

ОГЛЯДИ

УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ФОРМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

Кравчун Н. А., Ткачук Е. Ю.¹

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

¹Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, г. Харьков

Диабетическая нейропатия (ДН) является наиболее частым осложнением сахарного диабета (СД), одной из лидирующих причин снижения качества жизни больных, развития фатальных нарушений сердечного ритма, безболевых инфарктов миокарда, почечной недостаточности, инвалидизирующих ампутаций [1–5]. Диабетической нейропатией является нарушение функции соматической (автономной) и/или периферической нервной системы, обусловленное непосредственно специфическими диабетическими патофизиологическими и дисметаболическими процессами [6–8].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что частота ДН при СД варьирует от 5 до 100 % в зависимости от используемых методов обследования. После внедрения электрофизиологических методов исследования частота ДН составила 70–100 %, причем к моменту постановки диагноза у 1/4 больных СД 2 типа уже имеются клинические проявления ДН, что объясняется длительной доклинической фазой течения заболевания. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных, хотя у 20 % детей и 70 % подростков также определяются проявления ДН. К факторам риска развития ДН относят неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена, длительность СД, возраст, мужской пол и высокий рост [2].

Многочисленными исследованиями показано, что частота ДН возрастает по мере длительности заболевания [9]. При применении методик, позволяющих выявить доклиническую стадию, выявляемая частота поражения нервов увеличивается до 70–100 % [10, 11]. По данным Л. А. Капустиной и соавт., ДН регистрируется у 15–80 % больных СД и может даже предшествовать появлению клинических симптомов заболевания [12].

В целом, частота поражения нервной системы при СД зависит от длительности заболевания, возраста больных и степени выраженности нарушений углеводного обмена [13, 14].

Также установлена высокая степень корреляционной зависимости между развитием ДН и таких факторов, как длительная гипергликемия, дислипидемия, абсолютная или относительная гипоинсулинемия [15]. К основным патогенетическим механизмам ДН относят механизмы глюкозотоксичности и липотоксичности [16, 17]. В генезе ДН лежат как сосудистые, так и метаболические нарушения, которые в конечном итоге приводят к демиелинизации и дегенерации нервных волокон [18–20]. Схематически патогенез ДН представлен на рисунке.

Метаболическая теория, в современной ее трактовке, базируется на гипотезе глюкозотоксичности, согласно которой поражение нервной системы возникает как следствие токсического влияния высоких кон-

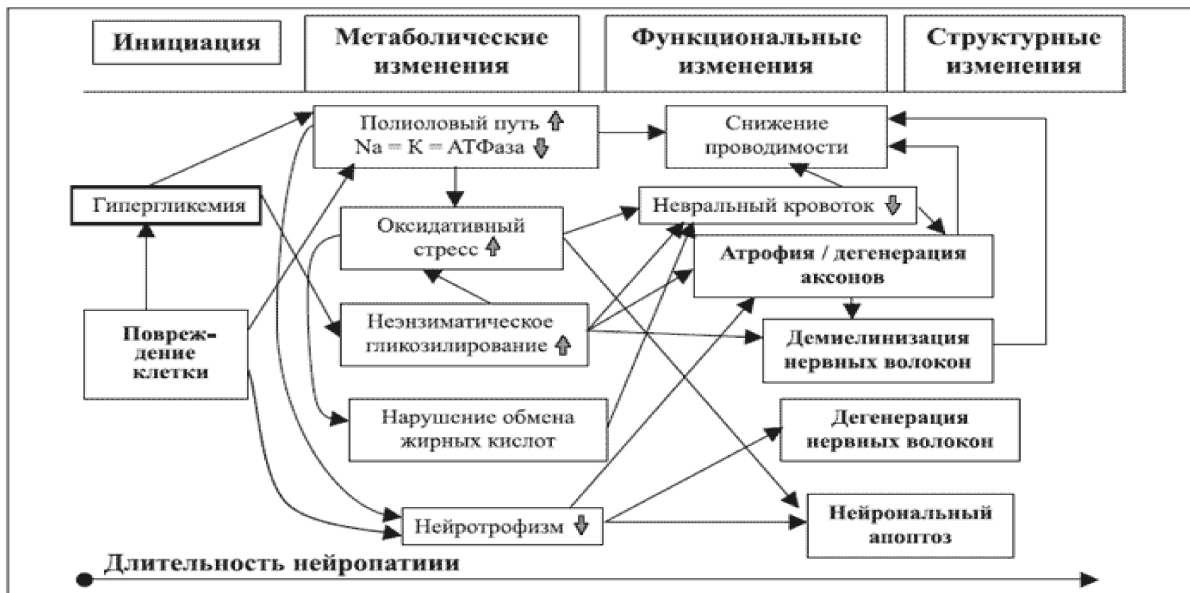


Рисунок. Патогенез диабетической нейропатии (A.A.F. Sima, K. Sugimoto, 1999)

центраций глюкозы на нервную ткань. Подтверждением данной гипотезы является то, что клинические и морфологические проявления ДН идентичны у больных СД 1 и 2 типа — формами заболевания, кардинально отличающимися по своей этиологии и патогенетическим механизмам. Убедительные доказательства в пользу данной гипотезы получены в ходе исследований DCCT, UKPDS, Kumamoto. Результаты этих исследований показали, что при нормализации углеводного обмена уменьшается риск возникновения и прогрессирования хронических осложнений диабета, в том числе и нейропатии [21–23].

