

На правах рукописи

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Аникеева Ольга Юрьевна

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОСЕНСОРНЫХ И МИКРОСОСУДИСТЫХ
НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ
И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

14.01.11 - нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор О.А. МУДРОВА

доктор медицинских наук, профессор Е.Н. СМЕРНОВА

Пермь – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)	13
1.1. Патогенез полинейропатии при гипергликемии.....	14
1.2. Клинические проявления дистальной полинейропатии	20
1.3. Нейрофизиологические методики, применяемые для диагностики полинейропатии при гипергликемии.....	26
1.4. Патогенетическая терапия полинейропатии при гипергликемии	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика пациентов.....	35
2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования	39
2.3. Методики лечения.....	49
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	50
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОСЕНСОРНЫХ И МИКРОСОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИЕЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ.....	52
3.1. Проявления нейропатии тонких волокон и результаты количественного сенсорного тестирования у пациентов с диабетической полинейропатией...	52

3.2. Корреляционные взаимоотношения параметров поверхностной чувствительности и лабораторных показателей у пациентов с диабетической полинейропатией	61
3.3. Нарушения микроциркуляции у пациентов с диабетической полинейропатией.....	64
3.4. Корреляционные взаимоотношения нейросенсорных и микрососудистых показателей	67
Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ	72
4.1. Динамика нейросенсорных параметров в процессе лечения препаратом альфа-липоевой кислоты	72
4.2. Динамика гормональных и метаболических показателей в процессе лечения препаратом альфа-липоевой кислоты	95
4.3. Прогнозирование перехода нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
ВЧ	- порог возникновения ощущения вибрации
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДПН	- диабетическая полинейропатия
ИА	- индекс атерогенности
ИМТ	- индекс массы тела
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
НДСм	- модифицированная шкала нейропатического дисфункционального счета
НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	- окружность талии
ОТ/ОБ	- индекс абдоминального ожирения
ОХС	- общий холестерин
САД	- систолическое артериальное давление
СД2	- сахарный диабет 2 типа
ТБ	- порог возникновения боли, индуцированной теплом
ТГ	- триглицериды
Тк	- температурный коэффициент стопы
ТЧ	- порог возникновения теплового ощущения
ХБ	- порог возникновения боли, индуцированной холодом
ХЧ	- порог возникновения холодового ощущения
СРБ	- С-реактивный белок
НbA1C	- гликированный гемоглобин
QST	- quantitative sensory testing (количественное сенсорное тестирование)

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) как в мире, так и в России носит характер эпидемии. На сегодняшний день СД вышел на третье место, после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и смерти людей, в том числе и трудоспособного возраста. Число больных СД в России на начало 2016 г. составляет более 4 млн. человек и, согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия увеличится в 1,5 раза. Очевидно, что современные статистические данные не отражают фактической распространенности заболевания, поскольку оно манифестирует с минимально выраженной симптоматикой, а диагноз ставится случайно при обследовании групп повышенного риска и при возникновении диабетических осложнений спустя несколько лет от дебюта [71].

В структуре неврологических осложнений при СД2, диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает первое место. Около 70% поражений периферической нервной системы приходится именно на симметричную ДПН [28]. Однако доказано, что фактическая распространенность осложнений СД превышает регистрируемую, а у половины больных они выявляются лишь в развернутую клиническую стадию [60], что обуславливает запоздалую патогенетическую терапию. Необходимость своевременной диагностики продиктована тем, что ДПН в 50-70% случаев является причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей и часто сопровождается автономной дисфункцией внутренних органов [6, 8, 24]. В связи с этим, ДПН следует рассматривать не только, как показатель высокого риска развития синдрома диабетической стопы, но и смертности в целом [63].

Следует отметить, что у половины больных ДПН протекает бессимптомно и выявляется лишь при тщательном обследовании [49]. Распространенность ДПН составляет около 5% в дебюте СД, а при использовании электрофизиологических методов диагностики частота обнаружения нарушения функций периферических нервов возрастает до 100% [45]. Между тем, есть сообщения, что диабетическая нейропатия, развивается

уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе [142]. Именно эти факты подтверждают необходимость комплексного обследования пациентов с гипергликемией для раннего выявления неврологических осложнений.

Доклинические изменения обусловлены повреждением тонких немиелинизированных А-дельта и С-волокон чувствительных нервов. Эти изменения проявляются в нарушении восприятия температурной и болевой чувствительности, с увеличением их порога [35]. Стандартное неврологическое обследование больных с гипергликемией не позволяет выявить начальные чувствительные нарушения. Методика конфокальной биомикроскопии роговицы с оптической когерентной томографией глаза, предлагаемая для диагностики доклинических форм нейропатии, сложна и многозатратна. С целью оценки дисфункции тонких волокон предложена методика количественного сенсорного тестирования - QST (quantitative sensory testing) с использованием компьютерного устройства - TSA-II. Прибор сертифицирован Американской Академией неврологии в 1970 году, и тогда же была доказана клиническими испытаниями возможность использования QST для обнаружения доклинической диабетической нейропатии при СД1 типа [129]. В то же время, применение методики количественного сенсорного тестирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа является адекватным способом диагностики ранних изменений чувствительности.

Для предупреждения прогрессирования процесса дегенерации нерва и замедления развития полинейропатии наиболее актуальным является выбор современного патогенетического лекарственного средства, каким являются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). Эффективность и безопасность которых доказана в широкомасштабных многоцентровых клинических исследованиях - ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATANII [59, 236, 238]. Влияние отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) на параметры чувствительности у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена не описаны.

Распространенность нарушений углеводного обмена постоянно прогрессирует в популяции, а вместе с ними увеличивается частота неврологических осложнений. Обоснование использования простой, доступной и воспроизводимой методики оценки состояния чувствительности и эндотелиальной функции у больных с гипергликемией, стоит на повестке дня. Эффективность и безопасность применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) также является велением времени.

Степень разработанности проблемы

Проблема ранней диагностики диабетической полинейропатии активно изучается в последние годы. Распространенность этого состояния представляется более высокой, чем реальная выявляемость, что подтверждается наличием полинейропатии при манифесте сахарного диабета (Сунцов Ю.И., 2011, Петунина Н.А. и соавт., 2011) [60]. Однако, предлагаемые методики: конфокальная биомикроскопия роговицы, оптическая когерентная томография глаза, требуют дополнительного дорогостоящего оборудования и обучения персонала (Цыренжапова Р.Б. и соавт., 2013) [65].

Методика QST позволяет дифференцировать поражения тонких волокон и диагностировать доклинические изменения чувствительности при гипергликемии на начальных этапах (Dyck P.J. et al, 2000, 2003) [116,117].

Благодаря активному изучению эндотелиальной дисфункции, были представлены данные о взаимосвязи диабетической полинейропатии и микрососудистых нарушений при гипергликемии (Занозина О.В. 2010, Смирнова Е.Н. и соавт. 2011, 2013) [24, 54, 55]. Сочетанные нарушения установлены у больных сахарным диабетом, в связи с чем, выявление их на доклинической стадии полинейропатии могут иметь благоприятное прогностическое значение. Дисфункция эндотелия диагностируется при помощи биохимических маркеров (эндотелин-1, фактор Виллебранда и т.д.) или при исследовании микроциркуляции. С помощью метода вейвлет-анализа колебаний кожной температуры установлено нарушение

вазодилатации при сахарном диабете и метаболическом синдроме (Подтаев С.Ю., Смирнова Е.Н. 2009).

Применение альфа-липоевой кислоты на доклинической стадии диабетической полинейропатии не изучено. Однако, учитывая патогенетическое действие препарата, можно предположить не только улучшение чувствительности, но и полное ее восстановление.

Изучение особенностей нарушения чувствительности на доклинической стадии диабетической полинейропатии у больных с различными видами нарушений углеводного обмена и эффект отечественного препарата альфа липоевой кислоты поможет уточнить патогенетические связи гипергликемии с чувствительными и микрососудистыми нарушениями

Цель исследования

Выявить нейросенсорные и микрососудистые особенности доклинической стадии диабетической полинейропатии при различных нарушениях углеводного обмена и оценить эффективность применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты.

Задачи исследования

1. Выявить с помощью нейросенсорного исследования и описать особенности доклинической стадии полинейропатии у больных с различными нарушениями углеводного обмена.

2. Оценить корреляционные взаимоотношения между характеристиками поверхностной чувствительности и метаболическими параметрами у пациентов на доклинической стадии диабетической полинейропатии.

3. Сопоставить показатели поверхностной чувствительности и эндотелиальной функции у больных с гипергликемией.

4. Оценить на фоне комплексной терапии эффективность применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полинейропатией.

Научная новизна

Впервые у больных с различными видами нарушений углеводного обмена проведено обследование с помощью количественного сенсорного тестирования и выявлены доклинические отклонения в параметрах поверхностной чувствительности. Тяжесть определяемых нарушений ассоциирована с выраженностью обменных расстройств.

Получен патент на изобретение: способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517 от 20.12.2013). Расчет предложенного температурного коэффициента стопы у пациентов с гипергликемией позволяет оценить степень снижения температурной чувствительности.

Впервые показано, что у пациентов с доклинической стадией диабетической полинейропатии порог восприятия тепловой и холодовой чувствительности нарушен. Пациенты с сахарным диабетом ощущают тепло на том уровне, где здоровые лица воспринимают боль, индуцированную теплом. Температура порога возникновения боли, индуцированной холодом у здоровых лиц соответствует лишь порогу возникновения холодового ощущения у больных сахарным диабетом 2 типа.

У больных с нарушением толерантности к глюкозе значения порога возникновения боли, индуцированной теплом близки к параметрам, полученным у больных сахарным диабетом 2 типа, в то время, как значения порога возникновения боли, индуцированной холодом – аналогичны показателям здоровых лиц.

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе возникает вследствие изменения процесса вазодилатации и ассоциирована с метаболическими расстройствами и нарушением восприятия тепла (исследование поддержано ГРАНТОМ РФ 14-15-00809).

Включение в комплексную терапию отечественного препарата альфа-липоевой кислоты в течение 3 месяцев у пациентов с доклинической стадией диабетической полинейропатии, привело к значительному улучшению

температурной чувствительности вплоть до ее полного восстановления у каждого четвертого пациента с сахарным диабетом и у половины больных с нарушением толерантности к глюкозе.

Практическая значимость

Подтверждена возможность использования у больных с различными нарушениями углеводного обмена методики количественного сенсорного тестирования для выявления доклинических нарушений диабетической полинейропатии и их мониторинга.

Получен патент на изобретение: способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517 от 20.12.2013). Для диагностики выраженности диабетической полинейропатии нижних конечностей предложен расчетный температурный коэффициент стопы, его значение более 2 баллов свидетельствует о появлении начальных изменений.

Показано положительное влияние комплексной терапии с включением отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) у больных с гипергликемией на показатели температурной чувствительности и метаболические параметры.

Установлены предикторы перехода нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа: значения температурного коэффициента стопы, гликированного гемоглобина, уровень С-реактивного белка, индексы атерогенности и инсулинрезистентности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выраженность доклинических нейросенсорных нарушений у пациентов с диабетической полинейропатией связана со степенью метаболических расстройств.

2. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе установлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и нейросенсорными отклонениями.

3. Применение комплексной патогенетической терапии с включением отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) улучшает

нейросенсорный и метаболический статус у пациентов с диабетической полинейропатией.

Личный вклад автора в исследование

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, клиническом обследовании и наблюдении за больными, проведении количественного сенсорного тестирования для оценки невропатических нарушений. Выполнена статистическая обработка результатов, подготовка публикаций по теме диссертации. Получен патент - способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013).

Реализация результатов исследования

Работа выполнена на кафедрах неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ и в лечебно-диагностическом отделении ЗАО медицинского центра «Философия красоты и здоровья» г. Перми. Основные результаты работы внедрены в практику врачей лечебно-диагностического отделения медицинского центра «Философия красоты и здоровья» г. Перми, а также включены в процесс обучения клинических ординаторов и врачей неврологов и эндокринологов на кафедрах неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. Получен патент - способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013). Работа поддержана ГРАНТОМ Российского научного фонда № 14-15-00809.

Апробация работы проведена на межкафедральном совещании кафедр неврологии лечебного факультета им. профессора В.П. Первушина, неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 2-й Международной конференции "Качественное использование лекарств и фармаконадзор" (Казань, 2010г.), на V и VI Всероссийских диабетологических конгрессах (Москва, 2010 и 2013), на I и II научно-практических конференциях эндокринологов УФО (Екатеринбург, 2011 и 2012), на Всероссийском международном конгрессе «Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины» (С-Пб., 2012г.), на краевых эндокринологических научно –практических конференциях (Пермь, 2010, 2013, 2014, 2015 гг.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение - способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом (№2501517, 20.12.2013).

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 158 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 240 наименований работ, в том числе 70 отечественных и 170 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована – 48 таблицами, 12 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

Глава 1. ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

Рост числа людей, больных сахарным диабетом (СД), как в нашей стране, так и во всем мире, приобрел эпидемические масштабы. Прогнозируемое увеличение числа больных СД к 2025 году до 6% от населения планеты (380 млн. человек) при отсутствии действенных превентивных мер остро ставит задачу не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения развития осложнений, а также их своевременного и адекватного лечения. Наряду с другими диабетическими осложнениями структурные и функциональные изменения нервной системы играют роль фактора, ограничивающего качество и продолжительность жизни больных. Значимость поражений нервной системы при СД приобретает все большее значение, учитывая колоссальный рост числа людей, страдающих этим недугом.

Наиболее раннее и частое осложнение сахарного диабета – диабетическая полинейропатия (ДПН). По данным разных авторов, она встречается у 90-100% больных СД, даже на ранних стадиях. В некоторых случаях ДПН предшествует появлению клинических признаков СД. По данным С.В. Болгарской, уже при нарушении толерантности к глюкозе, ДПН регистрируется в 11% случаев, а в дебюте диабета 2-го типа – у 28% пациентов. В 78% случаев ДПН является главной причиной трофических язв нижних конечностей, поэтому важно своевременно выявлять и лечить это осложнение.

В структуре неврологических осложнений при сахарном диабете 2 типа, полинейропатия занимает первое место. Около 70% поражений периферической нервной системы приходится именно на симметричную ДПН. Следует отметить, что у половины больных ДПН субъективно протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. И

именно эти факты подтверждают необходимость комплексного обследования пациентов с предиабетом с целью выявления осложнений на ранних стадиях болезни.

Более того, именно ДПН в 50-70% случаев является причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Сенсомоторной нейропатии предшествует нейропатия тонких волокон (НТВ) и часто сопровождается автономной дисфункцией многих органов, и прежде всего сердца [8, 24].

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета [19].

Данные о распространенности этого осложнения зависят от метода диагностики и варьируются от 3,5–6,1% в дебюте СД. При использовании электрофизиологических методов диагностики частота обнаружения нарушений функции периферических нервов может возрасти до 100% [45]. Из всех форм ДПН наибольшую медицинскую и социальную значимость имеет сенсомоторная симметричная дистальная полинейропатия, так как ее развитие оказывает существенное влияние на качество жизни, трудоспособность и социальную активность больных, увеличивая общую летальность при СД в 2-3 раза.

1.1. Патогенез полинейропатии при гипергликемии

При СД 2 типа, у большинства больных первичным нарушением является инсулинорезистентность, которая приводит к усилению секреции инсулина. Гиперинсулинемия с одной стороны, уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях, усиливая инсулинорезистентность, с другой стороны, способствует ожирению, и β - клетки теряют способность реагировать на

гипергликемию. Нарушается регенерация β - клеток и возникает относительный дефицит инсулина. Благодаря чему снижается утилизация глюкозы в тканях и усиливается гликогенолиз и глюконеогенез в печени - возникает гипергликемия. Для СД2 с ожирением характерна дислипидемия, так как избыток инсулина стимулирует липогенез и секрецию липопротеидов низкой плотности [1,20, 50, 110].

Периферическая патология нерва у пациентов с гипергликемией характеризуется прогрессирующей дегенерацией нерва. Факторы, приводящие к развитию периферической нейропатии были не понятны до конца, поэтому различными авторами выдвинуто множество гипотез. Патогенез дистальной симметричной нейропатии сложен и является результатом взаимодействия многих факторов, к которым относятся различные метаболические, сосудистые, аутоиммунные, генетические и другие нарушения. Патогенетические механизмы поражения нервной системы сводятся к двум основным взаимодополняющим теориям: метаболической и сосудистой. Разными авторами доказана тесная взаимосвязь состояния эндоневрального кровотока и метаболических сдвигов [44, 45, 53, 95, 96, 122, 155, 205, 211, 231].

В развитии симметричных форм дистальной полинейропатии ведущее место занимает взаимосвязь патологических факторов.

Полиоловый путь. В основе метаболической теории развития ДПН лежит активизация полиолового пути. Гипергликемия приводит к увеличению уровня внутриклеточной глюкозы в нервах, что приводит к насыщению нормального гликолитического пути. Дополнительная глюкоза шунтируется через полиоловый путь и превращается в сорбитол под действием фермента альдозоредуктазы. Затем, при участии сорбитолдегидрогеназы, сорбитол превращается во фруктозу. Накопление сорбитола и фруктозы приводит к уменьшению миоинозитола нерва, к снижению мембранной- Na^+ / K^+

АТФазы, к нарушению аксонального транспорта и к структурному разрушению нерва, вызывая неправильное распространение потенциала действия. Сорбитол, являясь мощным осморегулятором, накапливается в тканях, в том числе в шванновских клетках, вызывая их отек, набухание и гибель [72,97, 135, 144, 154]. Этот патологический механизм является обоснованием к использованию ингибиторов альдозоредуктазы с целью улучшения нервной проводимости. Однако, в последние годы показано, что сорбитол накапливается в микромолярных, а не в миллимолярных концентрациях и не может существенно влиять на осмотический градиент [2,29,141,172, 185]. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что активизация полиолового пути трансформации глюкозы может влиять на состояние интраневрального кровотока, приводя к его снижению, развитию хронической гипоксии и, как следствие, к функциональным и структурным изменениям нервов [115,141,147, 202, 207].

