis. Diabetes Care 1999;22:503-7.
96. Kronert K. Die diabetischen Neuropathie des autonomer Nervensystems aus internistlicher Sicht. Internist, 25,607-612 (1984).
97. Kunt T., Forst T., Wilhelm A., Tritschler H. et al. Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-I and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation endproducts. Clin Sci 1999;96:75-82.
98. Levy D.M.,Reid G. Rowley D.A.,Abraham R.R. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function //J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry.-1992.-Vol.55, N10.-P.902-908.
99. Liniger C., Favre L., Adamec R. et al. Profil nycthemeral de la pression arterielle et de la frequence cardiaque dans la neuropathie diabetique autonome //Schweiz. Med. Wochen. 1987;117:1949-53
100. Low P.A., Nichander K.K., Tritschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. Diabetes.-1997.-vol.46, Suppl.2.-p.s38-s42.
101. Malik R.A., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.M. Effect of angiotensis – converting – enzume (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double – blind controlled trial. Lancet -1998.-vol.352.-p.1978-1981.
102. Mayer J.H, Tomlinson D.R. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia 1983;25:433-8.

103. *Monteagudo P.T., Moises V.A., Kohlmann O.J., Ribeiro A.B., Lima V.C., Zanella M.T.* Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin. Cardiol.* 2000; 23:371-5.
104. *Monteagudo P.T., Nobrega J.C., Cezarini P.R., Ferreira S.R.G., Kohlmann O.J., Ribeiro A.B.* Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 1996;135:683-8.
105. *Nagamatsu M., Nickander K. et al.* Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabet Care* 1995;18:1160-7
106. *Nesto R.W., Phillips R.T.* Asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986;80(Suppl4C):40-7.
107. *O' Sullivan J.J., Conroy R.M., McDonald K., McKenna T.J., Maurer B.J.* Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991;66:313-5.
108. *Qdemuyiwa O., Malik M., Farrel T., Bashir Y., Poloniecki J., Camm J.* Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-9.
109. *Packer L.* Antioxidants in Diabetes Management//Eds. L. Packer et al.-New York, 2000.-p.1-15.
110. *Palatini P., Julius S.* Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997;15:3-7.
111. *Porcellatti F., Bottini P., Pampanelli S. et al.* Hemodynamic effects of therapeutic post-prandial hyperinsulinemia in diabetic autonomic neuropathy //Diabetologia.-1998.-vol.39-Suppl.1, A16, №56.
112. *Pumprla J., Howorka K., Schagmann A. et al.* Discrimination of different degrees of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus by spectral analysis of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 1995, 16(Suppl.), 132.
113. *Purewall T.S., Watkins P.J.* Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: review //Diabetic Med. - 1995.-№2.-p.192-200.
114. *Raschke B., Zeuzem S., Rosak C., Petzoldt P., Althoff P.H., Ulrich H., Schöfling K.* Hochdosierte Langzeitbehandlung mit Thioctsäure bei der diabetischen Polyneuropathie - Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie unter besonderer Berücksichtigung der autonomen Neuropathie. Frankfurt, 318-334 (1989).
115. *Rathmann W., Haastert B. und Giani G.* Arzneimittelverordnungen und Kosten bei diabetischer Polyneuropathie //Deutsche Medizinische Wochenschrift. -1999.-№124.-p.681-686.
116. *Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A.* Mortality in Diabetic Patients with Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diab. Med.*, 10, 820-824 (1993).
117. *Reichel G.*: Der Einfluss der α -lipoonsäure auf die Kardioneuropathie. Jn: Diabetische Neuropathie: Bedeutung von Hyperglykämia und oxydativem Stress. Joint Spring Meeting. Abstract. Asta Medic AG. München, 17-19 März, 1995.
118. *Reljanovic M. et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha - lipoic acid): a two year multicenter randomized double - blind placebo- controlled trial (ALADIN II). *Alpha Zipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free. Radic. Res.*, 1999, 31(3), 171-179.
119. *Rendell M.S., Rajfer J., Wicker P.A., Smith M.D.* Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: A randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999;281:421 - 6.
120. *Rosen P., Xueliang D.u, Guanh - Zhi Sui.* Antioxidants in Diabetes Management//Eds. L. Packer et al.-New York, 2000.-p.17-32.
121. *Rtossing P., Breum L., Major-Peder sen A., Sato A., Winding H. et al.* Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001;18:199-205
122. *Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J.M., Macleod A. et al.* The Tolrestat Study Group. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy: effect on nerve function. *J Diab Comppl* 1993;7:170-8.
123. *Sawicki P.T., Kiwitt S., Bender R., Berger M.* The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998;243:49-56.
124. *Schneider C.A., Baer F.M., Erdmann E.* QT-dispersion - analysis and prognostic implications. *Dtsch Med Wschr* 1999; 124:396-402.
125. *Schondorf R.* The role of the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function //Clinical autonomic disorders /Ed.P.A.Low.-Boston etc.: Little Brown and Co.,1993.-P.231-241.
126. *Scognamiglio R., Fasoli G., Ferri M., Nistri S. et al.* Myocardial dysfunction and abnormal left ventricular exercise response in autonomic diabetic patients. *Clin Cardiol* 1995; 18:276-82.
127. *Shimabukuro M., Chihana T., Yoshida H., Nagamine F., Komiya I., Takasu N.* Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1996; 78:1057-9.