Токсическое влияние высоких концентраций глюкозы на нервную ткань может реализоваться несколькими путями. Один из них связан с активацией процесса гликозилирования белков, который заключается в присоединении молекул глюкозы к аминокислотным группам белков. В результате этого возникают повреждения белковых молекул, являющихся структурными компонентами клеточных и базальных мембран, белков-ферментов, рецепторных белков или белков, находящихся в системе циркуляции, что ведет к нарушению многих жизненно важных процессов, обеспечиваемых этими белками в клетках [24, 25].

Другой механизм, по которому реализуется токсическое действие высоких концен-

траций глюкозы, заключается в том, что она в присутствии металлов с переменной валентностью образует высокотоксичные молекулы: кетоальдегиды, свободнорадикальные формы кислорода, гидроксильные радикалы, также способные изменять структуру белка с формированием перекрестных сшивок между молекулами белков и утратой их функции. Взаимодействие активных форм кислорода с фосфолипидами клеточных мембран изменяет их структурно-функциональное состояние, нарушает процессы трансмембранного транспорта и другие жизнеобеспечивающие функции клетки. Взаимодействие активных форм кислорода с SH-группами белков приводит к окислению последних, что лежит в основе нарушения функции мембранных ионных насосов, внутриклеточных ферментов. Данный механизм можно рассматривать как универсальный механизм клеточного повреждения, лежащий в основе многих патологических состояний, в том числе и ДН. Его активации способствует снижение защитной функции естественных антиоксидантных систем организма, имеющее место у больных СД [1, 26, 27].

Третьим фактором, под влиянием которого реализуется токсическое действие глюкозы, является активация ее обмена по альтернативным путям, в частности сорбитоловому. Включение глюкозы в мозг, пери-

ферические нервы, эндотелий сосудов, хрусталик, сетчатку глаза, клетки почечных клубочков — инсулиннезависимый процесс. В условиях гипергликемии поступление глюкозы в нервную ткань значительно возрастает. На фоне повышенной внутриклеточной концентрации глюкозы увеличивается активность альдозоредуктазы — внутриклеточного фермента, участвующего в превращении глюкозы в сорбитол. Последний, в дальнейшем, при участии фермента сорбитолдегидрогеназы, превращается во фруктозу. Таким образом, в нервных клетках накапливается большое количество сорбитола и фруктозы, повышающих осмолярность цитоплазмы с развитием гидропического отека и последующей деструкции. Активация сорбитолового пути обмена глюкозы имеет и другие негативные последствия. В ходе реакций, обеспечиваемых альдозоредуктазой, потребляется большое количество восстановленной формы НАДФ, необходимого для нормального функционирования глутатионовой антиоксидантной системы. В результате этого возрастает активность процессов свободнорадикального окисления с формированием токсических продуктов, оказывающих повреждающее действие на клетки и ткани [28].

Теория сосудистых повреждений рассматривает патогенез ДН с позиции недостаточности *vasa nervorum*. Утолщение базальной мембраны, агрегация форменных элементов крови, нарушение кровотока, повреждение эндотелия, нарушение тонуса *vasa nervorum* — изменения, характерные для больных с ДН. В генезе этих изменений принимают участие все патогенетические факторы, перечисленные выше, но особая роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит продуктам свободнорадикального окисления. Регуляция сосудистого тонуса во многом зависит от состояния эндотелиальных клеток, которые вырабатывают вазоактивные вещества (оксид азота, простациклин, эндотелийзависимый гиперполяризующий фактор), оказывающие локальное вазодилатирующее действие. С другой стороны, эндотелий вырабатывает также вещества (эндотелин, супероксиданион и др.), способствующие вазоконстрикции. Физиоло-

гическое равновесие между дилатирующими и констрикторными агентами — постоянное условие поддержания нормального тонуса и функции сосудов. В результате активации процессов свободнорадикального окисления повреждаются структурные элементы сосудистой стенки, подавляется продукция простациклина и оксида азота, увеличивается образование тромбосана и эндотелина; нарушается физиологическое равновесие между этими вазоактивными субстанциями. Это способствует развитию факторов, лежащих в основе деструктивных изменений нервной ткани — вазоконстрикции, повышенному тромбообразованию, нарушению кровотока и тканевой гипоксии [29, 30].

По данным литературы, большое значение в развитии ДН принадлежит иммунным нарушениям — образованию аутонейрональных антител, моносиалоганглиозидных антител (GMIAb), уровень которых возрастает в 11 раз при демиелинизирующей нейропатии [31–33]. На настоящий момент широко обсуждается патогенетическая роль митохондриальной дисфункции [34, 35].