Нарушение образования оксида азота. У исследователей встает вопрос о связующем звене метаболических и сосудистых нарушений. Все большее внимание ученых привлекает оксид азота - NO, который является мощным локальным вазодилатором. Повышение активности альдозоредуктазы препятствует образованию NO, что приводит к нарушению кровоснабжения нервов [98, 136, 167].

Нарушение метаболизма простагландинов. В развитии ДПН участвуют простагландины. Нарушение метаболизма которых вызывает нарастание тканевой гипоксии. По своей сути они являются сильными вазодилаторами. Снижение синтеза простагландинов, приводит к сужению интраневральных сосудов, агрегации тромбоцитов, нарастанию микроваскулярной ишемии и эндоневральной гипоксии. Кроме того, некоторые из них участвуют в генерации болевого импульса, снижая ноцицептивный порог [115, 125].

Повышение конечных продуктов гликозилирования (AGE). Неферментативная реакция избытка глюкозы с белками (включая белки периферических нервов), с нуклеотидами и липидами приводит к повышению конечных продуктов гликозилирования, которые могут играть определенную роль в срыве целостности нейронов и восстановительных механизмов. Изменения происходят в различных белковых структурах нервного волокна, включая нейрофиламенты, являющиеся основными структурными составляющими аксонов [2, 91, 93, 204], благодаря чему возникает нарушение аксонального транспорта в нервной клетке. Как показано в экспериментах, количество продуктов гликозилирования коррелирует с выраженностью поражения периферических нервов [92, 94, 212, 220].

Окислительный стресс. Относительная недостаточность инсулина при СД2 и, развившаяся впоследствии гипергликемия, приводит к развитию окислительного стресса, в результате происходит увеличенная продукция свободных радикалов, которые нарушают клеточные мембраны, что ведет к нарушению функции нервной ткани. Кроме того, у пациентов с гипергликемией отмечается недостаточность эндогенных антиоксидантных систем, в результате накапливаются продукты свободных радикалов и перекисей, оказывающих токсическое воздействие на клеточные структуры, в особенности на нейрональные мембраны [123, 145, 166, 186, 196, 223]. Свободно-радикальные реакции провоцируют прямые повреждения кровеносных сосудов, что приводит к ишемии нерва и запуску реакций старения. Несмотря на неполное понимание этих процессов, использование антиоксиданта альфа-липоевой кислоты, может быть перспективным для устранения нейропатических симптомов.

Витаминная недостаточность. Развитию нейропатии способствует недостаточность витаминов группы В. Нервная ткань относится к инсулиннезависимым и для поддержания в ней биохимических преобразований на достаточном уровне требуется комплекс витаминов

группы В, включая тиамин и пиридоксин. Гиповитаминоз В и С ведет к нарушению обмена углеводов в нервной ткани и накоплению свободных радикалов и продуктов ПОЛ [2, 208, 229].

Сосудистый фактор. В последнее время продолжают дискуссии относительно роли сосудистого фактора в патогенезе ДПН. Уже давно известно, что при гипергликемии в эндоневральных сосудах развиваются изменения, характерные для диабетической микроангиопатии (утолщение базальной мембраны капилляров, гиперплазия перицитов, увеличение периваскулярного пространства), которые приводят к снижению кровотока, эндоневральной гипоксии и ишемии нервов [45, 85, 147, 155, 170, 204]. Однако ряд исследователей наблюдали утолщение базальной мембраны капилляров и при других заболеваниях, а также у практически здоровых людей. Огромная роль в регуляции эндоневрального кровотока принадлежит нейрональному контролю. Пери- и эпиневральные сосуды иннервируются симпатическими нервами, которые страдают уже на ранних стадиях СД [200]. В то же время, к эндоневральной гипоксии приводят и гемореологические факторы. Такие, как повышенная вязкость крови, пониженная способность эритроцитов к деформации, нарушение константы диссоциации гемоглобина в результате неферментного гликирования [93,94,113,124]. Таким образом, микроциркуляторные нарушения участвуют в развитии ДПН, причем наибольшее значение придается изменениям в системе интраневральных сосудов.

Аутоиммунные механизмы повреждения. Подтверждено рядом авторов, что при фокальных или асимметричных синдромах диабетической нейропатии, могут играть важную роль и аутоиммунные механизмы [2, 104, 111, 159]. Доказано, что у больных с дистальной симметричной полинейропатией имеются специфические антитела к глутаминовой кислоте. Наличие этих антител в исследовании сочеталось со снижением скорости распространения возбуждения по нервам, указывающим на

демиелинизирующий характер поражения [154]. Отмечено, что аутоиммунные механизмы при инсулинозависимом диабете могут способствовать быстрому прогрессированию и тяжелому течению ДПН [124, 200]. При СД 2 типа иммунные нарушения возникают не первично, а в ответ на имеющиеся метаболические сдвиги, которые и вызывают появление аутоантигенов.

Взаимосвязь сочетанных факторов. Проблемы, которые являются следствием метаболических сдвигов или содействуют нарушениям биохимических процессов, включают измененную экспрессию генов с измененными клеточными фенотипами, изменения в физиологии клетки, связанной с эндоскелетной структурой или клеточным транспортом, сокращение количества нейротропинов, и ишемией нерва.

В последнее время активно изучается один из предрасполагающих механизмов развития ДПН - дефицит нейротрофического обеспечения, осуществляемый факторами роста [74, 240]. Нейротрофические факторы необходимы для поддержания нормальной функции и роста сенсорных, симпатических и двигательных нейронов, они способствуют предотвращению ретроградной дегенерации и принимают участие в процессе регенерации нервов [140, 148, 186, 203, 216, 219]. Инсулин и инсулиноподобные факторы роста, а также рецепторы к ним обнаружены в нервной ткани и ткани скелетных мышц. Уже стало известным, что содержание данных рецепторов снижено при СД, что соотносится с тяжестью повреждения периферических нервов и микрососудистых нарушений [9, 149, 220, 235]. Также, нейротрофические факторы защищают нейроны от апоптоза.

Известно, что в патогенезе дистальной нейропатии принимают участие гены, участвующие в синтезе ламинина - гликопротеина, который является составной частью мембраны капилляров и который участвует в процессах регенерации нервов [45, 171]. В настоящее время проводятся исследования по

определению роли генов, кодирующих синтез витамина Д в развитии ДПН. Так же, в последнее десятилетие, установлена роль витамина Д в аутоиммунных реакциях [2].

Таким образом, можно увидеть тесную взаимосвязь и взаимовлияние различных звеньев патогенеза на развитие диабетической полинейропатии, однако нейросенсорные и эндотелиальные нарушения остаются еще малоизученными.

1.2. Клинические проявления диабетической полинейропатии

К наиболее часто встречающимся формам нейропатии при гипергликемии относится дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, клинические проявления которой отмечаются у 30-50% больных СД, в то время как доклинические нарушения, выявляемые при инструментальном обследовании, могут быть более чем в 90% случаев [2, 31, 79, 87, 112].

При СД1 типа дистальная полинейропатия обычно становится симптоматической примерно через 5 лет хронической длительной гипергликемии. И наоборот, пациенты с СД2 типа могут иметь нейропатию уже на момент установления диагноза. ДПН развивается постепенно и имеет медленно прогрессирующее течение. В начале своего развития нейропатия может проявляться широким спектром сенсорных, двигательных и вегетативных симптомов.

Сенсорные симптомы могут быть негативными или позитивными, диффузными или фокальными. Негативные сенсорные симптомы включают в себя чувство онемения или омертвления, вследствие нарушения всех видов чувствительности по полинейропатическому типу, в дистальных отделах конечностей по типу «носков» и «перчаток». Потеря равновесия, особенно с

закрытыми глазами, и безболезненные повреждения из-за потери чувствительности - являются общими симптомами. Позитивные симптомы могут быть описаны, как жжение, колющая боль, покалывание, как ощущение поражения электрическим током, тяжесть, гиперчувствительность при прикосновении.

Выявляемые у больных с СД2 нарушения вибрационной чувствительности, снижение ахилловых рефлексов, указывают на вовлечение в патологический процесс толстых быстропроводящих нервных волокон. В развернутой клинической стадии ДПН отмечаются двигательные нарушения, сопровождающиеся умеренной гипотрофией мышц голени и стоп [18, 75, 86, 103]. Двигательные проблемы могут включать дистальную, проксимальную слабость или общую слабость. В верхних конечностях, дистальные двигательные симптомы могут включать нарушение тонкой координации рук и трудности в таких задачах, как открытие банки или поворот ключа. Внезапная травматизация стоп или частые падения могут быть ранними симптомами слабости ног. Проксимальные симптомы включают слабость конечностей, трудности восхождения вверх и вниз по лестнице, трудности при вставании из положения сидя или лежа.

В самом общем представлении, дистальная нейропатия с симметричными сенсомоторными симптомами – это небольшая слабость стоп, которая не всегда может быть замечена. Очень редко встречается сильная слабость, которая должна приводить к расследованию других причин, таких как хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, или васкулит. Более сильная слабость может наблюдаться при синдромах асимметричной диабетической нейропатии.

О поражении вегетативных волокон свидетельствуют трофические изменения кожи, ногтей, образование безболезненных язв. Вегетативные симптомы могут быть с нарушением потоотделения (сухая кожа из-за

отсутствия потливости или, наоборот, с чрезмерным потоотделением в определенных областях), зрачковые (плохая темновая адаптация, повышенная чувствительность к яркому свету), сердечнососудистые (постуральные головокружения, потеря сознания), мочевыделительные (позывы на мочеиспускание, недержание мочи, подтекание (неудержание) мочи), со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, тошнота или рвота), и сексуальные (эректильная дисфункция и неудачная эякуляция у мужчин, потеря способности достичь сексуального оргазма у женщин).

Одним из частых симптомов дистальной нейропатии является боль, которая носит невропатический характер и возникает на любой стадии течения заболевания. Клинические варианты невропатической боли (дизестезическая, туннельная, мышечная) указывают на поражение различных типов нервных волокон. Например, дизестезические (жгучие, стреляющие) боли, сопровождаются нарушениями поверхностной чувствительности и вегетативными расстройствами и свидетельствуют о преимущественном повреждении тонких волокон нервов конечностей [58, 88]. У больных с клиническими проявлениями ДПН часто сочетаются различные варианты невропатической боли, что указывает на повреждение как тонких слабомиелинизированных, так и толстых быстропроводящих волокон периферических нервов.

Общепринятая классификация диабетических нейропатий, в общих чертах, делит их на симметричные и асимметричные нейропатии. Развитие симптомов зависит от многих факторов риска, таких как общее воздействие гипергликемии, повышение липидов, артериальное давление, курение, увеличение веса, а также от интенсивного воздействия других потенциально нейротоксических агентов, таких как этанол. Генетические факторы также могут играть роль. Установление диагноза требует тщательного анализа, так как пациенты с диабетом могут иметь нейропатию по другой причине.

В 1988 году Р. Дуск и соавт. в прогрессирующем развитии диабетической полинейропатии, выделил 3 стадии, которые в последующем были дополнены и рекомендованы в международном руководстве по диабетической нейропатии [116, 117].

Стадия 0 — отсутствие нейропатии.

Стадия 1 — бессимптомная (доклиническая) нейропатия:

1a – нет симптомов и признаков нейропатии, но есть нарушения неврологических тестов (проводимость по нерву, количественное сенсорное тестирование, тесты автономной нервной системы);

1b – нет симптомов и признаков нейропатии, но есть нарушения неврологических тестов и нарушения, выявленные при неврологическом осмотре.

Стадия 2 — симптомная нейропатия:

2a - есть симптомы и признаки нейропатии и есть нарушения неврологических тестов;

2b - есть симптомы и признаки нейропатии и есть нарушения неврологических тестов + слабость тыльных сгибателей стопы;

Стадия 3 — выраженная (осложненная) нейропатия, с нарушением трудоспособности.

В настоящее время предложено несколько вариантов классификаций ДПН. В клинической практике часто используется классификация Р.К. Thomas (1997), основанная на клинических проявлениях [217, 218].

1. Обратимая нейропатия
 - Гипергликемическая нейропатия
2. Генерализованная симметричная полинейропатия (диабетическая полинейропатия)
 - Хроническая сенсомоторная нейропатия (дистальная симметричная полинейропатия)
 - Острая болевая нейропатия
 - Автономная нейропатия

3. Фокальные и мультифокальные нейропатии

- Нейропатия краниальных нервов
- Тораколюмбальная радикулонейропатия
- Фокальные нейропатии конечностей
- Проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)

В представленной классификации отсутствуют указания на поражение центральной нервной системы при СД, что делает ее недостаточно полной. В.М.Прихожан (1981,1987) предложил выделять центральную и периферическую нейропатию. И.А.Строков с соавторами (1998), учитывая актуальность профилактики дистальной нейропатии, обращают особое внимание на доклиническую (бессимптомную) периферическую нейропатию, выявляемую при использовании инструментальных методов исследований (количественное сенсорное тестирование тонких волокон, ЭНМГ). С.В.Котов с соавторами (2000) объединили предыдущие классификации в более полную версию.

Периферическая невропатия:

1. симметричная, преимущественно сенсорная и дистальная полиневропатия;
2. асимметричная, преимущественно моторная и чаще проксимальная полиневропатия;
3. радикулопатия;
4. мононевропатия, в том числе множественная;
5. автономная (висцеральная) невропатия.

Центральная невропатия:

1. диабетическая энцефалопатия, энцефаломиелопатия;
2. острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма;
3. острое нарушение мозгового кровообращения (преходящее, инсульт).

Авторы предложенной классификации подчеркивают, что разделение на центральную и периферическую невропатию носит условный характер, так как поражение центральной и периферической нервной системы у больных СД часто развивается одновременно.

При дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии вовлекается несколько нервов диффузно и симметрично. Данный синдром был определен по-разному, но, как правило, принимается несколько ключевых критериев [111].

- У пациента должно быть нарушение углеводного обмена.
- Тяжесть полинейропатии соизмерима с продолжительностью и тяжестью нарушения углеводного обмена.
- Другие причины сенсомоторной полинейропатии должны быть исключены.
- Наличие в той или иной степени, повреждение сенсорных, двигательных и вегетативных функций, с преобладанием сенсорных нарушений.
- Обычно ДПН представляется, как болезненные парестезии и онемение, которые начинаются в пальцах ног и поднимаются проксимально, как «чулок» - распространение происходит в течение нескольких месяцев и лет.
- При нарушении чувствительности выше колен, в руках развиваются аналогичные симптомы, прогрессирующие проксимально, распространяясь подобно перчаткам.
- Обычно имеет место небольшая слабость мышц стопы и снижение ахилловых и коленных рефлексов.
- Потеря чувствительности предрасполагает к развитию трофических изменений на ногах.

- При нарушении проприоцептивного и вибрационного восприятия, может быть нарушение походки (сенсорная атаксия).

У взрослых пациентов с СД2 типа и симметричной ДПН на ранних стадиях заболевания преобладают сенсорные и вегетативные нарушения, указывающие на поражение тонких слабомиелинизированных волокон. По мере прогрессирования заболевания присоединяются двигательные нарушения в виде слабости преимущественно в дистальных отделах ног, снижение мышечно-суставного чувства, сопровождающееся в ряде случаев проявлениями сенситивной атаксии. Указанные клинические проявления свидетельствуют о повреждении толстых быстропроводящих волокон. Таким образом, нужно обращать особое внимание на доклиническую (бессимптомную) периферическую нейропатию, выявляемую при использовании инструментальных методов исследования (количественное сенсорное тестирование тонких волокон, ЭНМГ).

1.3. Нейрофизиологические методики, применяемые для диагностики полинейропатии при гипергликемии

В ранее проводимых исследованиях были отмечены расстройства болевой и температурной чувствительности, а также трофические изменения в области голени и/или стоп больных с дистальной нейропатией. Был сделан вывод о том, что симметричная дистальная нейропатия является изначально нейропатией тонких слабомиелинизированных волокон [88, 198, 225, 226].

Нейропатия тонких волокон – это состояние при котором доминирующим признаком является боль. Это часто встречающийся в клинической практике синдром, который может присутствовать как при полинейропатии, так и при моонейропатии при отдельных нозологических формах. Характерные признаки нейропатии тонких волокон:

- Дистальная симметричная нейропатия с преимущественным участием чувствительных волокон малого диаметра (А-дельта и С-волокон).
- Проявляется в виде болезненных парестезий, которые пациенты воспринимают, как жжение, колющие, сильные боли или судороги, которые увеличиваются по степени тяжести – ночью.
- Потеря болевой и температурной чувствительности с относительной недостаточностью дистальных рефлексов и проприоцепции.

Этиология нейропатии тонких волокон может быть различной, причинами которой чаще является СД и иммуноопосредованные заболевания, хотя причина может остаться неизвестной. Из-за своих физиологических особенностей, тонкие нервные волокна не могут быть обследованы при помощи электронейромиографии, таким образом, поставить диагноз особенно трудно. По данным Цыренжаповой Р.Б. и Алифировой В.М., 2013г. – из методик, позволяющих оценить состояние нервных волокон и толщину сетчатки, на сегодняшний день можно отметить оптическую когерентную томографию глаза (ОСТ) и ретинальную конфокальную микроскопию (НРТ) [65]. Однако, только некоторые исследования описывают патогенетическую взаимосвязь ретинальной микроваскулопатии и тяжести диабетической нейропатии [5, 119, 169, 191, 217, 227]. Таким образом, эти методы являются косвенными в отношении дистальной нейропатии при СД [65].

Количественное сенсорное тестирование (QST) является методом для оценки психофизического порога для холодовых и тепловых ощущений. Он используется для определения небольших повреждений нервных волокон. Тем не менее, диагностические критерии еще не определены и пока не существует "золотого стандарта" для клинической практики и научных исследований.