128. *Silvers D., Kipnes M., Broadstone V., Patterson D., Quigley E.M. et al.* Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. DOM-USA-5 Study Group. *Clin Ther* 1998;20:438-53.
129. *Sima A.A.F., Sugimoto K.* Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999;42:773-88.
130. *Sima A.A.F., Thomas P.K., Ischii D., Vinik A.* Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 1997;40:B74-B7.
131. *Sima A.A.F., Zhang W., Sugimoto K., Henry D., Li Z., Wahren J., Grunberger G.* C-peptide prevents and improves chronic The I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. *Diabetologia* 2001;44.
132. *Spallone V., Menzinger G.* Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46(Suppl.2):S67-S76.
133. *Stary F., Jindal S. et al.* Oxidation of alpha - lipoic acid. *J. Organ. Chem.* 1975; 40:58-62.
134. *Stevens M.J., Lattimer S.A., Kamijo M., var Huysen C., Sima A.A.F., Greene D.A.* Osmotically-induced nerve taurine depletion and compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 1993;36:608-14.
135. *Strödter D., Lehman E., Lehman U., Tritschler U., Bretzel R.G., Federlin K.* The Influence of Thioctic Acid on Metabolism and Function of the Diabetic Heart. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 29,19-26 (1995).
136. *Tamds Gy., Kerenyi Zs.* Erektilis diszfunkcio diabetes mellitusban. *DiabetolHung* 1999;7:165-74.
137. *Tranel D., Damasio H.* Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses// *Psychophysiology* .-1994.-Vol.31 ,N5.-P.427-438.
138. *Van Dan P.S., Bravenboer D.* Oxidative stress and antioxydant treatment in diabetic neuropathy // *Neuroscience Research Communications*.-1997.-vol.21, №1 .-p.41-48.
139. *Veglio M., Borra M., Stevens L.K., Fuller J.H., Perm P.C.* The relation between QTc internal prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999;42:68-75.
140. *Vinik A., Richardson D.* Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Reviews* 1998;6:16-22.
141. *Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JF, Bounik Y et al.* Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998;24:530-6.
142. *Ward J.D., Boulton A.J.M., Simms J.M. et al.* Venous distension in the diabetic neuropathic foot (physical sign of arteriovenous shunting). // *J.R. Soc. Med.* -1983.-76:1011-4.
143. *Watkins P.J., Thomas P.K.* Diabetes mellitus and the nervous system // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*-1998.-vol.65.-p.620-633.
144. *Whitsel E.A., Boyko E.J., Siscovick D.S.* Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2000;23:241-7.
145. *Whitsel E.A., Raghunathan T.E., Pearce R.M., Lin D., Rautaharju P.M., Lemaitre R., Siscovick D.S.* RRinterval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:165-73.
146. *Wieling W., Smit A.A.J., Karamaker J.M.* Diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular laboratory testing and new developments // *Neuroscience Reseach Communications*. 1997.-vol.21, №1.-p.67-74.
147. *Willenheimer R.B., Erhardt L.R. Nilsson H., Lilja B., Juul-Moller S., Sundkvist G.* Parasympathetic neuropathy associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand Cardiovasc-J* 1998;32:17-22.
148. *Ziegler D., Conrad F., Ulrich H., Reichel G., Schatz H., Gries F.A. and the ALADIN Study Group:* Effects of Treatment with Antioxydant α -lipoic acid on Cardiac Autonomic Neuropathy in NiDDM Patients. *Diabetes Care*, 20, №3, 369-383 (1995).
149. *Ziegler D.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.
150. *Ziegler D., Hanefeld M. et al.* Treatment of symptomatic Diabetic Polineuropathy with the antioxydant α -lipoic acid (ALADIN III Stydi). *Diabetes Care*, 1999,22-8:1296-1301.
151. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Gries F.A. And the ALADIN Study Group.* Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetologia*.-1995.-vol.38.-p.1425-1433.
152. *Ziegler D., Mayer P. et al.* Effecte einer Therapie mit alpha-liponsäure gegenuberg Vitamin B₁ bei der diabetischen Neuropathie. *Diab. Stoffw.* 1993;2:443-8.
153. *Ziegler D., Mayer P., Rathmann W., Gries F.A.* One-year treatment with the aldose reductase inhibitor ponalrestat, in diabetic neuropathy *Diabetes Res Clin Pr* 1991;14:63-74/
154. *Ziegler D.* Pathogenese der diabetischen Neuropathie. *Diab Stoffw* 1998;7:251-66.
155. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A.* α -lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*-1999.-vol.107-p.421-430.
156. *Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G.* Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study). *Diabetes Care*.-1997.-vol.20.-p.369-373.

157. Zochodne D.W., Verge V.M., Cheng C., Hoke A., Jolley C., Thomson K., Rubin I., Laurizen M. Nitric oxide synthase activity and expression in experimental diabetic neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:798-807.
158. Zola B., Khan J.K., Juni J.E. *et al.* Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1986.-63:208-14.