Диабетическая нейропатия классифицируется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинно-мозговых нервов (периферическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (автономная нейропатия). Существует несколько вариантов классификаций ДН [3].

Клиническая классификация ДН:

1. Поражение центральной нервной системы:
 - Энцефалопатия;
 - Миелопатия.
2. Поражение периферической нервной системы:
 - Диабетическая полинейропатия:
 - сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
 - моторная форма (симметричная, несимметричная);
 - сенсомоторная (симметричная, несимметричная);
 - Диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинно-мозговых нервов);
 - Автономная нейропатия:

- кардиоваскулярная форма;
- гастроинтестинальная форма;
- урогенитальная форма;
- бессимптомная гипогликемия;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функции потовых желез (нейроваскулярная форма).

Различают следующие стадии развития ДН [17]: стадия 0 — отсутствие нейропатии; стадия 1 — бессимптомная нейропатия; стадия 2 — симптомная нейропатия; стадия 3 — выраженная нейропатия.

Среди осложнений СД диабетической автономной нейропатии (ДАН) принадлежит особое место. Полисиндромность проявлений ДАН приводит к ухудшению качества жизни больных, а нарушения, возникающие во всех органах и системах, заставляют больных обращаться к врачам различных специальностей — к терапевтам, кардиологам, гастроэнтерологам, урологам [9, 36].

Частота встречаемости ДАН у пациентов с СД составляет 25–30 % [16], а пятилетняя летальность больных с данной формой нейропатий в 3 раза выше, чем при отсутствии таковой [8]. Данные о распространенности ДАН вариабельны, что также зависит от методологических подходов, диагностических критериев, принятого определения ДАН, а также от точности диагностических тестов [37, 38].

Особое место среди неврологических осложнений СД занимает урогенитальная форма ДАН. Для ДН не существует специфических оценочных критериев, однако считается, что у 50 % больных СД развивается соматическая нейропатия, причем у 75–100 % из них впоследствии возникает нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. По данным Европейской ассоциации урологов, у 43–87 % больных СД 1 типа, вне зависимости от возраста и пола, развивается так называемая «диабетическая цистопатия» [39].

Автономная нейропатия мочеполовой системы проявляется задержкой мочи у обоих полов и половой дисфункцией у мужчин [40]. Урогенитальная форма ДАН может клинически проявляться атонией мочеоточников и мочевого пузыря, рефлюксом и стазом мочи, склонностью к развитию

мочевой инфекции, эректильной дисфункцией (около 50 % больных СД), ретроградной эякуляцией и нарушением болевой иннервации яичек, нарушением увлажнения влагалища [41]. 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 [38]. Эти изменения проявляются симптоматикой атонии мочевого пузыря, а именно натуживанием при мочеиспускании, большими перерывами между актами мочеиспускания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря, что приводит к увеличению остаточного количества мочи, расширению мочеоточников и гидронефрозу [42–44].

В результате ДАН мочевого пузыря может развиваться острая задержка мочи, часто сопровождающаяся восходящей инфекцией мочевых путей, к развитию которой предрасполагает бессимптомная бактериурия (ББ) [40]. Под ББ подразумевается выявление бактерий в моче в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл минимум в двух последовательных пробах, полученных с интервалом не менее 24 ч, при отсутствии клинических и лабораторных признаков инфекции. Бессимптомная бактериурия является частой лабораторной находкой при выполнении анализа мочи в рамках обследования пациентов с СД [45, 46]. Распространенность ББ при СД изучалась более чем в 20 исследованиях. Она варьирует в широких пределах (от 0 до 29 %), составляя в среднем 20 %, что может быть связано с необъективностью выборки пациентов, отсутствием отдельной оценки для госпитализированных и амбулаторных пациентов, а также пациентов с различной степенью тяжести фонового заболевания [47, 48].

Большой интерес исследователей к проблеме ББ при СД связан с неоднозначной оценкой ее значения в развитии инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и наруше-

нии функции почек [49]. Некоторые исследователи рекомендуют проводить активный скрининг ББ и назначать антибактериальную терапию с целью профилактики развития клинически выраженных ИМП. По данным S. E. Geerlings, пиелонефрит развивался у 27 % пациентов с СД и ББ, не получавших антибактериальную терапию по поводу ББ, и у 2 % больных при назначении антибиотиков [50]. В то же время, проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное исследовательской группой университета Манитобы, посвященное изучению ИМП у пациентов с СД и ББ, показало принципиально другие результаты. Антибактериальная терапия ББ на фоне СД не снижала частоту развития ИМП и их осложнений [51].

Диабетическая автономная нейропатия мочевого пузыря способствует развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса, что увеличивает риск рефлюкс-нефропатии. Повышение давления в чашечно-лоханочной системе приводит к инфекционному поражению верхних отделов мочевыводящих путей [52, 53], развитию пиелонефрита и, в случае дальнейшего прогрессирования процесса, абсцесса почки [54].

По данным литературы, при ДАН моторные функции мочевого пузыря изначально не нарушаются, но поражаются афферентные нервные волокна, уменьшается чувствительность, развивается атония, снижается частота мочеиспусканий; мочевой пузырь может увеличиваться более чем в три раза по сравнению с нормой [55].