Большинство авторов отмечает, что показатели Количественного сенсорного тестирования при СД являются наиболее показательными вначале заболевания особенно на доклинической стадии ДПН, когда процесс

прогрессирующего разрушения тонких волокон еще не завершен. В случаях с ДПН отмечается симметричный характер поражения нервов конечностей, более выраженный в дистальных отделах, на что указывают показатели снижения тепловой, холодовой и болевой чувствительности. У больных на доклинической стадии ДПН с небольшой длительностью сахарного диабета показатели вибрационной чувствительности в дистальных отделах нервов могут оставаться нормальными, все зависит от времени диагностики и длительности заболевания [111]. Снижение показателей вибрационной чувствительности происходит, если возникает поражение быстропроводящих двигательных волокон большого диаметра. У пациентов с клиническими проявлениями дистальной сенсорной нейропатии наиболее часто наблюдается снижение всех видов чувствительности (тепловой, холодовой, болевой и вибрационной). В такой ситуации метод Количественного сенсорного тестирования является уже малоинформативным, так как тонкие чувствительные волокна у этих пациентов уже необратимо поражены. При клинической ДПН наиболее информативным методом становится электронейромиография. Данный метод исследования показывает снижение амплитуды потенциала действия чувствительных нервов, особенно в нижних конечностях [114, 184]. Таким образом, доклиническая полинейропатия заслуживает внимания не меньше, чем клиническая стадия заболевания и требует эффективных, воспроизводимых и, учитывая тенденции нашего времени, малозатратных методов исследования.

1.4. Патогенетическая терапия полинейропатии при гипергликемии

Контроль гликемии является самым эффективным мероприятием, которое замедляет начало и прогрессирование нейропатии. Взаимосвязь между уровнем глюкозы в крови и степенью поражения нервных волокон неоднократно подтверждалась в крупных мультицентровых исследованиях.

Было доказано, что у пациентов на ранних стадиях СД интенсивный контроль гликемии достоверно замедлял прогрессирование нейропатии [221]. Также актуальным является долговременный контроль гликемии на ранних этапах СД (так называемая «метаболическая память») (DCCT Research Group, 1993) [95]. В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что поддержание гликемии на уровне менее 6 ммоль/л уменьшает риск развития полинейропатии спустя 15 лет на 40% в сравнении с больными, поддерживающими уровень гликемии менее 15 ммоль/л [222].

С учетом современных представлений о механизмах поражения нервов разработан ряд патогенетически обоснованных методик лечения дистальной диабетической невропатии при гипергликемическом синдроме. Ведущим является назначение антиоксидантов для уменьшения проявления «окислительного» стресса. Альфа-липоевая кислота (АЛК) является антиоксидантом и коэнзимом митохондриальных дегидрогеназ (пируватдегидрогеназы и α -кетоглутаратдегидрогеназы), что приводит к накоплению АТФ в нервных клетках. В организме АЛК находится в 2-х формах: липоат и дигидролипоеат, образуя так называемый восстановительный цикл липоевой кислоты, который является одним из основных звеньев антиоксидантной защиты организма. Более того, АЛК из-за низкого редокс-потенциала способна переводить глутатионовую, цистеин-цистиновую системы и систему витаминов С/Е (это основные антиоксидантные системы организма) в редуцированные, то есть регенирированные формы, что способствует восстановлению тканей.

Клиническое применение тиоктовой кислоты для лечения диабетической периферической нейропатии началось после 1950 года. Применялись дозы от 30 до 300 мг (как внутривенно, так и перорально), проводилась оценка влияния на боль, рефлексы, чувствительность, скорость проведения по нерву. Согласно полученным результатам, дозы препарата были постепенно увеличены до 400-600 мг. Назначение проводилось эмпирически. Полученные результаты были противоречивы, для сравнения

использовались группы больных, получавших витамины группы В. В проводимых исследованиях различались сроки лечения, критерии оценки, что затрудняло анализ получения данных. В 1995 году было проведено первое исследование эффективности тиоктовой кислоты для лечения ДПН, выполненное с соблюдением требований доказательной медицины – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое – ALADIN (Alpha-Lipoic-Acid-in Diabetic neuropathy) с применением оригинального препарата Тиоктацид - трометамоловая соль альфа-липоевой кислоты (АЛК). Оценка эффективности и безопасности препарата проводилось на основании данных обследования и приема препарата/ плацебо у 328 пациентов в течение 3 недель. Исследование позволило установить эффективность и безопасность внутривенного введения альфа-липоевой кислоты, дозозависимую эффективность – оптимальной терапевтической дозы было признано использование суточной дозы в 600мг, так как увеличение дозы до 1200мг не приводило к увеличению эффективности, но сопровождалось значительным количеством побочных эффектов. Исследование продемонстрировало, что использование 600мг АЛК внутривенно в течение 3 недель (14 инъекций) приводило к достоверному снижению симптомов диабетической полинейропатии, включая боль, жжение, онемение и парестезии, по сравнению с плацебо. Недостатком проведенного исследования можно отметить оценку эффективности лечения только на основании анализа выраженности симптомов (шкала TSS) и полуколичественных методов клинического осмотра (шкала NDS), без проведения объективного тестирования функции нерва (электронейромиография).

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, выполненных с соблюдением требований доказательной медицины с использованием электронейромиографии, как наиболее объективного метода оценки состояния периферических нервов и контроля за эффективностью лечения.

В исследовании ALADIN II, закончившегося в 1999 году, изучалась целесообразность длительного применения пероральных форм альфа-липоевой кислоты (препарата Тиоктацид) в дозе 600 мг в сутки и 1200 мг в сутки по сравнению с плацебо в течение двух лет. Исследование доказало безопасность длительного применения препарата и показало достоверное увеличение скорости проведения по чувствительному нерву (n. suralis) в обеих группах пациентов, получавших оригинальный препарат и по двигательному нерву (n. tibialis) в группе больных, получавших оригинальный препарат в дозе 1200 мг в сутки, по сравнению с плацебо. К сожалению, недостатком проведенного исследования являлось малое количество пациентов (65 человек). Что возможно определило отсутствие четкого ответа на вопрос об эффективности по данным полуколичественных методов клинического осмотра (шкала NDS).

В исследовании ALADIN III, проведенного в 1999 году, у двух групп больных сахарным диабетом 2 типа применялось двухфазное лечение: внутривенное введение АЛК 600 мг в течение 3 недель с последующим пероральным приемом 1800 мг в сутки в течение 6 месяцев по сравнению с плацебо (167 и 174 пациента соответственно). В данном исследовании продемонстрированы достоверное снижение выраженности нейропатических симптомов при внутривенном введении тиоктовой кислоты и тенденция к улучшению при ее пероральном приеме. Однако, данные полученные при пероральном применении АЛК, не имели достоверных отличий от группы плацебо. В целом было сделано заключение, что при длительном пероральном приеме АЛК необходимо оценивать не воздействие на симптомы полинейропатии, а способность препарата замедлять прогрессирование полинейропатии.

Анализ результатов, закончившегося в 2008 году, исследования NATAN I (Neurological Assessment of Thiocctic Acid I), в котором изучались динамика, клиническая оценка неврологического дефицита и семь

электрофизиологических тестов у больных с диабетической полинейропатией, получавших пероральное лечение АЛК (препаратом Тиоктацид) в течение 4 лет. Была показана безопасность длительного приема препарата. Уменьшение неврологического дефицита и улучшение физиологических свойств нервных волокон.

Стандартные методы и сроки введения АЛК (препарата Тиоктацид) позволили провести в 2004 году мета-анализ результатов четырех исследований (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATANII) сравнив данные 716 больных с диабетической полинейропатией, получавших оригинальный препарат и 542 пациента, получавших плацебо [59]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК по сравнению с плацебо, отмечено, что внутривенное введение Тиоктацида в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной неврологической симптоматики и неврологического дефицита.

Результаты динамического наблюдения больных после окончания 3-недельного периода внутривенного введения АЛК показали, что влияние проведенного курса лечения на неврологические симптомы сохраняется в течение 6 месяцев после отмены, а на неврологический дефицит – в течение 1 месяца.

Было доказано, что лечение клинической стадии дистальной полинейропатии препаратами АЛК в дозе 600мг внутривенно в течение 3 недель является безопасным и эффективным. Основной эффект такого активного воздействия заключается в уменьшении симптомов полинейропатии. Однако для предупреждения происходящего процесса дегенерации нерва и замедления прогрессирования полинейропатии в большей степени актуальным является длительное назначение пероральных форм АЛК, безопасность которой доказана в широкомасштабных многоцентровых клинических доказательных исследованиях [63].

На конгрессе в Канаде (Торонто) 2010 года альфа-липоевая кислота была включена в Европейские рекомендации по лечению диабетической полинейропатии (EASD, Neurodiab), как единственное патогенетическое средство с доказанной в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности А [80, 209].

Н. Stracke Н. et al. (2008) продемонстрировали терапевтическую эффективность комбинации витаминов группы В в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании и выявили увеличение скорости проведения импульсов по малоберцовому нерву [213]. Наличие в составе Мильгаммы лидокаина делает обоснованным назначение препарата в качестве стартовой терапии при ДПН с умеренным и выраженным болевым синдромом [39].

Для патогенетического лечения ДПН может использоваться фенофибрат. В австралийском исследовании FREMANTLE (1237 пациентов с СД 2-го типа, 5 лет наблюдения) было показано достоверное снижение риска возникновения ДПН на 70% и обратное развитие уже имевшейся нейропатии на 40%, при применении данного препарата по 4 мес 2 раза в год [105].

В разных литературных источниках встречаются данные о положительных эффектах при ДПН амиридина (ипидакрин), церебролизина, гамма-линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина, Гинко Билоба, витамина С, витамина Е, этилметилгидроксипиридина сукцината, триметилгидразиния пропионата (мельдоний) [14, 26, 42].

Имеются сведения о новых методах лечения ДПН с применением ингибиторов альдоредуктазы. С. Chalk и соавт. [99] выполнили систематический обзор 32 рандомизированных контролируемых исследований данных Кокрановской библиотеки и не получили убедительных данных о преимуществе ингибиторов альдоредуктазы в лечении полинейропатии. Ингибиторы альдоредуктазы не используются для лечения ДПН в странах Северной Америки и Европы. В Японии разрешено

применение эпалрестата. В литературе есть указания на попытки лечения ДПН человеческим рекомбинантным фактором роста нерва, которые не увенчались успехом частично из-за возникновения выраженного болевого синдрома, обусловленного повышенным синтезом субстанции Р [77, 78]. К экспериментальным методам относится применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и аналогов простаглицлина, ингибиторов протеинкиназы С, аминуганидина, однако их эффективность при ДПН убедительно не доказана.

Таким образом, развитие представлений о патогенезе ДПН способствуют разработке и внедрению в клиническую практику новых методов патогенетической терапии. В литературе, на сегодняшний момент, содержится недостаточно данных о ранней диагностике диабетической нейропатии. Однако, выявление этого осложнения и лечение, начатое на ранних стадиях могут предотвратить не только дальнейшее прогрессирование, а также способствовать восстановлению функции нервных волокон.

Систематизация результатов многочисленных исследований в области нейродиабетологии делает актуальным разработку новых диагностических подходов к выявлению и своевременной медикаментозной коррекции доклинической стадии диабетической полиневропатии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось в медицинском центре «Философия красоты и здоровья» г. Перми в период с 2009 по 2012 годы. Было проведено обследование 246 пациентов с гипергликемией, обратившихся к врачу эндокринологу на амбулаторном приеме.

Критериями включения в работу были: 1) возраст от 46 до 72 лет; 2) наличие гипергликемии; 3) отсутствие клинических проявлений, характерных для ДПН; 4) выявление чувствительных нарушений при проведении количественного сенсорного тестирования; 5) согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: 1) наличие органических неврологических расстройств; 2) наличие когнитивных нарушений (27 и более баллов по шкале когнитивного статуса MMSE); 3) соматические заболевания в стадии декомпенсации; 4) психические заболевания; 5) прием ноотропов, транквилизаторов, антидепрессантов во время исследования или за 4 недели до исследования; 6) наличие противопоказаний к назначению октолипена.

Объектом исследования явились 66 пациентов, среди которых 49 женщин (74%) и 17 мужчин (26%), не имеющих клинических проявлений диабетической полинейропатии, с различной степенью нарушения углеводного обмена. Возраст пациентов на момент обследования варьировал от 46 до 72 лет, средний возраст составил 58 ± 4 лет ($58,7 \pm 7,36$ – для женщин, $56,9 \pm 7,15$ – для мужчин): до 50 лет - 5 больных (7,6%), 51 - 60 лет 38 больных (57,6%), 61 - 70 лет 19 больных (28,8%), 71 - 75 лет 4 больных (6%).

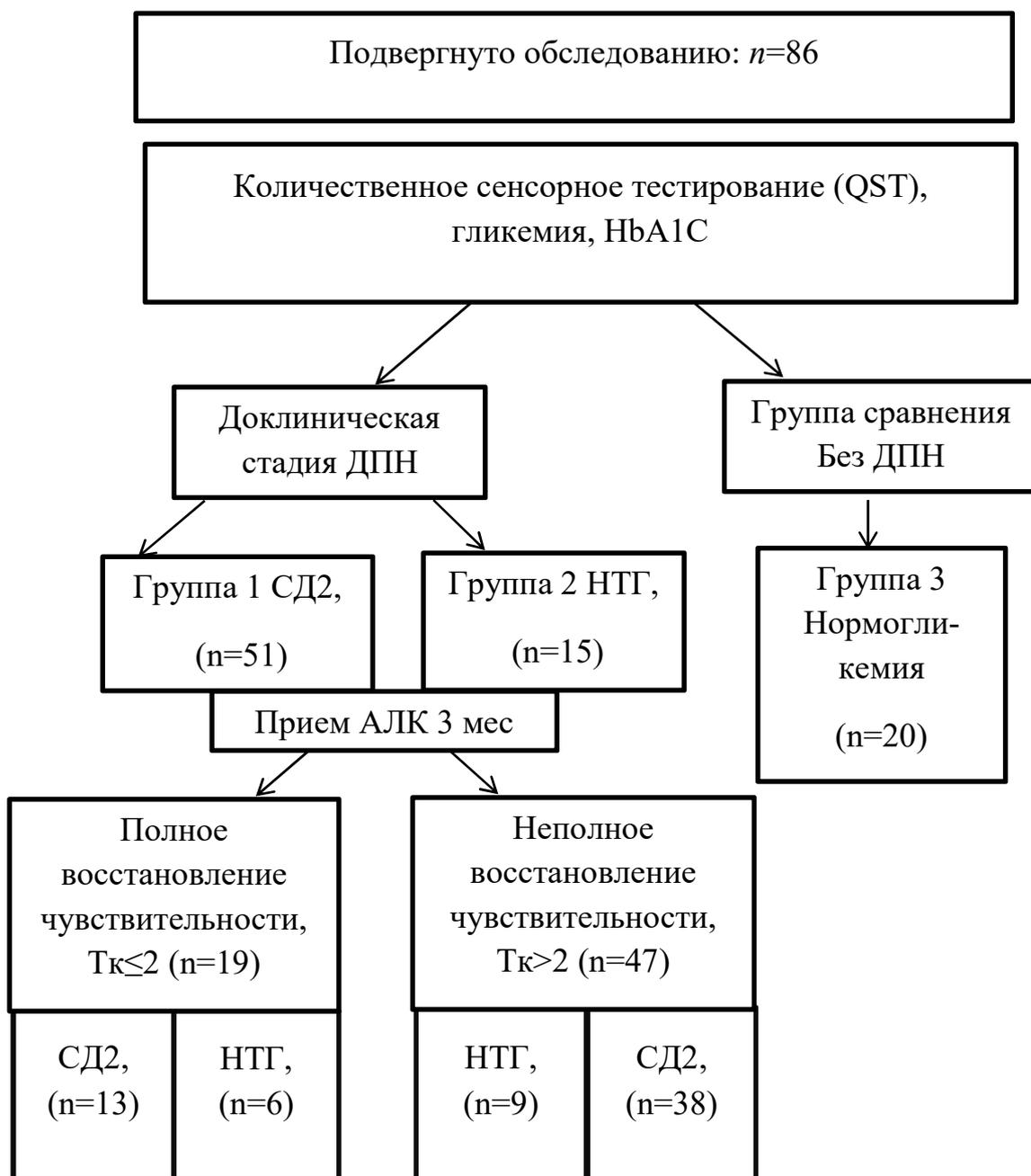


Рис. 2.1. Дизайн исследования

Работа представляет открытое двухэтапное проспективное рандомизированное активное продольное (динамическое) сравнительное исследование.

Этап I – Формирование групп пациентов в зависимости от степени нарушения углеводного обмена и наличия признаков дистальной полинейропатии. Выделено 3 группы:

1 группа - состояла из 51 пациента СД 2 без клинических проявлений полинейропатии.

2 группа представлена 15 пациентами с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).

3 группа – группа сравнения - сформирована из 20 человек, с нормогликемией без полинейропатии.

Этап II – Лечение больных 1 и 2 группы с признаками доклинической полинейропатии проводилось препаратом альфа-липоевой кислоты (Октолипен) 600мг/сут в течение 3 месяцев. Через 3 месяца по показателю температурного коэффициента стопы пациенты были разделены на подгруппу с полным восстановлением чувствительности, куда вошло 13 пациентов 1 группы и 6 больных 2 группы, и неполным восстановлением чувствительности, которую составили 38 пациентов 1 группы и 9 больных 2 группы. За нормальный уровень принят $T_k \leq 2$ (способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом №2501517 от 20.12.2013).

Сравнительная характеристика 1, 2 и 3 групп пациентов представлена в таблице 2.1. На основании исследования клинических критериев, группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени ожирения и когнитивному статусу (таблица 2.1). Артериальная гипертензия выявлялась: в 1 группе – в 39% наблюдений, во 2 группе – в 66% наблюдений, в 3 группе – в 35% наблюдений. При оценке метаболического статуса, была выявлена дислипидемия: в 1 группе – в 49% наблюдений, во 2 группе – в 40% наблюдений, в 3 группе – в 5% наблюдений. При оценке гликемии в трех группах, повышенный уровень гликированного гемоглобина был только в 1 группе и составил $8,15 \pm 0,26\%$, во 2 группе - $5,9 \pm 0,1\%$, у пациентов 3 группы - $4,96 \pm 0,09\%$.

В группе с нормогликемией ОТ не превышала $98 \pm 2,57$ см, соотношение ОТ/ОБ - $0,9 \pm 0,02$, возраст составил $56,9 \pm 1,16$ лет. При исследовании

гликемического профиля уровень гликемии не превышал $4,05 \pm 0,1$ ммоль/л, а постпрандиальной – $6,4 \pm 0,09$ ммоль/л.