По данным Л. И. Даниловой и соавт., при ДАН может развиваться пре- и постганглионарная денервация мочевого пузыря [3]. Клинические варианты гипорелекторного мочевого пузыря у больных СД определяются атонией, гипотонией детрузора и сфинктеров либо превалированием относительной гипотонии детрузора или сфинктеров. Из-за преобладающей гипотонии детрузора и ослабления его сокращения нет повышения внутрипузырного давления, необходимого для преодоления сопротивления, оказываемого сфинктером с несколько сниженным или нормальным тонусом, что ведет к полной задержке мочеиспускания

при натуживании и большому (до 400 мл) количеству остаточной мочи. Преодоление сопротивления сфинктера и выделение мочи при этом синдроме возможно, в основном, за счет повышения внутрибрюшного давления при натуживании [56, 57].

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. При этом в структуре половых нарушений на долю пациентов с СД приходится более 40 % случаев, т. е. практически каждый второй пациент, страдающий нарушением половой функции — пациент с СД [58, 59]. Эректильная дисфункция (ЭД) — неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта, представляет собой типичное осложнение СД, которое, наряду с другими, лучше изученными диабетическими осложнениями (микро- и макроангиопатии, полинейропатия, ретинопатия и др.), часто приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов [60].

В своем исследовании C. G. Bacon et al. показали, что, по данным регрессионного анализа, мужчины с СД 1 и 2 типов, в сравнении с мужчинами без диабета, имели достоверно более высокий риск развития ЭД (3,0 для мужчин с СД 1 типа и 1,3 для мужчин с СД 2 типа) [61]. По данным ЭНЦ РАМН, при обследовании больных, обращающихся по поводу ЭД как единственного заболевания, более чем в 10 % случаев впервые был выявлен СД [62].

Нарушение парасимпатического компонента автономной нервной системы влияет на недостаточность эрекции, тогда как нарушение симпатического компонента приводит к недостаточности эякуляции и ретроградной эякуляции. При диабете ЭД возникает раньше у молодых и среднего возраста мужчин, чем среди недиабетической популяции [63]. Распространенность ЭД увеличивается не только с возрастом, но и с увеличением длительности СД. Получены результаты [64], демонстрирующие взаимосвязь ЭД и характера течения СД, при этом показатели гликозилированного гемоглобина

(HbA_{1c}) у больных с ЭД и СД были достоверно выше, чем таковые у пациентов без ЭД, то есть показатели компенсации СД у больных с ЭД были хуже. Кроме того, у больных с ЭД и СД имеют место более тяжелые осложнения СД по сравнению с пациентами с СД и отсутствием ЭД.

Часто у больных СД, наряду с нейрогенным, имеется и васкулогенный фактор развития ЭД, т.е. имеет место многофакторный характер развития указанного осложнения. Кроме нейрогенной и васкулогенной форм ЭД у больных СД широко распространена эндокринная форма [65]. В последние годы раскрыта роль андрогенов в возникновении эрекции: обнаружено, что NO-синтаза — фермент, ответственный за синтез оксида азота, является андрогензависимым. Дополнительным указанием на андрогензависимость NO-синтазы является обнаружение рецепторов к андрогенам в нервных клетках тазовых парасимпатических ганглиев, в которых происходит синтез NO и вазоактивного интестинального пептида (VIP), а также стимуляция синтеза NO в ганглиях под влиянием андрогенов. При этом гипогонадизм является частым симптомом у больных СД [66]. Причины снижения уровня тестостерона у мужчин с СД различны. К ним относятся избыточная масса тела или ожирение, а так же возрастное снижение секреции тестостерона [67].

Современные подходы к лечению ДАН часто не дают желаемого результата, что в большинстве случаев обусловлено нарушением комплаентности между врачом и пациентом [68, 69]. Одним из основных факторов несоблюдения пациентами с СД врачебных рекомендаций является отсутствие подсознательно ожидаемого пациентами немедленного улучшения своего состояния [70]. В связи с этим, при подборе лекарственной терапии ДАН на первое место выходят препараты, оказывающие выраженный положительный эффект уже спустя короткое время после начала лечения [68]. Этот психологический феномен взаимозависимости ближайших результатов лечения, состояния компенсации СД и качества жизни был неоднократно продемонстрирован в ряде работ [71, 72]: существует четкая корреля-

ция между качеством жизни пациентов СД и уровнем гликемии. В то же время, ближайшие результаты улучшения проявлений ДАН в плане улучшения качества жизни больных СД в нашей стране практически не оценивались [73]. Также практически не проводится оценка качества жизни при автономной форме диабетической полинейропатии (ДПН).

Следует подчеркнуть и отсутствие единого набора тестов для оценки качества жизни больных СД [72]. Многие авторы предлагают для оценки качества жизни применять опросники [70, 74].