Таблица 2.1

Сравнительная характеристика пациентов, Mann-Whitney U Test ($M \pm m$)

Основные клинические характеристики	1 группа (n=51)	2 группа (n=15)	3 группа (n=20)	p_{1-2}^*	p_{2-3}^*	p_{1-3}^*
Пол (жен), %	73	80	85	0,584	0,698	0,284
Возраст, лет	$58,7 \pm 0,8$ 7	$56,9 \pm 1,52$	$56,9 \pm 1,1$ 6	0,404	1,0	0,404
HbA1c, %	$8,15 \pm 0,2$ 6	$5,9 \pm 0,1$	$4,96 \pm 0,0$ 9	0,000	0,000	0,000
Наличие АГ (мужчины/женщины), %	15/44	13/53	10/25	0,626	0,069	0,069
Наличие дислипидемии, %	49	40	5	0,539	0,010	0,0005
ИМТ, кг/м ²	$30 \pm 0,72$	$29 \pm 1,28$	$30 \pm 0,33$	0,988	0,730	0,442
MMSE, балл	$28,3 \pm 0,0$ 8	$28,6 \pm 0,21$	$28,5 \pm 0,1$ 5	0,316	0,856	0,343

2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, физикальный осмотр. Выяснялось наличие наследственности и вредных привычек, фиксировались все применяемые лекарственные препараты. Все пациенты консультированы неврологом с исключением клиники диабетической полинейропатии.

Вся информация о пациентах заносилась в специально разработанную карту с указанием анамнестических данных. Регистрировались также результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Пациенты подвергались тестированию для оценки общего когнитивного дефицита. Мы проводили оценку когнитивного статуса по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) - Краткая шкала оценки психического статуса (Folsteinetal, 1975), которая позволяет быстро и четко дифференцировать наличие деменции и ее уровень. В нашем случае, шкала MMSE явилась инструментом для исключения из исследования пациентов с когнитивным дефицитом или деменцией (менее 27 баллов). Возрастной норме соответствует оценка, превышающая 27 баллов.

Также всем пациентам проводилось определение антропометрических показателей, измерялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывался индекс ОТ/ОБ, а также индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Степень ожирения оценивалась по значению показателя ИМТ, в соответствии с критериями ВОЗ (1999 г) [214].

Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории Пермского медицинского центра «Философия красоты и здоровья». Данная лаборатория первая в Пермском крае получила Международные сертификаты качества

EQAS (США), что подтверждает высокий статус лаборатории и служит гарантией качества и максимальной достоверности исследований.

Общий клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «Medonic, Швейцария» фотометрическим, бесциановым методом. Забор крови проводился в пробирки типа «вакуйтенер» в утреннее время натощак из локтевой вены. За норму принимались следующие значения: эритроциты (норма $4,0-5,1 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобин (норма 135-170 г/л), гематокрит (норма 38-49%), лейкоциты (норма 4-9 тыс. кл. /мкл), СОЭ (норма 2-15 мм/ч).

Лабораторные исследования включали в себя параметры эффективности и безопасности лечения по биохимическим параметрам крови: АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза крови натощак и постпрандиальная, липидный спектр (индекс атерогенности, ЛПОНП ммоль/л, ЛПНП ммоль/л, ЛПВП ммоль/л, ТГ ммоль/л, ОХС ммоль/л), С-реактивный белок (норма 0.0 - 5.0 мг/л). Определение данных показателей проводилось на аппарате COBAS INTEGRA 400 plus клубочковой фильтрации по формуле 4-v MDRD (для расчета использовался возраст пациента, пол, и уровень креатинина в плазме крови). [163, 164] В настоящее время она стала стандартным методом выявления и мониторинга пациентов со сниженной почечной функцией.

С помощью анализатора Elecsys 2010 (Hoffmann La Roche, Швейцария), иммуноэлектрохемилюминесцентным методом оценивались: С-пептид (норма 0,37 - 1.47 нмоль/л) и инсулин (норма 17,8 - 173 пмоль/л).

Рассчитывался индекс HOMA-IR - малая модель гомеостаза (Homeostasis model assessment - HOMA-IR), для определения инсулинорезистентности по формуле: $HOMA-IR = (\text{иммунореактивный инсулин натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)}) / 22,5$. За норму принимается значение не более 2,77. [174]

Определение гликозилированного гемоглобина проводилось на анализаторе D10 (BioRad, Франция/США), использовался метод высокочастотной жидкостной хроматографии (норма гликозилированного гемоглобина 4-6%).

Всем пациентам (без установленного диагноза СД 2 типа) с уровнем глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест с забором крови исходно и через 120 минут после начала теста. Гликемия оценивалась по плазме венозной крови через 2 часа (нормативы ВОЗ, 1999-2006 г.) [194].

Микроальбуминурия определялась турбидиметрическим методом на анализаторе Humastar 600 (HumanGmbH, Германия), норма 0-20 мг/л.

Всем пациентам проводилось электрокардиографическое исследование на электрокардиографе SCHILLER CARDIOVIT AT-101.

Для выявления микроангиопатии проводился осмотр нефролога и офтальмолога.

Количественная оценка сенсомоторной нейропатии проводилась в соответствии с модифицированной шкалой НДС (Модифицированный Нейропатический Дисфункциональный счет) [30]. По мнению международных экспертов и результатов научных исследований, проведенных в Центре «Диабетическая стопа», для скрининга пациентов с нейропатией, составляющих группу риска развития синдрома диабетической стопы, рекомендованы следующие методики: укол тупой иглой на тыльной поверхности большого пальца, применение 10 г монофиламента, камертона, подсчет по модифицированной шкале нейропатического дисфункционального счета (НДСм). Учитывая невысокую чувствительность (60-80%) каждого теста в отдельности, для получения более точного результата рекомендовано проведение хотя бы 2-х методик или подсчет шкалы НДСм [131].

Температурная чувствительность оценивалась специальным прибором (Tip-term), у которого один конец металлический, а другой выполнен из пластика. Согласно шкале НДСм обследование проводилось на уровне тыльной поверхности большого пальца стопы. В норме прикосновение различных материалов ощущается по-разному. Пациенту предлагалось закрыть глаза и отвечать, какое прикосновение было холодным, а какое теплым.

Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи градуированного камертона в проекции костных выступов: верхушка I пальца, медиальная поверхность I плюснефалангового сустава, медиальная лодыжка, бугристость большеберцовой кости.

Тактильная, температурная и болевая чувствительности исследовались по вышеописанным методикам, но только на уровне тыльной поверхности большого пальца. Каждому виду чувствительности присваивались баллы в зависимости от выявленного уровня нарушения. В дальнейшем для каждого вида нарушения чувствительности высчитывалась средняя величина баллов по двум ногам. Интерпретация результатов по шкале НДСм: от 0 до 1 баллов говорит об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсомоторной нейропатии; НДСм от 2 до 4 баллов соответствует умеренно выраженной нейропатии, более 5 баллов соответствует выраженной периферической нейропатии, позволяющей отнести пациента к группе риска развития синдрома диабетической стопы.

С целью оценки дисфункции тонких волокон применялось **Количественное сенсорное тестирование (QST)**. Преимущество QST в том, что ранее используемые обследования можно одномоментно провести на нейросенсорном аппарате (TSA), что позволяет объективно регистрировать количественные и качественные показатели функции периферических нервов. Количественное Сенсорное Тестирование (QST) – это методика

количественной оценки температурной и болевой чувствительности волокон А - дельта и низкомиелинизированных волокон С-типа по дерматомам, а также вибрационной чувствительности. Универсальное программное обеспечение прибора позволяет использовать TSA-II для клинической диагностики, а также производить автоматическое сравнение полученных результатов с нормативными данными. Аппарат производится ЗАО "Медицинские системы" [23, 47].

Для исследования температурной чувствительности используется устройство Термод, которое прикладывают к участку кожи пациента в исследуемой зоне. Термод обладает способностью нагревать или охлаждать участок кожи. Сначала определяется температура адаптации между 30° и 32°С (после экспозиции в течение нескольких секунд субъект не ощущает ни тепла, ни холода). Для фиксации температурных порогов, устройство подает количественно измеренный температурный стимул. Температурные пороги определяются от 32°С. Для установления порога тепловой чувствительности происходит постепенное нагревание термода выше 32°С, для установления порога холодовой чувствительности происходит постепенное охлаждение термода от исходного состояния 32°С. Порог боли, индуцированной холодом определяется субъективным ощущением пациента, то есть возникновением боли во время воздействия холода, при достижении определенного значения температурного стимула. Порог боли, индуцированной теплом также определяется субъективным ощущением пациента, связанным с возникновением боли во время теплового воздействия, при достижении определенного значения температурного стимула.

Ответ пациента в виде простого нажатия кнопки записывается компьютером и завершает каждую фазу исследования. В конце исследования генерируется печатный отчет с результатами теста. Опция виброанализатора

позволяет измерять пороги вибрационного стимула между значениями от 0,1 до 130 микрон/сек.

Для диагностики полинейропатии измеряют показатели не менее, чем в трех зонах. Наиболее достоверно проведение исследования в четырех симметричных зонах (2 зоны на каждой стопе). В данной работе исследования проводились в латеральной и медиальной зонах стоп, которые соответствуют зонам иннервации икроножного нерва (дорсолатеральная зона) и малоберцового нерва (медиальная зона). Поражение этих нервов при клинической стадии отслеживают на электронейромиографии. При сахарном диабете поражение часто начинается с зоны иннервации икроножного нерва (латеральная зона), которую обследуют в первую очередь.

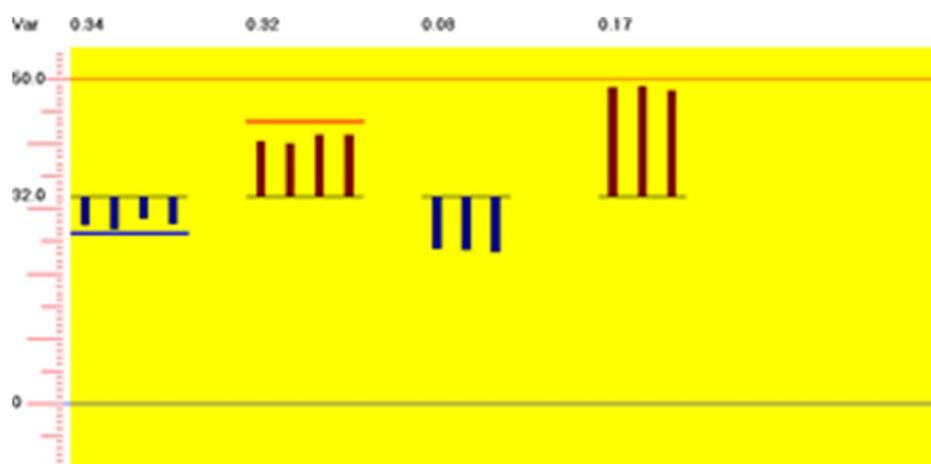


Рис.2.2. Пример отчета по оценке чувствительности пациента без нейропатии.

На рисунке 2.2. представлен отчет исследования пациента без ДПН. По вертикальной оси отобразен температурный интервал от 0 до 50°C. 1-я группа измерений соответствует порогу возникновения холодового ощущения, далее – холодовая чувствительность (ХЧ), 2я группа – соответствует порогу возникновения теплового ощущения, далее – тепловая чувствительность (ТЧ), 3-я - соответствует порогу возникновения боли, индуцированной холодом,

далее – холодная боль (ХБ) и 4-я- соответствует порогу возникновения боли, индуцированной теплом, далее – тепловая боль (ТБ).

С помощью QST нами проведен анализ чувствительности пациентов с нормогликемией, с НТГ и больных СД2 типа. В результате проведенной работы нами разработана и запатентована формула температурного коэффициента стопы, как отношение произведений разницы восприятия тепла и холода в разных зонах стоп у исследуемых пациентов к аналогичным данным здоровых людей [15]. Это простой способ, доступный для врачей различного профиля, как в условиях стационара, так и поликлиники, для выяснения стадии нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с применением количественного сенсорного тестирования.

Исследование пациентов проводили в четырех зонах: латеральной и медиальной зонах стоп, которые соответствуют зонам иннервации икроножного нерва (дорсолатеральная зона) и малоберцового нерва (медиальная зона). Результаты измерений записывались и затем определялся температурный коэффициент стопы по формуле (1):

$$T_k = \frac{(WS_1-CS_1) (WS_2-CS_2) \dots (WS_n-CS_n)}{(WS_z-CS_z)^n} \quad (1)$$

T_k - температурный коэффициент стопы

WS_1, WS_2, \dots, WS_n – порог возникновения теплового ощущения в выбранных зонах (1,2...n)

CS_1, CS_2, \dots, CS_n – порог возникновения холодного ощущения в выбранных зонах (1,2...n)

WS_z – среднее значение порога возникновения теплового ощущения у здоровых людей без нейропатии

CS_z - среднее значение порога возникновения холодового ощущения у здоровых людей без нейропатии

n – число исследуемых зон

Далее, по значению температурного коэффициента стопы оценивают стадию нейропатии. Нами предложена методика оценки показателей следующим образом:

- Отсутствие нейропатии - $T_k \leq 2$;
- Доклиническая нейропатия – при T_k более 2.
- Клиническая нейропатия и выраженная (осложненная) нейропатия – определяются стандартными методами.

Оценка эндотелиальной дисфункции при проведении холодовой пробы.

Для клинической практики имеют значение не только статические признаки дисфункции эндотелия, которые фиксируют биомаркеры, но, в первую очередь, возможность скрининга нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов. Микрососуды кожи являются удобным и доступным объектом для изучения, и в том числе могут быть использованы для исследования функции эндотелия (Holowatz L.A., et al. 2011)[143]. Для регистрации кожного кровотока наиболее широко используются оптические методы, такие как фотоплетизмография и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) (Alen et al., 2014, Roustit et al., 2013). Для анализа кожного кровотока может быть использована термометрия высокого разрешения, поскольку низкоамплитудные колебания температуры на поверхности кожи (ST) вызваны изменениями тонуса поверхностных сосудов (Bandrivsky et al., 2004; Podtaev et al., 2008). Спектральный вейвлет-анализ переменной составляющей ЛДФ и ST сигнала позволяет оценивать состояние сосудистого тонуса и действие механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. В

спектре колебаний кожного кровотока выделяют пять поддиапазонов, соответствующих различным факторам регуляции сосудистого тонуса: пульсовая волна (0,5–2 Гц), волна дыхания (0,14–0,5 Гц), миогенные колебания (0,05–0,14 Гц), нейрогенная активность (0,02–0,05 Гц) и функционирование эндотелия (0,0095–0,02 Гц) (Shiogai et al., 2010). Колебания кровотока с частотой в области 0.01 Гц связаны с эндотелиальной активностью, в частности с активностью синтеза оксида азота NO. В качестве простых, доступных функциональных проб для оценки состояния кожного кровотока традиционно используются холодная и тепловая пробы (Smirnova, 2013, Podtaev, 2015).

В нашей работе в качестве характеристики, показывающей нарушения активных механизмов регуляции сосудистого тонуса, были использованы колебания кожной температуры, представленные в соответствующих частотных интервалах [43, 54]. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодной пробы (ХП) с использованием вейвлет-анализа колебаний температуры (ВАКТ) позволяет оценить характерные изменения эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции тонуса сосудов [84, 187, 188]. В норме, в результате проведения ХП, организм реагирует снижением амплитуд колебаний температуры кожи в эндотелиальном и нейрогенном частотных диапазонах, во время ее проведения, а после прекращения воздействия холодом - восстановлением этих показателей [43, 54].

При проведении контралатеральной холодной пробы используется прибор «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175). Во время исследования пациент находится в положении лежа на спине. Температура в помещении при проведении измерений должна составлять $22,5 \pm 0,5$ °С. Регистрируется температура тыльной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти. Для защиты от внешнего влияния на датчик, регистрирующий кожную температуру,

используется специальная ячейка с низкой теплопроводностью, в которую помещается палец правой кисти. Регистрация температуры начинается примерно через 5–10 минут после помещения пальца в ячейку, то есть после установления стационарного теплового режима. Минимальная температура для проявления адекватной реакции сосудов на ХП составляет 30°C. Второй датчик температуры используется для контроля колебаний температуры в помещении. Сигналы с датчиков температуры (терморезисторы с постоянного времени 1 сек.) поступают после усиления на 24-разрядный аналого-цифровой преобразователь с частотой дискретизации 200 Гц. Разрешение измерительного устройства по температуре составляет 0,001° С. В процессе проведения ХП кисть левой руки погружается в ванночку с водно-ледовой смесью (температура 0°C) на 3 минуты [40, 54]. Измерение температуры проводится непрерывно: в течение 10 минут до пробы, во время ХП (3 минуты) и в течение 10 минут после ХП. Для частотно-временного анализа сигналов используется вейвлет-анализ, который позволяет провести фильтрацию сигнала и выделить из него колебания в заданном диапазоне частот [41, 54].

Оценка различных механизмов регуляции сосудистого тонуса проводится с помощью среднеквадратичных амплитуд колебаний кожной температуры $\langle \Delta T \rangle$ в соответствующем частотном диапазоне. Кроме того, в каждом частотном диапазоне оцениваются относительные изменения среднеквадратичных амплитуд колебаний: $k = (ST_i - ST_1) / ST_1$, где ST_1 среднеквадратичные амплитуды колебаний до холодной пробы, ST_i среднеквадратичные амплитуды колебаний для соответствующих временных интервалов (во время пробы, в течение 3 и 10 минут после пробы). Полученные показатели обозначаются, как индекс вазоконстрикции и индексы восстановления.

За индекс вазоконстрикции (ИВК) принято значение $k = (ST_2 - ST_1) / ST_1$, где ST_1 – показатель исходного состояния, ST_2 - показатель во время холодного воздействия.

За индекс постхолодового восстановления (ИПВ) принято значение $k = (ST4 - ST1) / ST1$, где $ST1$ – показатель исходного состояния, $ST4$ – значение через 10 мин после холодного теста.

За индекс раннего постхолодового восстановления (ИРВ) принято значение $k = (ST3 - ST1) / ST1$, где $ST1$ – показатель исходного состояния, $ST3$ – первые 3 мин после окончания холодного воздействия.

2.3. Методики лечения

Все пациенты обучались расчету индивидуального суточного калоража, ведению дневника питания, увеличения физической активности. Пациентам были разъяснены правила рационального питания со снижением калорийности пациентам СД2 в «Школе сахарного диабета», а пациенты с НТГ в «Школе здорового образа жизни».

Больные 1 и 2 группы, за 3 месяца тщательного врачебного наблюдения имели три обязательных приема с клиническим осмотром, анализом дневника самоконтроля гликемии, дневника питания, а также пользовались регулярными телефонными контактами от 3 до 7 раз за время наблюдения. COMPLIANCE добивалась за счет дополнительных визитов и назначением антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты (Октолипен) 600мг/сут, на фоне базисной сахароснижающей терапии в течение 3 месяцев. Пациенты 3 группы, не получающие АЛК, обследовались исходно и через 3 месяца.

Пациенты с СД 2 типа получали препараты Метформин (М) и сульфонмочевины (гликлазид МВ) (ГЛ). Монотерапию М в дозе 1000-2000мг/сут, получал – 21 пациент, комбинацию М+ГЛ - 26 человек, с дозировкой М –1000-2000мг/сут, и ГЛ –60мг/сут.

Артериальная гипертензия была выявлена у 56 пациентов и контролировалась ингибитором АПФ (лизиноприл 10-20мг 1 раз /сут) в комбинации с тиазидоподобным диуретиком (индапамид 2,5 мг 1 раз/сут) или препараты с фиксированной комбинацией (ко-ренитек, нолипрел, экватор).

Гиполипидемические препараты (статины и фибраты) пациенты на момент исследования не принимали.

Комплексный мультифакторный подход к лечению пациентов с гипергликемией с включением отечественного препарата альфа – липоевой кислоты проводился в течение 3 месяцев в дозе 600 мг в сутки. За время лечения препаратом альфа-липоевой кислоты базисная терапия пациентов с СД2 типа и НТГ не менялась.

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Для анализа данных проводилась статистическая обработка результатов с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoftInc.США, версия 10,0) и Microsoft Excel. Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и границы интерквартильного отрезка ($ДИ [25\%; 75\%]$). Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами. Сравнение двух несвязанных между собой групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U – критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman), позволяющим уменьшить влияние

случайных выбросов. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p \leq 0,05$) для двух групп и ($p \leq (1-0,95^{1/n})$, где n – количество групп) – более двух групп [4, 13, 46].

Для определения, насколько точно выбранные нами факторы позволяют прогнозировать развитие СД2 типа у пациентов с НТГ, а также для составления дифференциального алгоритма мы использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера, при проведении которого для отбора наиболее информативных признаков была использована процедура пошагового включения переменных. В ходе проведения анализа рассчитывали значение лямбды Уилкса (Wilks' Lambda), оценивали полученную систему классификационных уравнений, анализ канонических корреляций и адекватность полученной модели [4, 13, 46].

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОСЕНСОРНЫХ И МИКРОСОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИЕЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

3.1. Проявления нейропатии тонких волокон и результаты количественного сенсорного тестирования у пациентов с диабетической полинейропатией

Пациенты первой группы (СД2, n=51) предъявляли жалобы (таблица 3.1) на головокружения несистемного характера (30 наблюдений) или при перемене положения тела (12 наблюдений). Головные боли беспокоили всех пациентов первой группы и носили сосудистый, пульсирующий характер с локализацией в теменно-височных областях, иногда связанные с повышением АД (22 наблюдения). Головные боли напряжения, с локализацией в затылочной области, сжимающего, либо давящего характера провоцировались переутомлением к концу рабочего дня (29 наблюдений). Также пациентов беспокоили повышенная утомляемость (10 наблюдений) и отвлекаемость (18 наблюдений), метеозависимость (15 наблюдений) и колебания настроения (17 наблюдений).

Пациенты второй группы (НТГ, n=15) также жаловались на головокружения несистемного характера (15 наблюдений), головные боли сосудистого характера (10 наблюдений), головные боли напряжения (15 наблюдений). Реже предъявлялись жалобы на колебания настроения и метеозависимость.

Пациенты с гипергликемией предъявляли достаточно жалоб, их количество практически в 2 раза превосходило таковое у испытуемых с нормогликемией (Таблица 3.1).

Таблица 3.1

Представленность жалоб пациентов первой и второй групп

Жалобы	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=20)
Головокружение несистемного характера	30 (59%)	8 (53%)	5 (25%)
Периодические головные боли	51 (100%)	14 (93%)	10 (50%)
Повышенная утомляемость	10 (20%)	2 (13%)	2 (10%)
Отвлекаемость	18 (35%)	2 (13%)	2 (10%)
Колебания настроения	17(33%)	3 (20%)	3 (14%)
Метеозависимость	15 (29%)	4 (27%)	3 (14%)
Нарушение сна	13 (26%)	2 (13%)	2 (10%)

Клинически у всех пациентов с гипергликемией отсутствовали жалобы на нарушение чувствительности со стороны стоп. При проведении стандартной процедуры обследования по шкале НДСм получены результаты, подтверждающие отсутствие нейропатии, так как данные варьировали от 0 до 1 баллов.

При проведении количественного сенсорного тестирования у 66 пациентов с гипергликемией без клинических проявлений нейропатии, выявлена нейропатия тонких волокон. Необходимо отметить, что пик выявления доклинической нейропатии при СД2 типа и НТГ приходится на возраст 51-60 лет (56,9%).

Количественное сенсорное тестирование показало, что при отсутствии клинических проявлений дистальной нейропатии тонких волокон нижних

конечностей, имеются отклонения в ощущении колебаний температуры (таблица 3.2).

Из таблицы 3.2 видно, что здоровые пациенты ощущают порог возникновения боли, индуцированной теплом ($46,0^{\circ}\text{C}$) на том уровне, когда пациенты с СД2 типа начинают ощущать порог возникновения теплового ощущения ($44,6^{\circ}\text{C}$). Точно также порог возникновения боли, индуцированной холодом у здоровых ($23,9^{\circ}\text{C}$) соответствует порогу возникновения холодового ощущения при СД2 типа ($24,1^{\circ}\text{C}$). Пациенты с НТГ ощущают порог возникновения боли, индуцированной теплом примерно на том же уровне, что и больные с СД2 типа ($48,6^{\circ}\text{C}$ и $49,7^{\circ}\text{C}$, соответственно ($p=0,180$)), а порог возникновения боли, индуцированной холодом примерно на том же уровне, что и здоровые лица (22°C и $23,9^{\circ}\text{C}$, соответственно ($p=0,122$)). Порог возникновения теплового ощущения достоверно не отличался от здоровых, а порог возникновения ощущения холода имел достоверные отличия с 1 и 3 группами. У 100% больных вибрационная чувствительность определялась в пределах нормальных значений.

Показатели поверхностной чувствительности
пациентов 1,2 и 3 групп, Mann-Whitney U Test, (*Me* [25, 75])

Показатели	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=20)	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	24,1 [21,9; 25,5]	25,3 [23,1; 26,6]	28,1 [27,3; 29,2]	<i>p</i> 1-2=0,007 <i>p</i> 2-3=0,000 <i>p</i> 1-3=0,000
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	18,1 [11,6; 22,5]	22,0 [16,6; 23,5]	23,9 [21,5; 24,6]	<i>p</i> 1-2=0,119 <i>p</i> 2-3=0,122 <i>p</i> 1-3=0,003
порог возникновения теплового ощущения, °С	44,6 [41,7; 46,6]	42,4 [41,9; 45,5]	37,4 [36,4; 38,4]	<i>p</i> 1-2=0,084 <i>p</i> 2-3=0,000 <i>p</i> 1-3=0,000
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,7 [48,6; 50,0]	48,6 [46,7; 50,0]	46,0 [40,9; 47,4]	<i>p</i> 1-2=0,180 <i>p</i> 2-3=0,004 <i>p</i> 1-3=0,000
Порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	7,1 [3,8; 12,0]	3,0 [2,0; 6,9]	2,7 [1,3; 4,5]	<i>p</i> 1-2=0,015 <i>p</i> 2-3=0,314 <i>p</i> 1-3=0,000
Тк, балл	21,2 [8,1; 37,7]	11,4 [4,6; 19,1]	0,9 [0,3; 1,6]	<i>p</i> 1-2=0,012 <i>p</i> 2-3=0,000 <i>p</i> 1-3=0,000

На рисунке 3.1. указаны значения отклонений в чувствительности пациентов от нормы, у пациентов без полинейропатии значения чувствительности приняты за начало отсчета вдоль оси ординат ($y=0$). Показатели температурной чувствительности различаются в зависимости от гликемического состояния. В 1 группе больных параметры чувствительности достоверно отличались от нормогликемической группы по параметрам: порога возникновения холодового ощущения на $5,2^{\circ}\text{C}$ ($p_{1-3}=0,000$); порога возникновения теплового ощущения на $7,3^{\circ}\text{C}$ ($p_{1-3}=0,000$); порога возникновения боли, индуцированной холодом на $5,2^{\circ}\text{C}$ ($p_{1-3}=0,003$); параметрам порога возникновения боли, индуцированной теплом на $4,3^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,000$). Во 2 группе пациентов показатели достоверно отличались от

нормогликемической группы по параметрам: порога возникновения холодого ощущения на $2,8^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,000$); порога возникновения теплового ощущения на $5,7^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,000$); порога возникновения боли, индуцированной теплом на $3,5^{\circ}\text{C}$ ($p_{2-3}=0,004$). Во 2 группе показатели чувствительности были лучше, чем в 1 группе и достоверно отличались по следующим параметрам: порога возникновения холодого ощущения ($p_{1-3}=0,000$); порога возникновения теплового ощущения ($p_{1-3}=0,000$); порога возникновения боли, индуцированной теплом ($p_{2-3}=0,004$).

У больных с НТГ значения восприятия боли, индуцированной теплом, приближаются к значениям при СД2 типа, а показатели восприятия боли, индуцированной холодом - к показателям здоровых лиц. Различия по всем температурным параметрам между 1 и 3 группами были достоверны ($p \leq 0,05$), различия по температурным показателям между 2 и 3 группами были также достоверны, исключая порог возникновения боли, индуцированной холодом ($p=0,122$) (таблица 3.2, рисунок 3.1.).

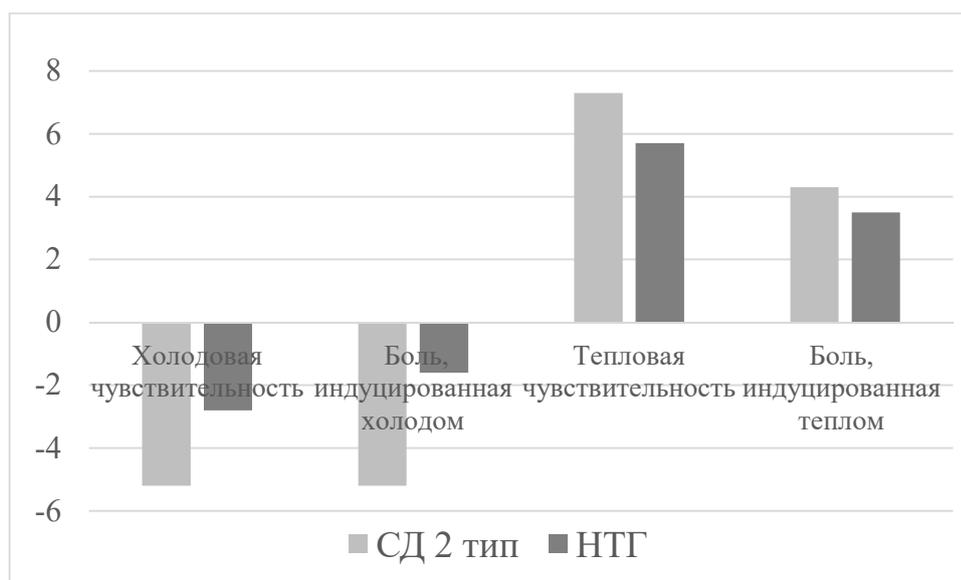


Рис. 3.1. Отклонение медианы показателей температурной чувствительности пациентов НТГ и СД2 от значений здоровых лиц, принятых за нулевую отметку отсчета (Me) $^{\circ}\text{C}$

Нами проведена оценка метаболических показателей в 1 и 2 группах. При сравнении исходных параметров при СД2 типа и НТГ, как показывает таблица 3.3, видно, что в группе с СД2 типа показатели тощаковой гликемии, HbA1C, параметры инсулина и СРБ были достоверно выше, чем в группе с НТГ ($p < 0,050$). Также достоверные различия отмечались при анализе атерогенных фракций липидного спектра (ЛПОНП, ТГ), в отношении индекса НОМА-IR. По другим метаболическим параметрам достоверных различий не было (таблица 3.3).

Мы сравнили лабораторные показатели пациентов СД 2 типа, в зависимости от степени компенсации HbA1C, эти подгруппы достоверно отличались по показателям гликемической триады (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, HbA1C). По остальным гормональным и метаболическим параметрам отличия были недостоверны (таблица 3.4).

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика метаболического статуса 1 и 2 групп пациентов с гипергликемией, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$), ($Me [25, 75]$)

Показатели	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=15)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	7,9±0,23	5,7±0,15	0,000001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,2±0,31	7,9±0,58	0,150
HbA1C, %	8,15±0,26	5,9±0,1	0,000002
Инсулин, пмоль/л	108,15±7,9	62,1±10,2	0,009
СРБ, мг/л	4,4±0,56	0,5±0,22	0,000002
Индекс атерогенности	3,81±0,19	3,3±0,28	0,220
ОХС, ммоль/л	5,88±0,16	5,7±0,19	0,920
ЛПОНП, ммоль/л	1,24±0,17	0,8±0,1	0,040
ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,14	3,5±0,14	0,810
ТГ, ммоль/л	2,63±0,36	1,4±0,15	0,0009
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,05	1,4±0,1	0,340
НОМА-IR	6,65±0,53	2,63±0,39	0,0000
Тк, балл	21,2 [8,1; 37,7]	11,4 [4,6; 37,7]	0,016

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов 1 группы, в зависимости от уровня HbA1C, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	HbA1C \leq 7% (n=16)	HbA1C $>$ 7% (n=35)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	6,7 \pm 0,29	8,5 \pm 0,25	0,00005
Постпрандиальная Гликемия, ммоль/л	7,9 \pm 0,37	9,9 \pm 0,39	0,002
HbA1C, %	6,4 \pm 0,12	8,9 \pm 0,29	0,000
Инсулин, пмоль/л	103,9 \pm 18,49	110,1 \pm 8,18	0,131
С-пептид, нмоль/л	1,2 \pm 0,09	1,2 \pm 0,07	0,864
СРБ, мг/л	3,7 \pm 0,45	4,7 \pm 0,79	0,912
ИА	3,6 \pm 0,26	3,9 \pm 0,25	0,695
ОХС, ммоль/л	5,9 \pm 0,25	5,8 \pm 0,20	0,567
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 \pm 0,11	1,3 \pm 0,24	0,756
ЛПНП, ммоль/л	3,7 \pm 0,21	3,4 \pm 0,18	0,246
ТГ, ммоль/л	2,2 \pm 0,23	2,8 \pm 0,51	0,880
ЛПВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,07	1,3 \pm 0,06	0,666
МАУ, мг/л	7,5 \pm 2,5	17,9 \pm 3,8	0,131

Существует мнение о зависимости показателей поверхностной чувствительности от уровня HbA1C [79, 152]. Однако, по нашим данным, достоверных различий в показателях температурной чувствительности у пациентов в зависимости от целевых значений гликированного гемоглобина не выявлено.

Принято считать, что микроальбуминурия (МАУ) при СД 2 типа является проявлением эндотелиальной дисфункции [64]. Нами не получено отличий по основным гормональным и метаболическим параметрам в подгруппах, отличающихся по наличию микроальбуминурию (таблица 3.5), кроме HbA1C.

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов 1 группы, в зависимости от наличия МАУ, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	МАУ+ ($n=5$)	МАУ- ($n=46$)	p^*
МАУ, мг/л	64±9,80	9,3±1,47	0,000001
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9±0,98	7,8±0,23	0,256
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,4±1,37	9,1±0,32	0,313
НbA1C, %	9,5±0,83	8,0±0,27	0,049
Инсулин, пмоль/л	118,4±24,49	107,0±8,50	0,633
С-пептид, нмоль/л	1,2±0,16	1,2±0,06	0,770
СРБ, мг/л	3,9±1,55	4,5±0,60	0,656
Индекс атерогенности	4,1±0,44	3,8±0,20	0,527
ОХС, ммоль/л	5,4±0,30	5,9±0,17	0,206
ЛПОНП, ммоль/л	3,1±1,45	1,0±0,08	0,112
ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,51	3,6±0,14	0,449
ТГ, ммоль/л	5,8±3,16	2,3±0,18	0,136
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,08	1,3±0,05	0,078

Примечание: * - приведены значения p для U критерия Манна-Уитни, статистическая значимость результатов при $p \leq 0,05$

В таблице 3.6 приведены характерные показатели чувствительности пациентов с СД2 в зависимости от уровня микроальбумина мочи, в результате чего, можно сделать вывод, что эти две подгруппы достоверно не отличались по данным QST.

Таблица 3.6

Характеристика поверхностной чувствительности в 1 группе,
в зависимости от уровня МАУ, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	МАУ+ (n=5)	МАУ- (n=46)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	20,3 [17,2; 24,8]	23,9 [21,9; 25,4]	0,313
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	17,9[6,2; 18,1]	18,4[12,1; 23,2]	0,206
порог возникновения теплого ощущения, °С	47,5 [45,8; 48,1]	44,6 [41,3; 46,4]	0,119
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,7 [49,4; 50,0]	49,7 [48,2; 50,0]	0,548
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	9,2 [7,8; 15,0]	6,9 [3,8; 11,0]	0,298
Тк, балл	44,2 [32,2; 96,0]	18,3 [8,1; 36,2]	0,104

Резюме. Нейросенсорное тестирование позволяет выявить доклинические нарушения температурной чувствительности даже начиная со стадии нарушения толерантности к глюкозе. Чувствительность больных с СД 2 типа отличается от параметров здоровых лиц: температура, при которой пациенты с СД2 типа начинают чувствовать тепло или холод, соответствует у здоровых ощущениям боли. Нарушения температурной чувствительности выявляются на предиабетической стадии и по тепловой чувствительности аналогичны диабетическим. Порог холодной чувствительности совпадает с таковым при СД 2 типа, а порог боли, индуцированной холодом, не отличается

от здоровых. Выявленные характеристики не изменяются в зависимости наличия микроальбуминурии или повышения гликированного гемоглобина.