В настоящее время существует ряд опросников (шкал), состоящих из определенного перечня категорий или параметров, включающих заданное количество вопросов. Оценка осуществляется по полярным шкалам или каждый ответ выражается в баллах. При этом параметр может отражать какую-либо сторону жизни пациента. Существующие опросники могут быть разделены на неспецифические (общего типа), т.е. применяемые независимо от нозологической формы, и специфические (для лиц с определенным заболеванием). Преимущество общих опросников заключается в том, что их валидность установлена для различных нозологий; это позволяет проводить сравнительную оценку влияния разнообразных медицинских программ на качество жизни, как отдельных субъектов, так и всей популяции. Недостатком является неадекватная чувствительность к изменениям состояния здоровья в рамках конкретного заболевания. Большинство авторов считает, что предпочтение следует отдавать специфическим опросникам, причем они должны быть стандартизированы для применения в многоцентровых исследованиях и сопоставления результатов различных испытаний [75].

К сожалению, на сегодняшний день не разработаны эффективные методы диагностики урогенитальной ДАН. В настоящее время используются достаточно сложные исследования: цистоскопия, цистометрия, ультразвуковая сонография, внутривенная пиелография, мониторинг эрекций во время ночного сна, исследование вызванных кожных симпатических потенциалов

с поверхности половых органов для оценки функции симпатических нервов [43, 76]. Выявление спермы в моче после полового акта подтверждает наличие ретроградной эякуляции [77]. Актуальной является проблема разграничения психогенной импотенции от импотенции при ДАН. При этом важно обращать внимание на особенности дебюта импотенции (психогенные формы возникают внезапно, органические — постепенно) и наличие эрекции во время ночного сна. Сохранность последней подтверждает психогенную природу расстройства [78, 79]. Несмотря на регулярное лечение в специализированных эндокринологических клиниках, только 30–35 % пациентов обсуждали проблему ЭД с их лечащим врачом [80, 81]. Также имеет место недостаточно активный распрос пациентов со стороны врачей, несмотря на то, что данные расстройства являются широко распространенными среди больных СД [82–84].

По мнению С. А. Дубского и соавт., в настоящее время не разработаны стандарты диагностики и лечения диабетической автономной нейропатии. Диагностические мероприятия при нарушениях мочеиспускания у пациентов с СД общеизвестны: общеклинический анализ мочи, определение объема остаточной мочи, урофлоуметрия. К дополнительным уточняющим исследованиям относятся: комплексное уродинамическое исследование (исследование давление/поток с электромиографией, регистрация профиля уретрального давления), уретроцистоскопия [85]. При электронейромиографии (ЭНМГ) могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн) [86].

Большинство предлагаемых диагностических исследований при подозрении на диабетическую цистопатию при урогенитальной форме ДАН являются инвазивными, что, само по себе, является фактором риска развития ИМП [40]. Широко известными факторами, способствующими развитию осложненных ИМП у пациентов с СД, явля-

ются предшествующие инструментальные вмешательства и манипуляции на мочевыводящих путях. Они способствуют травматизации слизистой оболочки и могут приводить к формированию стриктур мочеточника и обструкции [47, 87].

По итогам 19-й ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (NEURODIAB) и 8-го международного симпозиума по диабетической нейропатии в Торонто (Канада, 2009), группе экспертов было поручено создание обновленных рекомендаций по классификации и диагностическим критериям ДАН. Согласно указанным рекомендациям, для оценки выраженности ЭД рекомендуется использовать валидизированные опросники (например, Международный индекс эректильной дисфункции). Диагноз диабетической цистопатии, которая проявляется дизурией, никтурией, империтивными позывами и неполным опорожнением мочевого пузыря, устанавливается, в первую очередь, при помощи опросников, к примеру — валидизированного опросника для оценки симптомов (lower urinary tract symptoms, LUTS) и подтверждается с помощью уродинамических тестов и оценки остаточного объема мочи (по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря) [88].

Урогенитальная форма ДАН — сложная проблема. По данным литературы, на сегодняшний день не разработаны эффективные методы диагностики и лечения данного вида патологии. Отсутствие каких либо стандартизированных подходов к терапии урогенитальной формы ДАН обусловлены, с одной стороны, недостаточными диагностическими подходами к проблеме диабетической цистопатии и эректильной дисфункции при СД 1 типа, с другой — ограниченным количеством клинических исследований в данной области эндокринологии.