3.2. Корреляционные взаимоотношения параметров поверхностной чувствительности и лабораторных показателей у пациентов с диабетической полинейропатией

Анализ данных QST у пациентов с СД2 выявил следующие корреляционные взаимоотношения с метаболическими показателями.

Пороговые значения восприятия температуры ХЧ имеют положительную корреляционную взаимосвязь с ХС ЛПВП ($r=0,313$; $p=0,025$).

Имеется обратная корреляционная взаимосвязь Тк стопы и ЛПВП ($r=-0,280$; $p=0,047$), то есть снижение температурного восприятия связано со снижением ЛПВП.

При анализе QST у пациентов с НТГ выявлена прямая корреляционная взаимосвязь показателей порога возникновения боли, индуцированной теплом и стажа НТГ ($r=0,535$; $p=0,039$), то есть при увеличении длительности НТГ происходит рост порога температуры ТБ.

Нами выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями инсулинрезистентности. Так, прямые корреляционные взаимосвязи высокой степени обнаружены в группе с СД2 типа между содержанием инсулина и ИМТ ($r = 0,508$, $p=0,0001$), а также с окружностью талии ($r = 0,468$; $p = 0,0005$). Эти данные подтверждают возрастание инсулинорезистентности при повышении массы тела за счет абдоминального жира у наших больных.

Прямые корреляционные взаимосвязи прослеживались между уровнем С-пептида и уровнем инсулина у пациентов с СД2 ($r = 0,729$, $p = 0,0000$). При взаимодействии с гексамерными комплексами инсулина, С-пептид вызывает

их диссоциацию и регулирует функциональную активность инсулиновой сигнальной системы [69], что подтверждает сохранение секреции инсулина.

Значения инсулина и С-пептида при СД2 находятся в корреляционной взаимосвязи с показателями липидного спектра: ИА ($r = 0,430$, $p = 0,002$; $r = 0,443$, $p = 0,001$ соответственно), ЛПОНП ($r = 0,394$, $p = 0,004$; $r = 0,431$, $p = 0,002$ соответственно), ЛПВП ($r = -0,484$, $p = 0,0003$; $r = -0,426$, $p = 0,002$ соответственно), ТГ ($r = 0,400$, $p = 0,004$; $r = 0,465$, $p = 0,0006$, соответственно). С-пептид, действуя в концентрациях, существенно превышающих физиологические, может оказывать провоспалительное действие на эндотелиальные клетки и вызывать атеросклеротические изменения в сосудах, что необходимо учитывать при исследовании патогенетических механизмов осложнений СД2, при котором уровень С-пептида повышен [69].

В группе СД2 типа показатели HbA1C находятся в прямой корреляционной зависимости с показателями тощачковой гликемии и показателями постпрандиальной гликемии ($r = 0,632$, $p = 0,0000$; $r = 0,627$, $p = 0,0000$, соответственно).

Показатели тощачковой гликемии находятся в прямой корреляционной взаимосвязи с показателями постпрандиальной гликемии в группе с СД2 ($r = 0,659$, $p = 0,0000$).

Также в группе СД2 типа показатели тощачковой гликемии находятся в прямой корреляционной зависимости с показателями САД и ДАД ($r = 0,310$, $p = 0,03$; $r = 0,303$, $p = 0,03$ соответственно).

Прямые корреляционные взаимосвязи высокой степени прослеживались между уровнем С-пептида и уровнем СРБ у пациентов с СД2 типа ($r = 0,279$, $p = 0,04$), что говорит о повышении уровня маркеров воспаления, особо отмеченных при развитии микрососудистых осложнениях диабета [107, 151, 183].

Также обнаружены прямые корреляционные взаимосвязи средней степени между показателями СРБ и ИМТ в группе с СД2 ($r = 0,454, p = 0,0008$). Выявлены взаимосвязи средней степени в группе с СД2 типа между показателями СРБ и ОТ ($r = 0,306, p = 0,03$), что подтверждает данные других исследователей. Выявлена прямая отрицательная взаимосвязь МАУ с ЛПВП ($r = -0,322, p = 0,02$).

В группе с НТГ существует корреляционная взаимосвязь величины ОТ/ОБ с уровнем НОМА-IR ($r = 0,529, p = 0,043$). Уровень инсулина в этой группе находится в обратной корреляционной зависимости от уровня тощачковой глюкозы ($r = -0,612, p = 0,015$), это свидетельствует о наличии глюкозотоксичности и нарушении выработки инсулина.

В группе НТГ показатели ОХС находятся в прямой взаимосвязи с ИМТ ($r = 0,558, p = 0,03$), что подтверждает данные исследователей о том, что наиболее чувствительным к повышению массы тела и степени абдоминального ожирения является уровень общего холестерина, который достоверно превышает контрольные величины уже при наличии умеренного повышения ИМТ > 25 кг/м² и еще более увеличивается при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²) [66, 89, 175].

В группе с НТГ не выявлено достоверной взаимосвязи HbA1c с тощачковой гликемией ($r = -0,052; p = 0,854$), но существует тенденция к достоверности с постпрандиальной ($r = 0,479; p = 0,070$). Это отражает вклад тощачковой и постпрандиальной гликемии в уровень HbA1C при его значении меньше 6,5%.

Резюме. Определены достоверные корреляционные взаимосвязи липопротеидов высокой плотности с порогом возникновения холодового ощущения и температурного коэффициента стопы. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе выявлена прямая корреляция порога тепловой боли и длительностью нарушения толерантности к глюкозе.

Выявлены достоверные корреляционные связи между показателями инсулинрезистентности. Так, наиболее показательными явились достоверные корреляционные взаимосвязи в 1 группе между параметрами инсулина и индексом массы тела, окружностью талии, С-пептида; также между данными С-пептида и липидного спектра, С-реактивного белка; в том числе между показателями гликемической триады, а также С-реактивного белка и индексом массы тела, окружностью талии. При сахарном диабете 2 типа выявлена достоверная взаимосвязь микроальбуминурии с липопротеидами высокой плотности.

3.3. Нарушения микроциркуляции у пациентов с диабетической полинейропатией

Для оценки реакции микрососудистого тонуса использовался метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении контрлатеральной конечности. При проведении холодовой пробы в группах с НТГ и нормогликемией были зафиксированы показатели, представленные в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Средние амплитуды колебаний температуры кожи ($\times 10^{-3}$, °C) при проведении холодового теста у пациентов 2 и 3 группы, Mann-Whitney U Test, (M \pm m)

Диапазон колебаний	Группа	До пробы (1)	Во время пробы (2)	через 3 мин (3)	через 10 мин (4)
Эндотелиальный	Группа 2 (n = 15)	24,1 \pm 3,3	13,2 \pm 2,1 <i>p</i> ₁₋₂ =0,00098	17,2 \pm 3,1 <i>p</i> ₁₋₃ =0,033	14,2 \pm 2,2 <i>p</i> ₁₋₄ =0,00098
	Группа 3 (n = 20)	21,4 \pm 3,7	9,6 \pm 1,0 <i>p</i> ₁₋₂ =0,00098	20,1 \pm 3,7 <i>p</i> ₂₋₃ =0,0052	18,9 \pm 3,4 <i>p</i> ₂₋₄ =0,019
Нейрогенный	Группа 2 (n = 15)	8,3 \pm 1,3	6,5 \pm 2,1 <i>p</i> ₁₋₂ =0,048	9,1 \pm 2,2 <i>p</i> ₂₋₃ =0,0044	6,4 \pm 1,1 <i>p</i> ₂₋₄ =0,018
	Группа 3 (n = 20)	8,9 \pm 1,4	3,2 \pm 0,3 <i>p</i> ₁₋₂ =0,001	7,0 \pm 1,3 <i>p</i> ₂₋₃ =0,009	12,9 \pm 0,6 <i>p</i> ₂₋₄ =0,006

У лиц с нормогликемией амплитуда колебаний кожной температуры во время функциональной нагрузки в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах частот достоверно снижалась более чем в 2 раза (таблица 3.8). После окончания холодого воздействия повышение температуры приводило к симметричному увеличению амплитуд колебаний и практически к их восстановлению до исходных значений в течение первых 3 минут. У пациентов с НТГ реакция на холодую пробу значительно отличалась от здоровых лиц. После достоверного снижения амплитуд колебаний кожной температуры в изучаемых диапазонах частот их значения нарастали медленно, что свидетельствовало о более длительной вазоконстрикции.

В таблице 3.8 представлены значения индексов реактивности микроциркуляции на холодной прессорный тест.

Таблица 3.8

Значения индексов вазоконстрикции и постхолодового восстановления во 2 и 3 группах, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Диапазон колебаний	Подгруппа	ИВК (1)	ИРВ (2)	ИПВ (3)
Эндотелиальный	Нормогликемия ($n=20$)	$-45,9 \pm 0,65$	$4,6 \pm 0,14$ $p_{1-2}=0,0023$	$-7,4 \pm 0,13$ $p_{1-3}=0,016$
	НТГ ($n=15$)	$-39,3 \pm 0,07$	$-59,6 \pm 0,09$	$-39,4 \pm 0,06$
Нейрогенный	Нормогликемия ($n=20$)	$-57,3 \pm 0,62$	$-14,6 \pm 0,12$ $p_{1-2}=0,005$	$13,1 \pm 0,34$ $p_{1-3}=0,004$
	НТГ ($n=15$)	$-21,1 \pm 0,17$	$0,0039 \pm 0,17$ $p_{1-2}=0,006$	$-0,08 \pm 0,13$

Индекс вазоконстрикции (ИВК) со знаком «-» указывает на уменьшение

амплитуды температурных осцилляций в сравнении с исходными значениями. Индексы раннего постхолодового восстановления (ИРВ) и постхолодового восстановления (ИПВ) отражают увеличение амплитуды температурных осцилляций на 3 и 10 минутах соответственно, после воздействия холодом, что соответствует активности вазодилаторных механизмов.

Холодовая проба приводит к мощной активации симпатической нервной системы, следствием чего является вазоконстрикция. У здоровых лиц вазоконстрикция на фоне холодной пробы сопровождается уменьшением амплитуд колебаний кожной температуры. После окончания холодого воздействия происходит их восстановление, такую реакцию можно считать адекватной вазодилатацией на прессорную пробу, и расценивать как сохранение вазодилатационной функции эндотелиальных клеток. У пациентов с гипергликемией отсутствие адекватного восстановления расценивается, как нарушение вазодилаторных механизмов при эндотелиальной дисфункции, и, следовательно, закономерно снижается значение индекса постхолодовой вазодилатации [55]. У пациентов с гипергликемией индекс постхолодовой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне частот имеет высокие значения, а в нейрогенном значимо меньше, чем в группе сравнения. Эти показатели отражают отсутствие восстановления амплитуд колебаний за счет нарушения вазодилаторных механизмов, что и может считаться признаком эндотелиальной дисфункции [56].

Наши данные подтверждают наличие взаимосвязей между показателями эндотелиальной дисфункции и метаболическими нарушениями при НТГ. Получена обратная корреляция в эндотелиальном диапазоне частот между значением ИВК и уровнем ХС ЛПВП ($r=-0,73$; $p=0,001$), и прямая с уровнем СРБ ($r = 0,681$; $p = 0,005$) и ОХС ($r = 0,581$; $p= 0,023$). Следовательно, чем ниже ХС ЛПВП, выше ОХС и СРБ, тем сильнее вазоконстрикция.

Уровень инсулина коррелировал с ИВК в эндотелиальном ($r=0,66$; $p=0,02$), и нейрогенном диапазонах ($r=0,64$; $p=0,01$) частот.

Нами выявлена прямая взаимосвязь амплитуды колебаний кожной

температуры в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах во время охлаждения, на 3 и 10 минутах после холодового воздействия и индекса атерогенности ($r=0,518$; $p=0,048$ и $r=0,730$; $p=0,002$; соответственно). Обратная корреляция амплитуды колебаний кожной температуры в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах во время ХП и ЛПВП ($r=-0,588$; $p=0,021$ и $r=-0,656$; $p=0,008$; соответственно). Прямая корреляционная взаимосвязь амплитуды колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне во время ХП и уровня триглицеридов ($r=0,539$; $p=0,002$). Таким образом, атерогенная направленность липидного спектра сопряжена с ухудшением эндотелиальной функции.

Выявлена корреляция между ИПВ в нейрогенном диапазоне частот и постпрандиальной гликемией ($r=0,594$; $p=0,042$) и HbA1c ($r=0,610$; $p=0,035$). Таким образом, чем выше гипергликемия, тем хуже постхолодовая вазодилатация.

Резюме: Таким образом, наши данные показывают наличие достоверных корреляционных взаимосвязей между показателями эндотелиальной дисфункции и метаболическими параметрами при нарушении толерантности к глюкозе. Нами отмечено, что чем выше гипергликемия, тем хуже постхолодовая вазодилатация, а атерогенная направленность липидного спектра сопряжена с ухудшением эндотелиальной функции, то есть чем ниже липопротеиды высокой плотности, выше общий холестерин, С-реактивный белок и инсулин, тем сильнее выражена вазоконстрикция.

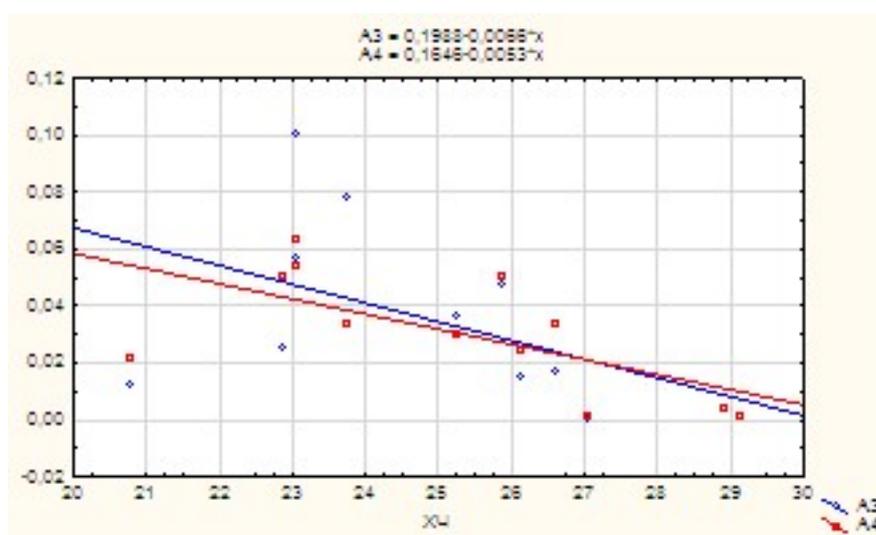
3.4. Корреляционные взаимоотношения нейросенсорных и микрососудистых показателей

Значения холодовой чувствительности (ХЧ) имеют отрицательную взаимосвязь с амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне после охлаждения через 3 мин ($r = -0,601$, $p = 0,039$) и через 10 мин ($r = -0,587$,

$p = 0,045$), то есть чем ниже температура восприятия холода, тем больше амплитуды колебаний. Это говорит о косвенной взаимосвязи состояния А-дельта чувствительных тонких волокон, отвечающих за ХЧ, и дисфункции эндотелия у пациентов с преддиабетом (рисунок 3.3.).

Прямая корреляционная взаимосвязь ИВК в эндотелиальном диапазоне и температурой восприятия ТЧ ($r=0,699$; $p=0,004$), то есть повышение порога температуры тепловой чувствительности (что сопровождается снижением восприятия тепла), связано с увеличением вазоконстрикции и периода восстановления сосудистого тонуса при НТГ.

Имеется прямая корреляционная взаимосвязь значения Тк стопы и ИВК в эндотелиальном диапазоне ($r=0,591$; $p=0,020$), то есть снижение чувствительности связано с увеличением вазоконстрикции.

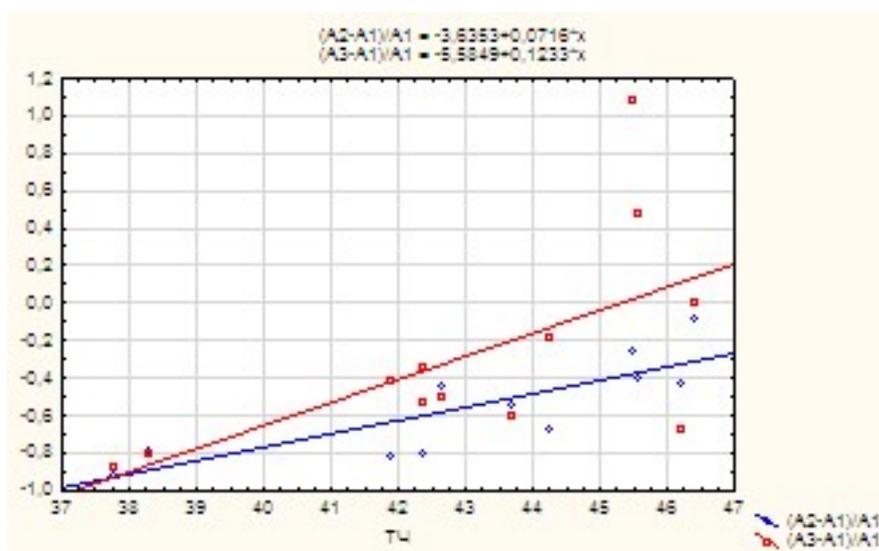


Примечание: синий -А 3 – показатель через 3 мин. после ХП, красный -А4 – показатель через 10 мин. после ХП, ХЧ – холодовая чувствительность

Рис. 3.3. Корреляционные взаимосвязи показателей ХЧ и амплитуд колебаний кожной температуры при НТГ

Показатели порога восприятия тепла (ТЧ) имеют положительную корреляцию высокой степени с индексом вазоконстрикции ($r = 0,888$, $p = 0,0001$) и индексом раннего восстановления ($r = 0,601$, $p = 0,039$) в

эндотелиальном диапазоне (рисунок 3.4.). То есть, чем хуже пациенты чувствовали тепло, тем сильнее у них выражена вазоконстрикция. Это подтверждает косвенную взаимосвязь поражения чувствительных тонких С-волокон, отвечающих за ТЧ и дисфункции эндотелия у пациентов с преддиабетом. Таким образом, повышение порога ТЧ сопряжено с увеличением вазоконстрикции и нарушением механизмов восстановления в эндотелиальном диапазоне.