Проведение исследований в указанных направлениях будет способствовать решению ряда вопросов, поможет сформулировать алгоритмы диагностики и терапии категории больных СД с описанным выше осложнением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский, И. А. Содержание продуктов ПОЛ, а-токоферола и церулоплазмينا в крови больных с сосудистыми осложнениями инсулинозависимого сахарного диабета [Текст] / И. А. Волчегорский, Н. В. Харченкова // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2003. — № 4. — С. 13–15.
2. Земляной, А. Б. Диабетическая дистальная полинейропатия и синдром диабетической стопы [Текст] / А. Б. Земляной, С. А. Оруджева // Трудный пациент. — 2008. — № 4. — С. 34.
3. Данилова, Л. И. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии [Текст]: метод. пособие / Бел. мед. акад. последиплом. образования; [авт. Л. И. Данилова, Н. А. Ярошевич]. — Минск. — 2009. — 44 с.
4. Diabetic somatic neuropathies [Text] / A. J. Boulton, R. A. Malik, J. C. Arezzo [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1458–1486.
5. Sural sensory action potential identifies diabetic peripheral neuropathy responders to therapy [Text] / A. L. Vinik, V. Bril, W. J. Litchy [et al.] (MBVO Study Group) // Muscle Nerve. — 2005. — Vol. 32. — P. 619–625.
6. Мищенко, Т. С. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний периферической нервной системы [Текст] / Т. С. Мищенко // Здоров'я України. — 2008. — № 7 (1). — С. 40–41.
7. Дорогой, А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу та повікова смертність при цукровому діабеті [Текст] / А. П. Дорогой // Укр. мед. газета. — 2007. — № 7–8. — С. 10–12.
8. Vinik, A. I. Diabetic Neuropathies [Text] / A. I. Vinik, A. Mehrabyan // Med. Clin. North Am. — 2004. — № 88. — P. 947–999.
9. Балаболкин, М. И. Диабетология [Текст] / М. И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
10. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение [Текст]: учебно-метод. пособие / М. И. Балаболкин, Т. Е. Чернышова, В. В. Трусов [и др.]. — М.: Экспертиза, 2003. — С. 3–105.
11. Whitsel, E. A. Rinterval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease [Text] / E. A. Whitsel, T. E. Raghunathan, R. M. Pearce // Europ. Heart. J. — 2001. — Vol. 22. — P. 165–73.
12. Распространенность клинических форм диабетической дистальной полинейропатии в амбулаторной практике [Текст] / Л. А. Капустина, О. С. Нестерова, А. Н. Бойко [и др.] // VIII Московский городской съезд эндокринологов: материалы съезда, Москва, 11–12 марта 2010 г. — М., 2010. — С. 57–59.
13. Диабетическая полинейропатия [Текст] / под ред. В. Г. Вогралика. — Н. Новгород, 1996. — С. 6–13.
14. Watkins, P. J. Diabetes mellitus and the nervous system [Text] / P. J. Watkins, P. K. Thomas // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1998. — Vol. 65. — P. 620–633.
15. Vinik, A. I. Diabetic cardiovascular autonomic [Text] / A. I. Vinik, D. Ziegler // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 387–397.
16. Шепелькевич, А. П. Диагностика, лечение автономной нейропатии у больных сахарным диабетом [Текст]: учеб.-метод. пособие / Бел. гос. мед. ун-т; [авт. А. П. Шепелькевич, Э. В. Забаровская]. — Минск, 2004. — 12 с.
17. Boulton, A. J. Diabetic Neuropathies: a statement by the American Diabetes Association [Text] / A. J. Boulton, A. I. Vinik, J. C. Arezzo // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 88. — P. 956–962.
18. Caselli, A. Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction [Text] / A. Caselli // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006. — Vol. 77. — P. 927–932.
19. Gorson, K. C. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients [Text] / K. C. Gorson, A. H. Ropper // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006. — Vol. 77. — P. 354–358.
20. Tesfaye, S. Vascular risk factors and diabetic neuropathy (EURODIAB Prospective Complication Study Group) [Text] / S. Tesfaye, N. Chaturvedi, S. E. Eaton // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 341–350.
21. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [Text] // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329 (14). — P. 977–986.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [Text] // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
23. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients [Text] / M. Shichiri, H. Kishikawa, Y. Ohkubo [et al.] // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, Suppl. 2. — P. 21–29.
24. Singh, R. Advanced glycation endproducts: a review [Text] / R. Singh, A. Bareen, T. Mori // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44 (2). — P. 129–146.
25. Orstavik, K. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy [Text] / K. Orstavik // J. Neurosci. — 2006. — Vol. 26. — P. 11287–11294.
26. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications [Text] / P. S. Van Dam, B. S. Van Asbesk, D. W. Erceleus [et al.] // Diabetes Metabol. Rev. — 1995. — Vol. 11. — P. 181–192.