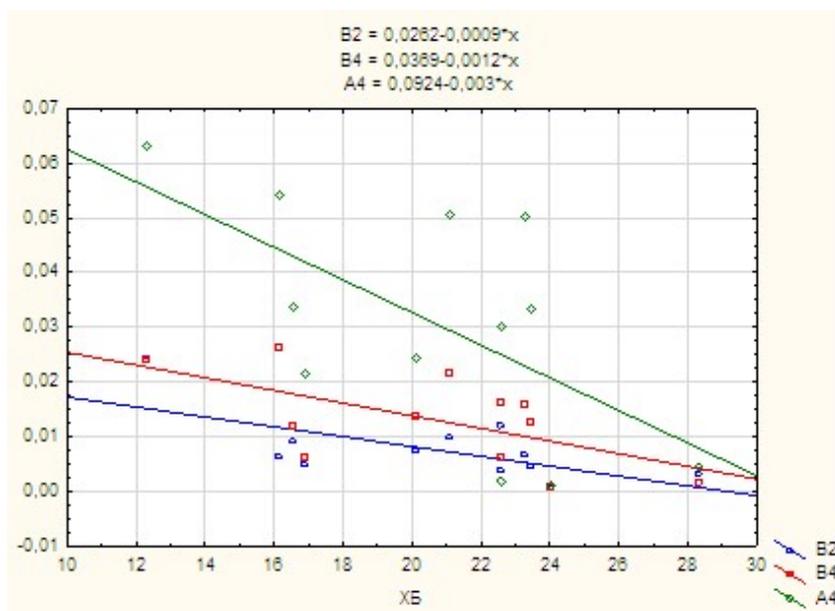
Примечание: синий – ИВКэк и тепловая чувствительность; красный – ИРВэк и тепловая чувствительность

Рис.3.4. – Корреляционные взаимосвязи показателей ТЧ с ИВК и ИРВ в эндотелиальном диапазоне при НТГ

Показатели порога возникновения боли, индуцированной холодом и амплитуд колебаний кожной температуры в нейрогенном диапазоне во время ХП и через 10 мин. после воздействия холодом, а также и в эндотелиальном диапазоне имеют между собой отрицательную взаимосвязь высокой степени ($r = -0,622$, $p = 0,031$), ($r = -0,580$, $p = 0,048$) и ($r = -0,615$, $p = 0,033$) соответственно (рисунок 3.5.). То есть, при более низкой температуре порога восприятия боли, индуцированной холодом происходит увеличение амплитуд колебаний в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот. Показатели порога возникновения боли, индуцированной теплом и индексом

постхолодового восстановления имеют положительную взаимосвязь высокой степени ($r = 0,587$, $p = 0,045$). Эти данные также показывают взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и поражения тонких чувствительных А-дельта и С- волокон (рисунок 3.6).

Прямая корреляционная взаимосвязь ИВК в эндотелиальном диапазоне и температурой восприятия ТЧ и Тк стопы ($r=0,699$; $p=0,004$) и ($r=0,591$; $p=0,020$) соответственно, то есть повышение порога температуры тепловой чувствительности (что сопровождается снижением восприятия тепла), связано с увеличением вазоконстрикции и периода восстановления сосудистого тонуса при НТГ.



Примечание: синий - холодовая боль и B2 (амплитуды колебаний температуры кожи в нейрогенном диапазоне во время ХП); красный- холодовая боль и B4(амплитуды колебаний температуры кожи в нейрогенном диапазоне через 10 мин. после ХП); зеленый - холодовая боль и A4 (амплитуды колебаний температуры кожи в эндотелиальном диапазоне через 10 мин после ХП).

Рис. 3.5. Корреляционные взаимосвязи показателей ХБ с величиной амплитуд колебаний кожной температуры в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах во время холодной пробы у больных с НТГ

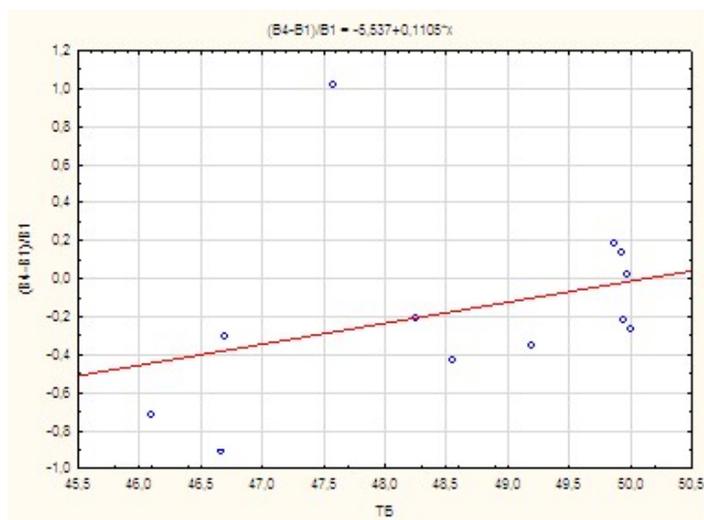


Рис. 3.6. Корреляционная взаимосвязь показателей тепловой боли и ИПВ при НТГ.

Резюме. Корреляционный анализ нейросенсорных и микрососудистых взаимоотношений при нарушении толерантности к глюкозе показал, что эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением вазоконстрикции и замедлением вазодилатации, а также связана со снижением восприятия температуры (в большей мере тепловой). Что показывает взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, нарушения вазодилатации и поражения тонких чувствительных А-дельта и С- волокон

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ИЗУЧАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

4.1. Динамика нейросенсорных параметров в процессе лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Пациентам 1 и 2 групп проведено лечение препаратом альфа-липоевой кислоты (Октолипен) 600мг/сут, в течение 3 месяцев. В таблице 4.1 представлены показатели чувствительности пациентов с СД2 типа исходно и через 3 месяца наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном улучшении всех параметров температурной чувствительности по методу количественного сенсорного тестирования и рассчитанному температурному коэффициенту стопы.

У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (таблица 4.2) в динамике произошло достоверное улучшение показателей порога возникновения холодового ощущения ($p=0,0367$) и температурного коэффициента стопы ($p=0,0408$).

При СД2 типа изменения чувствительности в лучшем направлении на фоне комплексного лечения были наиболее выражены и приблизились к значениям пациентов с НТГ. При НТГ показатели чувствительности также улучшились, но с наименьшим размахом, так как метаболические изменения в этой группе изначально были не столь удалены от нормальных, как при СД 2 типа.

Таблица 4.1

Динамика показателей поверхностной чувствительности у больных 1 группы на фоне приема альфа-липоевой кислоты, Mann-Whitney U Test, (*Me* [25; 75])

Показатели	исходно (<i>n</i> =51)	через 3 мес. (<i>n</i> =51)	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	24,1[21,9; 25,5]	27,0[24,4; 28,0]	0,0000
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	18,1 [11,6; 22,5]	20,8 [17,0; 23,0]	0,026
порог возникновения теплого ощущения, °С	44,6 [41,7; 46,6]	41,6 [39,5; 45,2]	0,002
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,7[48,6; 50,0]	48,9[46,9; 49,8]	0,009
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	7,1[3,8; 12,0]	5,2[2,3; 6,9]	0,004
Тк, балл	21,2 [8,1; 37,7]	5,6 [2,1; 13,4]	0,0000

Таблица 4.2

Показатели поверхностной чувствительности во 2 группе в динамике,
Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	Группа 2 исходно ($n=15$)	Группа 2 через 3 мес. ($n=15$)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	25,2±0,59	27±0,67	0,0367
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	19,5±1,74	18,9±2,0	0,8063
порог возникновения теплового ощущения, °С	42,9±0,60	41,3±0,66	0,1607
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	48,2±0,49	47,8±0,52	0,5125
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/с	5,1±1,29	5,1±0,69	0,2017
Тк, балл	12,3±2,31	6,4±1,97	0,0408

У больных СД2 типа через 3 месяца улучшилась компенсация углеводного обмена у 35 больных, то есть 69% полностью достигли целевого значения $HbA1C \leq 7\%$ после тщательного врачебного контроля.

Не было найдено отклонений в исходных показателях поверхностной чувствительности в зависимости от уровня HbA1C. После лечения АЛК достоверных различий также не выявлено. Показатели не зависели от степени компенсации по HbA1C.

При сравнении показателей чувствительности при СД2 типа в группу с $HbA1C \leq 7\%$ исходно входило 16 наблюдений, после 3 месяцев лечения эта же группа уже составила 35 наблюдений. В динамике (таблица 4.3) достоверное улучшение достигнуто в отношении порога возникновения холодового ощущения, порога возникновения боли, индуцированной холодом и температурного коэффициента стопы ($p=0,0004$, $p=0,043$ и $p=0,007$ соответственно). По другим показателям чувствительности, эти группы достоверно не отличались. В первую очередь, при лучшей степени компенсации, восстанавливаются параметры порога возникновения холодового ощущения.

Таблица 4.3

Динамика показателей чувствительности за 3 месяца лечения препаратом альфа-липоевой кислоты пациентов 1 группы, при $HbA1C \leq 7\%$, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	$HbA1C \leq 7\%$, до лечения ($n=16$)	$HbA1C \leq 7\%$, после лечения ($n=35$)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	23,6 [21,3; 25,6]	27,2 [24,8; 28,0]	0,0004
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	16,7 [9,7; 22,2]	20,9 [18,9; 23,5]	0,043
порог возникновения теплового ощущения, °С	44,6 [40,3; 46,1]	41,3 [39,0; 45,3]	0,238
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,6 [47,4; 50,0]	48,7 [46,8; 49,7]	0,281
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	6,7 [3,5; 11,4]	4,6 [2,0; 6,7]	0,103
Тк, балл	13,4 [5,7; 35,9]	5,6 [2,1; 13,3]	0,007
$HbA1C$, %	6,5 [6,1; 6,9]	6,4 [6,0; 6,8]	0,637

Исходно у 35 пациентов с СД2 типа $HbA1C > 7\%$, но через 3 месяца комплексного лечения произошло улучшение компенсации углеводного обмена у 37% пациентов, и они достигли целевого значения $HbA1C \leq 7\%$.

Несмотря на то, что из 35 пациентов с СД2 у 16 больных не было достигнуто целевых значений гликемии, при сравнении показателей чувствительности в группах с $HbA1C > 7\%$ в динамике (таблица 4.4), произошло достоверное улучшение в отношении порога возникновения холодового ощущения и Тк стопы.

Таблица 4.4

Динамика показателей поверхностной чувствительности за 3 месяца лечения препаратом альфа-липоевой кислоты в 1 группе, при HbA1C>7%, Mann-Whitney U Test, (Me [25; 75])

Показатели	HbA1C>7%, до лечения (n=35)	HbA1C>7%, после лечения (n=16)	p*
порог возникновения холодового ощущения, °C	23,7[21,9; 25,0]	26,2 [23,8; 27,8]	0,005
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °C	18,3 [11,6; 23,0]	19,6[15,0; 22,2]	0,740
порог возникновения теплового ощущения, °C	44,7 [42,7; 47,5]	42,5 [39,6; 45,0]	0,066
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °C	49,7 [48,6; 50,0]	49,3 [47,6; 49,8]	0,166
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	8,1 [4,1; 12,0]	5,4 [2,4; 7,4]	0,052
Тк, балл	25,6 [8,4; 41,8]	6,6 [2,2; 19,0]	0,009
HbA1C, %	8,4 [7,7; 9,9]	7,6 [7,4; 8,7]	0,054

При сравнении показателей чувствительности в группе с HbA1C>7% в динамике (таблица 4.5) достоверное улучшение достигнуто в отношении порога возникновения холодового ощущения, порога возникновения ощущения вибрации и Тк стопы. По другим показателям чувствительности достоверного улучшения достигнуто не было.

Таблица 4.5

Динамика показателей поверхностной чувствительности в 1 группе пациентов с $HbA1C > 7\%$ исходно и после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	$HbA1C > 7\%$ исходно ($n=16$)	$HbA1C > 7\%$ через 3 мес. ($n=16$)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °C	22,9 [21,6; 24,6]	26,2 [23,8; 27,8]	0,009
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °C	15,9 [9,4; 22,2]	19,6 [15,0; 22,2]	0,468
порог возникновения теплового ощущения, °C	44,6 [43,2; 47,6]	42,5 [39,6; 45,0]	0,128
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °C	49,9 [49,2; 50]	49,3 [47,6; 49,8]	0,067
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	8,4 [4,2; 17,0]	5,4 [2,4; 7,4]	0,029
Тк, балл	25,6 [11,5; 36,3]	6,6 [2,2; 19,0]	0,011
$HbA1C$, %	8,4 [7,7; 10,2]	7,6 [7,4; 8,7]	0,119

При сравнении показателей чувствительности в группе с $HbA1C \leq 7\%$ в динамике (таблица 4.6) достоверное улучшение достигнуто только в отношении порога возникновения холодового ощущения. По другим показателям чувствительности достоверного улучшения достигнуто не было.

Таблица 4.6

Динамика показателей чувствительности в 1 группе пациентов с $HbA1C \leq 7\%$ исходно и после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	$HbA1C \leq 7\%$ исходно ($n=16$)	$HbA1C \leq 7\%$ через 3 мес. ($n=16$)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	23,6 [21,3; 25,6]	26,6 [24,1; 27,6]	0,010
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	16,7[9,7; 22,2]	20,7 [17,1; 23,3]	0,210
порог возникновения теплового ощущения, °С	44,6 [40,3; 46,1]	42,5 [38,8; 46,2]	0,590
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,6 [47,4; 50,0]	49,3 [47,5; 50,0]	0,897
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	6,7 [3,5; 11,4]	4,4 [1,8; 6,0]	0,094
Тк, балл	13,4 [5,7; 35,9]	5,6 [2,4; 21,5]	0,073
$HbA1C$, %	6,5 [6,1; 6,9]	6,2 [5,9; 6,4]	0,067

При сравнении показателей чувствительности в группе с $HbA1C > 7\%$ исходно и $HbA1C \leq 7\%$ через 3 месяца тщательного контроля (таблица 4.7) достоверно улучшились показатели ХЧ, ТБ и расчетный Тк стопы. По другим показателям чувствительности достоверного улучшения достигнуто не было.

Таблица 4.7

Динамика показателей поверхностной чувствительности в 1 группе пациентов с HbA1C>7% исходно и после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Mann-Whitney U Test, (Me [25; 75])

Показатели	HbA1C>7% исходно (n=19)	HbA1C≤7% через 3 мес. (n=19)	p*
порог возникновения холодового ощущения, °C	24,1 [22,1; 25,5]	27,2[25,7; 28,3]	0,0000
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °C	19,2 [11,6; 23,7]	21,2 [20,2; 23,5]	0,181
порог возникновения теплового ощущения, °C	45,5 [40,8; 46,6]	41,0 [39,0; 43,0]	0,053
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °C	49,4 [48,1; 50]	48,0 [46,8; 49,5]	0,032
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	6,7 [3,8; 11,0]	5,7 [3,8; 6,9]	0,154
Тк, балл	25,6 [6,5; 44,2]	3,7 [2,1; 9,8]	0,001
HbA1C, %	8,4 [7,6; 9,9]	6,6 [6,3; 6,9]	0,0000

При сравнении групп по микроальбуминурии (таблица 4.8) за 3 месяца наблюдения, на фоне проводимой терапии, уменьшилась микроальбуминурия. Также на фоне лечения было достигнуто достоверное улучшение по показателям QST (порог возникновения холодового ощущения, порог возникновения теплового ощущения, порог возникновения ощущения вибрации; порог возникновения боли, индуцированной теплом) и при расчёте температурного коэффициента стопы.

Таблица 4.8

Сравнение показателей поверхностной чувствительности исходно и через 3 месяца лечения препаратом альфа-липоевой кислоты у больных 1 группы без микроальбуминурии, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	До лечения ($n=46$)	После лечения ($n=51$)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	23,9 [21,9; 25,4]	27,0[24,4; 28,0]	0,0000
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	18,4[12,1; 23,2]	20,8 [17,0; 23,0]	0,099
порог возникновения теплового ощущения, °С	44,6 [41,3; 46,4]	41,6 [39,5; 45,2]	0,019
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,7 [48,2; 50,0]	48,9[46,9; 49,8]	0,040
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	6,9 [3,8; 11,0]	5,2[2,3; 6,9]	0,009
Тк, балл	18,3 [8,1; 36,2]	5,6 [2,1; 13,4]	0,0000

После 3-х месяцев приема АЛК и проведения количественного сенсорного тестирования (QST) были сформированы группы в зависимости от эффективности проводимой терапии. Эффективным считали нормализацию температурного коэффициента стопы, то есть по достижению $T_k \leq 2$. В группе СД 2 типа $T_k \leq 2$ после лечения достигли 13 человек (25,5%), в группе НТГ 6 (40%) человек.

В таблицах 4.9 и 4.10 представлены данные QST по группам эффективности лечения больных СД 2 типа и НТГ.

Таблица 4.9

Сравнение медиан показателей поверхностной чувствительности
во 2 группе в зависимости от степени восстановления чувствительности,
Mann-Whitney U Test, (*Me* [25; 75])

Показатели	2 группа полное восстановление (<i>n</i> =6)	2 группа неполное восстановление (<i>n</i> =9)	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	28,3 [27,9; 29,85]	26,5 [24,9; 27,95]	0,036
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	21,6 [8,9; 25,8]	22,9 [15,9; 25,6]	1,000
порог возникновения теплового ощущения, °С	39,2 [38,2; 40,1]	43,2 [42,5; 44,2]	0,008
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	47,0 [45,3; 49,4]	48,8 [48,0; 49,25]	0,388
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	3,7 [3,4; 3,7]	5,1 [4,7; 7,1]	0,012
Тк, балл	1,2 [1,0; 1,7]	7,0 [4,9; 7,8]	0,0004

При сравнении медиан показателей чувствительности при НТГ через 3 месяца врачебного наблюдения подгруппа с восстановленной чувствительностью достоверно отличалась от подгруппы без восстановления по показателям порога возникновения холодового ощущения, порога возникновения теплового ощущения, порога возникновения ощущения вибрации и рассчитанному Тк ($p < 0,05$) (таблица 4.9).