27. Focal entrapment neuropathies in diabetes [Text] / A. I. Vinik, A. Mehrabyan, L. Colen, A. J. Boulton // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1783–1788.
28. Lee, A. Y. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract [Text] / A. Y. Lee, S. S. Chung // *FASEB J*. — 1999. — Vol. 13. — P. 23–30.
29. Ward, J. D. Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. A hypothesis [Text] / J. D. Ward // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, Suppl. 2. — P. 94–97.
30. Sima, A. A. Metabolic alterations in experimental models [Text] / A. A. Sima, C. R. Pierson // *Textbook of Diabetic Neuropathy* / Thieme. — 2002. — P. 97–105.
31. Epidermal nerve innervations in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy [Text] / A. G. Smitt, P. Ramachandran, S. Tripp [et al.] // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57. — P. 1701–1704.
32. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy [Text] / V. Granberg, N. Ejskjaer, M. Peacman [et al.] // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1959–1964.
33. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders [Text] / G. S. Hotamisligil // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 860–867.
34. Leininger, G. M. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy [Text] / G. M. Leininger // *Nat. Clin. Pract. Neurol*. — 2006. — Vol. 2. — P. 620–628.
35. Попова, В. В. Хемокины при сахарном диабете 1-го типа у человека (обзор литературы и собственные данные) [Текст] / В. В. Попова, К. П. Зак // *Укр. Мед. журн.* — 2008. — № 6 (68). — С. 25–30.
36. Жукова, Л. А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактики и лечение [Текст]: метод. рекомендации / Курский гос. мед. ун-т [авт. Л. А. Жукова, Т. Ю. Лебедев, А. А. Гуламов]. — М., 2003. — 24 с.
37. Балаболкин, М. И. Эндокринология [Текст] / М. И. Балаболкин. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 582 с.
38. Дедов, И. И. Эндокринология [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М.: Медицина, 2000. — С. 494–500.
39. Деревянко, И. И. Осложнённые инфекции мочевыводящих путей: диагностика и лечение [Текст] / И. И. Деревянко // *Consil. Med.* — 2003. — № 5 (7). — С. 376–378.
40. Хайкина, Е. В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом [Текст] / Е. В. Хайкина, Г. К. Решедько, М. В. Морозов // *Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 36–44.
41. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия [Текст] / А. Л. Верткин, Х. М. Торшхоева, О. Н. Ткачева [и др.] // *Лечащий врач*. — 2006. — № 4. — С. 29–31.
42. Котов, С. В. Диабетическая нейропатия [Текст] / С. В. Котов А. П. Калинин, И. Г. Рудаков. — М.: Медицина, 2000. — 150 с.
43. Kempler, P. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy [Text] / P. Kempler. — *Neuropathies Springer*. — 2002. — 208 p.
44. Балаболкин, М. И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии [Текст]: метод. рекомендации / [авт. М. И. Балаболкин]. — М., 2002. — 24 с.
45. Cunningham, M. J. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms [Text] / M. J. Cunningham, D. K. Clifton, R. A. Steiner // *Biol. Reprod.* — 1999. — Vol. 60. — P. 216–222.
46. Хопельман, А. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете [Текст] / А. Хопельман, С. Гирлиник // *Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. — 2000. — № 2. — С. 40–46.
47. Naber, K. G. Рекомендации Европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов [Текст] / под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. — Смоленск.: МАК-МАХ, 2007. — С. 352–566.
48. Andriole, V. T. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes- enemy or innocent visitor? [Text] / V. T. Andriole // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1617–1619.
49. Manioto Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria [Text] / G. K. Harding, G. G. Zhanel, L. E. Nicolle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1576–1583.
50. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes [Text] / S. E. Geerlings, R. P. Stolc, M. J. Camps [et al.] // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 1737–1741.
51. Mackie, A. D. Urinary tract infection in diabetes mellitus [Text]. In ed. *Infections of the kidney and urinary tract* / W. R. Cattei. — Oxford: Oxford, Medical Publication (Oxford University Press). — 1996. — P. 218–233.
52. Дедов, И. И. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете [Текст] / И. И. Дедов, Д. Г. Курбатов, А. Е. Лепетухин // *Урология*. — 2009. — № 4. — С. 74–79.
53. Горюловский, Л. М. Диабетическая цистопатия [Текст] / Л. М. Горюловский, Д. А. Лахно // *Урология*. — 2003. — № 6. — С. 65–70.
54. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? [Text] / C. Hampel, R. Gillitzer, S. Pahernic [et al.] // *Urologe A*. — 2003. — Vol. 42. — P. 1556–1563.
55. Said, G. Diabetic Neurohathy [Text] / G. Said // *Nat. Clin. Pract. Neurol*. — 2007. — Vol. 3 (6). — P. 331–340.
56. Sinnreich, M. Diabetic neurohathies. Classification, Clinical features, and pathophysiological basis [Text] / M. Sinnreich, B. V. Taylor, P. J. Dyck. // *Neurologist*. — 2005. — Vol. 11 (2). — P. 63–79.

57. Дедов, И. И. Сахарный диабет [Текст]: Руководство для врачей / И. И. Дедов. — «Универсум Паблишинг», 2003. — 378 с.
58. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates: a population-based study in Morocco [Text] / S. Berrada, N. Kadri, S. Mechakra-Tahiri [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 2003.—Vol. 15, Suppl 1. — P. S3–57.
59. Epidemiologic assessment of erectile function in a selected mexican population [Text] / P.N. Hernandez Moreno, R. Mendoza Martinez, I. Hernandez Marin [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* — 2003. — Vol. 71. — P. 332–342.
60. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) [Text] / D. F. Penson, D. M. Latini, D. P. Lubeck [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26 (4). — P. 1093–1099.
61. Bacon, C. G. Association of Type and Duration of Diabetes With Erectile Dysfunction in a Large Cohort of Men [Text] / C. G. Bacon, F. B. Hu, E. Giovannucci // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25, № 8. — P. 1417.
62. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете [Текст] / под ред. М. И. Коган. — М.: МИА, 2005. — 224 с.
63. Comorbidities associated with diabetic foot complications among Asian Americans in southern California [Text] / P. Y. Han, R. Ezquerro, K. M. Pan [et al.] // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 93, № 1. — P. 37–41.
64. Nusbbaum, M. R. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors [Text] / M. R. Nusbbaum // *J. Am. Osteopath. Assoc.* — 2002. — Vol. 102 (12), Suppl. 4. — P. 1–6.
65. Роживанов, Р. В. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом: скрининг, структура, прогностическое значение [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03: защищена 15.03.2005: утв. 22.07.2005 / Роживанов Роман Викторович. — М., 2005. — 133 с.
66. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes [Text] / S. Dhindsa, S. Prabhakar, M. Sethi [et al.] // *The J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89, № 11. — P. 5462–5468.
67. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients [Text] / O. Alexopoulou, J. Jamart, D. Maiter [et al.] // *Diabetes Metabol.* — 2001. — Vol. 27, № 3. — P. 329–336.
68. Dailey, G. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus [Text] / G. Dailey, M. S. Kim, J. F. Lian // *Clin. Ther.* — 2001. — Vol. 23 (8). — P. 1311–1320.
69. Vimk, A. L. Diabetic neuropathies [Text] / A. L. Vimk, T. S. Park, K. B. Stansberry // *Diabetologia.* — 2000. — Vol. 43. — P. 957–973.
70. Anderson, R. M. Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care [Text] / R. M. Anderson, M. M. Funnell // *Diabetes Educ.* — 2000. — Vol. 26, № 4. — P. 597–604.
71. Benbow, S. J. A diabetic peripheral neuropathy and quality of life [Text] / S. J. Benbow, M. E. Wallymahmed, I. MacFarime // *Q. J. Med.* — 1998. — Vol. 91. — P. 733–737.
72. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37) [Text] // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22, № 7. — P. 125–36.
73. Аметов, А. С. Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее [Текст] / А. С. Аметов, И. А. Строков // *Российские медицинские вести.* — 2001. — Т. 4, № 1. — С. 35–40.
74. Hirsch, A. Dimensions of quality of life in people with non-insulin-dependent diabetes [Text] / A. Hirsch, C. Bartholomae, T. Volmer // *Qual. Life. Res. (Netherlands).* — 2000. — Vol. 14, № 5. — P. 235–244.
75. Антонычев, С. Ю. Исследование качества жизни больных сахарным диабетом 1-го типа [Текст] / С. Ю. Антонычев, Т. В. Мохоорт // *Медицинская панорама.* — 2003. — № 3. — С. 42–44.
76. Вегетативные расстройства [Текст] / под редакцией А. М. Вейна. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 390 с.
77. Курбатов, Д. Г. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом (обзор литературы) [Текст] / Д. Г. Курбатов, Р. В. Роживанов, Д. В. Приймак // *Русский Медицинский Журнал.* — 2009. — Т. 17, № 25. — С. 37–40.
78. Quality of life effects of alprostadil therapy for erectile dysfunction: results of a trial in Europe and South Africa [Text] / R. J. Willke, W. Yen, G. R. Parkerson [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 1998. — Vol. 10. — P. 239–246.
79. Fonseca, V. Fredlund Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials [Text] / V. Fonseca, A. Seftel, J. Denne // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1914–1923.
80. Impotence in Diabetes [Text] // ed. by D. E. Price, W. D. Aleksander — London, 2002. — 164 p.
81. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates [Text] / K. K. Chew, C. M. Earle, B. G. Stuckey [et al.] // *Int. J. Impot. Res.* — 2000. — Vol. 12. — P. 41–45.
82. Kongkanand, A. The Thai Erectile Dysfunction Epidemiological Study Group: Prevalence of erectile dysfunction in Thailand [Text] / A. Kongkanand // *Int. J. Androl.* — 2000. — Vol. 23, Suppl. 2. — P. 77–80.
83. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy [Text] / F. Parazzini, Fabris F. Menchini, A. Bortolotti [et al.] // *Europ. Urol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 43–49.

84. *Sidibe, E. H.* Principal complications of diabetes mellitus in Africa [Text] / E. H. Sidibe / *Ann. Med. Intern.* — 2000. — Vol. 151. — P. 624–628.
85. Симптоматика, диагностика и лечение острых воспалительных заболеваний у больных сахарным диабетом [Текст] / Д. Г. Курбатов, С. А. Дубский, А. Е. Лепетухин, М. В. Шестакова [и др.] // *Сахарный диабет.* — 2009. — № 2. — С. 72–75.
86. *Левин, О. С.* Диагностика и лечение диабетической полинейропатии [Текст] / О. С. Левин // *Cons. Med.* — 2009. — Т. 11, № 9. — С. 75–81.
87. *Melecos, M. D.* Complicated urinary tract infections [Text] / M. D. Melecos, K. G. Naber // *Int. J. Ant. Agents.* — 2000. — Vol. 15. — P. 247–256.
88. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [Text] / T. Solomon, J. M. Boulton, Peter J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33 (10). — P. 2285–93.