При сравнении медиан показателей чувствительности при СД2 через 3 месяца врачебного наблюдения подгруппа с восстановленной чувствительностью достоверно отличалась от подгруппы без восстановления по показателям порога возникновения холодового ощущения, порога возникновения теплового ощущения, порога возникновения боли,

индуцированной теплом и рассчитанному T_k ($p < 0,05$) (таблица 4.10).

Таблица 4.10

Сравнение медиан показателей поверхностной чувствительности в 1 группе через 3 мес., в зависимости от значений температурного коэффициента стопы, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатель	1 группа полное восстановление ($n=13$)	1 группа неполное восстановление ($n=38$)	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	28,3 [27,6; 28,5]	25,8 [23,7; 27,2]	0,0000
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	21,2 [20,7; 23,5]	20,2 [16,4; 22,8]	0,251
порог возникновения теплового ощущения, °С	38,7 [37,4; 38,95]	43,2 [41,0; 45,9]	0,0000
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	48,3 [46,5; 48,9]	49,3 [47,2; 49,9]	0,019
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	4,3 [2,9; 5,5]	5,5 [2,3; 7,9]	0,159
T_k , балл	1,2 [0,9; 1,4]	9,0 [4,9; 21,9]	0,0000

Кроме того, проведено сравнение клинико-лабораторных показателей этих групп, (таблицы 4.11, 4.12)

Через 3 месяца тщательного врачебного наблюдения подгруппы с НТГ достоверно не отличались по метаболическим и гемодинамическим характеристикам, несмотря на полное восстановление температурной чувствительности у части больных (таблица 4.11). Отсутствовала достоверная разница в обменных нарушениях и у пациентов с СД2 типа.

Таблица 4.11

Средние метаболические показатели после лечения во 2 группе
в зависимости от значений температурного коэффициента стопы,
Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатель	2 группа полное восстановление ($n=6$)	2 группа неполное восстановление ($n=9$)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	5,2±0,273	5,5±0,303	0,388
ППГ, ммоль/л	7,2±0,538	8,3±0,770	0,388
Инсулин пмоль/л	88,0±20,241	61,0±10,915	0,388
НВА1С, %	6,0±0,166	6,2±0,263	0,864
СРБ, мг/л	0,67±0,667	0,47±0,236	0,776
ИА	3,6±0,282	2,9±0,292	0,181
ОХС, ммоль/л	4,96±0,296	5,73±0,229	0,113
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,101	1,3±0,125	0,062
ЛПНП, ммоль/л	3,28±0,231	3,41±0,179	0,955
ЛПОНП, ммоль/л	0,55±0,036	0,80±0,156	0,181
ТГ, ммоль/л	1,08±0,108	1,32±0,154	0,388
САД, ммртст	132,6±3,343	129,11±2,761	0,689
ДАД, ммртст	86,33±2,894	80,33±2,953	0,145
ИМТ, кг/м ²	31,33±1,333	28,28±1,182	0,113
ОТ, см	100,6±3,783	96,0±3,972	0,529
ОБ, см	111,6±5,077	110,44±2,340	0,955
ОТ/ОБ	0,90±0,019	0,87±0,028	0,272
НОМА-IR	3,51±0,847	2,45±0,350	0,456

Таблица 4.12

Средние метаболические показатели после лечения в 1 группе
в зависимости от значений температурного коэффициента стопы,
Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатель	1 группа полное восстановление ($n=13$)	1 группа неполное восстановление ($n=38$)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	6,238±0,297	6,37±0,232	0,790
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,608±0,304	7,84±0,231	0,709
Инсулин, пмоль/л	77,748±10,404	85,52±8,180	0,873
С-пептид, нмоль/л	1,066±0,091	1,03±0,059	0,806
НвА1С, %	6,823±0,306	2,64±0,321	0,974
СРБ, мг/л	3,745±0,660	6,94±0,190	0,165
МАУ, мг/л	2,308±1,562	7,24±1,776	0,179
ИА	3,375±0,276	3,16±0,181	0,542
ЛПОНП, ммоль/л	0,83±0,113	0,98±0,086	0,319
ЛПНП, ммоль/л	3,73±0,368	3,18±0,174	0,233
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,083	1,34±0,057	0,957
ТГ, ммоль/л	1,82±0,245	2,14±0,187	0,330
ОХС, ммоль/л	5,89±0,408	5,35±0,202	0,330
САД, ммртст	126,2±2,087	131,2±2,431	0,352
ДАД, ммртст	76,7±1,650	69,9±0,970	0,032
ИМТ, кг/м ²	29,3±1,441	29,8±0,756	0,709
ОТ, см	96,5±1,453	95,3±1,834	0,260
ОБ, см	105,9±1,956	105,3±1,707	0,528
ОТ/ОБ	0,913±0,014	0,906±0,010	0,856
Индекс НОМА-IR	3,8±0,609	4,4±0,526	0,873

Мы сравнили исходные характеристики пациентов, восстановивших и не восстановивших чувствительность.

При сравнении данных пациентов 2 группы (таблица 4.13), было получено достоверное отличие в отношении длительности НТГ – у пациентов с последующим восстановлением чувствительности до нормы стаж предиабета был меньше, нежели у пациентов без восстановления ($0,97\pm 0,239$ и $2,17\pm 0,312$ лет соответственно), ($p=0,018$).

Таблица 4.13

Исходные клинико-метаболические характеристики 2 группы, в зависимости от значений температурного коэффициента стопы после лечения, Mann-Whitney U Test, ($M\pm m$)

Показатели	2 группа полное восстановление ($n=6$)	2 группа неполное восстановление ($n=9$)	p^*
стаж НТГ, лет	$0,97\pm 0,239$	$2,17\pm 0,312$	0,018
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,93\pm 0,186$	$5,61\pm 0,224$	0,607
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$7,42\pm 0,844$	$8,16\pm 0,827$	0,388
Инсулин пмоль/л	$61,47\pm 21,933$	$62,50\pm 10,228$	0,689
НвА1С, %	$5,9\pm 0,139$	$5,98\pm 0,153$	0,529
СРБ, мг/л	$0,15\pm 0,15$	$0,78\pm 0,326$	0,272
ИА	$3,8\pm 0,578$	$3,01\pm 0,262$	0,328
ОХС, ммоль/л	$5,47\pm 0,334$	$5,90\pm 0,229$	0,388
ЛПВП, ммоль/л	$1,21\pm 0,138$	$1,55\pm 0,129$	0,145
ЛПНП, ммоль/л	$3,46\pm 0,258$	$3,53\pm 0,161$	0,955
ЛПОНП, ммоль/л	$0,74\pm 0,124$	$0,78\pm 0,160$	0,776
ТГ, ммоль/л	$1,47\pm 0,262$	$1,27\pm 0,179$	0,689
САД, ммртст	$142,83\pm 7,305$	$133,78\pm 4,890$	0,328
ДАД, ммртст	$91,17\pm 3,038$	$80,78\pm 3,017$	0,036
ИМТ, кг/м ²	$32,00\pm 1,633$	$28,67\pm 1,320$	0,145
ОТ, см	$104,67\pm 5,408$	$96,78\pm 4,196$	0,456
ОБ, см	$112,67\pm 5,136$	$110,67\pm 2,625$	0,529
ОТ/ОБ	$0,93\pm 0,017$	$0,87\pm 0,028$	0,145
НОМА-IR	$2,66\pm 0,845$	$2,62\pm 0,383$	0,864

При исходной оценке лабораторных параметров пациентов с СД2 типа в подгруппах с восстановленной в последующем и невосстановленной чувствительностью – достоверных отличий получено не было (таблица 4.14).

Таблица 4.14

Исходные клинико-метаболические показатели 1 группы,
в зависимости от восстановления чувствительности, Mann-Whitney U Test,
($M \pm m$)

Показатели	1 группа полное восстановление ($n=13$)	1 группа неполное восстановление ($n=38$)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	7,92±0,396	7,92±0,278	0,957
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,89±0,550	9,35±0,380	0,768
Инсулин, пмоль/л	96,32±9,675	112,20±10,157	0,332
С-пептид, нмоль/л	1,29±0,105	1,21±0,065	1,000
НВА1С, %	8,18±0,633	8,14±0,283	0,809
СРБ, мг/л	6,42±1,703	3,73±0,448	0,122
МАУ, мг/л	12,31±7,692	15,49±2,740	0,194
ИА	3,80±0,309	3,82±0,231	0,809
ЛПОНП, ммоль/л	0,99±0,114	1,32±0,226	0,419
ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,252	3,36±0,159	0,092
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,059	1,29±0,058	0,151
ОХС, ммоль/л	6,14±0,334	5,80±0,175	0,204
ТГ, ммоль/л	2,15±0,249	2,80±0,469	0,374
САД, ммртст	135,62±5,005	143,58±2,800	0,293
ДАД, ммртст	82,69±3,362	89,79±1,871	0,097
ЧСС, уд/мин	70,54±1,343	74,6±1,559	0,109
ИМТ, кг/м ²	29,96±1,528	30,61±0,825	0,554
ОТ, см	99,6±3,666	98,1±1,822	0,709
ОБ, см	107,7±3,540	107,8±1,702	0,757
ОТ/ОБ	0,93±0,017	0,91±0,011	0,474
НОМА-IR	5,87±0,718	6,92±0,674	0,823

При оценке показателей чувствительности пациентов с НТГ исходно – в подгруппах достоверных различий получено не было (таблица 4.15).

Таблица 4.15

Исходные медианы показателей чувствительности 2 группы,
в зависимости от значений температурного коэффициента стопы,
Mann-Whitney U Test, (*Me* [25; 75])

Показатели	2 группа полное восстановление (<i>n</i> =6)	2 группа неполное восстановление (<i>n</i> =9)	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	24,8 [22,9; 26,6]	25,3 [24,3; 27,0]	0,388
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	21,6 [23,5; 16,9]	22,6 [16,2; 23,8]	0,955
порог возникновения теплого ощущения, °С	43,0 [42,4; 44,2]	41,9 [41,9; 45,6]	0,776
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	47,9 [46,7; 48,6]	49,9 [46,7; 50,0]	0,328
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	2,9 [2,0; 3,0]	4,0 [2,7; 9,2]	0,328
Тк, балл	12,5 [5,1; 23,0]	7,5 [4,6; 15,0]	0,529

При сравнении исходных параметров QST у больных с НТГ отсутствовали различия.

У пациентов с СД2 типа подгруппа, полностью восстановившая чувствительность, отличалась лучшим порогом возникновения холода, тепла и тепловой боли и значимо низким Тк (таблица 4.16).

Исходные медианы показателей чувствительности 1 группы, в зависимости от значений температурного коэффициента стопы, Mann-Whitney U Test, (*Me* [25; 75])

Показатели	1 группа полное восстановление (<i>n</i> =13)	1 группа неполное восстановление (<i>n</i> =38)	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	25,5 [24,8; 25,8]	22,8 [21,8; 24,5]	0,002
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	18,5 [14,3; 23,65]	18,0 [11,6; 22,4]	0,631
порог возникновения теплового ощущения, °С	41,2 [40,4; 43,15]	45,8 [44,0; 47,5]	0,00002
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	48,4 [48,1; 49,3]	49,9 [49,1; 50,0]	0,008
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	6,5 [3,7; 8,7]	7,5 [4,1; 13,5]	0,217
Тк, балл	5,7 [4,1; 9,0]	30,7 [12,9; 44,2]	0,00002

При сравнении индексов эндотелиальной функции, было получено достоверное различие в отношении индекса постхолодового восстановления в эндотелиальном диапазоне, в подгруппе НТГ с Тк более 2 баллов, ИПВ был больше (-9,6±8,8 против -37,6±8,4; *p*=0,050). Что касается индекса раннего постхолодового восстановления в нейрогенном диапазоне – имелась тенденция к наилучшему восстановлению в подгруппе НТГ с Тк более 2 баллов (27,5±28,2 против -27,2±12,7; *p*=0,066).

При НТГ достоверных изменений лабораторных параметров за 3 месяца достигнуто не было, кроме улучшения тощаковой гликемии с 5,9±0,186 до 5,2±0,273 (*p*=0,041) в подгруппе с восстановленной чувствительностью.

При исходной оценке лабораторных параметров пациентов с СД2 в подгруппах с восстановленной в последующем и невосстановленной

чувствительностью - достоверных отличий получено не было.

Нами проведено динамическое сравнение параметров QST в зависимости от конечной эффективности АЛК (таблица 4.17). При статистическом анализе данных QST было зафиксировано достоверное улучшение показателей чувствительности на фоне врачебного контроля и лечения АЛК в подгруппе с СД2($T_k \leq 2$) в отношении ХЧ ($p=0,000$); ТЧ ($p=0,004$); Тк стопы ($p=0,000$). Также зафиксировано достоверное улучшение показателей чувствительности через 3 месяца в подгруппе с СД2($T_k > 2$) в отношении ХЧ ($p=0,00001$); ТЧ ($p=0,010$); ТБ ($p=0,013$); ВЧ ($p=0,013$); Тк стопы ($p=0,00008$).

Таблица 4.17

Динамика показателей поверхностной чувствительности
в подгруппах при СД2 типа, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	полное восстановление ($n=13$)			неполное восстановление ($n=38$)		
	до	после	p^*	до	после	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	25,5 [24,8; 25,8]	28,3 [27,6; 28,5]	0,000	22,8 [21,8; 24,5]	25,8 [23,7; 27,2]	0,0000 1
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	18,5 [14,3; 23,65]	21,2 [20,7; 23,5]	0,153	18,0 [11,6; 22,4]	20,2 [16,4; 22,8]	0,075
порог возникновения теплового ощущения, °С	41,2 [40,4; 43,15]	38,7 [37,4; 38,95]	0,004	45,8 [44,0; 47,5]	43,2 [41,0; 45,9]	0,010
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	48,4 [48,1; 49,3]	48,3 [46,5; 48,9]	0,650	49,9 [49,1; 50,0]	49,3 [47,2; 49,9]	0,013
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	6,5 [3,7; 8,7]	4,3 [2,9; 5,5]	0,125	7,5 [4,1; 13,5]	5,5 [2,3; 7,9]	0,013
Тк, балл	5,7 [4,1; 9,0]	1,2 [0,9; 1,4]	0,000	30,7 [12,9; 44,2]	9,0 [4,9; 21,9]	0,0000 8

Достоверное улучшение показателей чувствительности на фоне

врачебного контроля и лечения АЛК было зафиксировано в подгруппе с НТГ ($T_k \leq 2$) в отношении ХЧ ($p=0,002$); ТЧ ($p=0,004$); Тк стопы ($p=0,002$). Достоверного улучшения показателей чувствительности через 3 месяца в подгруппе с НТГ с неполным восстановлением ($T_k > 2$) достигнуто не было (Таблица 4.18).

Таблица 4.18

Динамика медиан показателей поверхностной чувствительности в подгруппах при НТГ, Mann-Whitney U Test, ($Me [25; 75]$)

Показатели	полное восстановление ($n=6$)			неполное восстановление ($n=9$)		
	до	после	p^*	до	после	p^*
порог возникновения холодового ощущения, °С	24,8 [22,9; 26,6]	28,3 [27,9; 29,85]	0,002	25,3 [24,3; 27,0]	26,5 [24,9; 27,95]	0,796
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	21,6 [23,5; 16,9]	21,6 [8,9; 25,8]	1,000	22,6 [16,2; 23,8]	22,9 [15,9; 25,6]	0,730
порог возникновения теплового ощущения, °С	43,0 [42,4; 44,2]	39,2 [38,2; 40,1]	0,004	41,9 [41,9; 45,6]	43,2 [42,5; 44,2]	0,931
порог возникновения боли, индуцированной, теплом, °С	47,9 [46,7; 48,6]	47,0 [45,3; 49,4]	0,699	49,9 [46,7; 50,0]	48,8 [48,0; 49,25]	0,436
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	2,9 [2,0; 3,0]	3,7 [3,4; 3,7]	0,180	4,0 [2,7; 9,2]	5,1 [4,7; 7,1]	0,436
Тк, балл	12,5 [5,1; 23,0]	1,2 [1,0; 1,7]	0,002	7,5 [4,6; 15,0]	7,0 [4,9; 7,8]	0,863

Мы сравнили в динамике клинико- лабораторные параметры в группах различной эффективности лечения.

При СД2 в подгруппе с восстановленной чувствительностью за 3 месяца, достоверное улучшение произошло в отношении параметров гликемической триады (тощаковой и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина), а также индекса НОМА-IR ($p \leq 0,05$) (таблица 4.19). При оценке динамики в группе без восстановления чувствительности, достоверное улучшение произошло в отношении параметров артериального давления, гликемической триады, показателей инсулина, С-пептида, индекса атерогенности, индекса НОМА-IR ($p \leq 0,05$) (таблица 4.19).

Таблица 4.19

Динамика метаболических показателей в 1 группе,
Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	полное восстановление ($n=13$)			неполное восстановление ($n=38$)		
	до	после	p^*	до	после	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	7,92± 0,396	6,238± 0,297	0,004	7,92± 0,278	6,37± 0,232	0,0001
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,89± 0,550	7,608± 0,304	0,034	9,35± 0,380	7,84± 0,231	0,002
Инсулин, пмоль/л	96,32± 9,675	77,748± 10,404	0,153	112,20± 10,157	85,52± 8,180	0,021
С-пептид, нмоль/л	1,29± 0,105	1,07± 0,091	0,091	1,21± 0,065	1,03± 0,059	0,014
НьА1С, %	8,18± 0,633	6,82± 0,306	0,039	8,14± 0,283	6,94± 0,190	0,0002
СРБ, мг/л	6,42± 1,703	3,75± 0,660	0,243	3,73± 0,448	2,64± 0,321	0,068
МАУ, мг/л	12,31± 7,692	2,31± 1,562	0,287	15,49± 2,740	7,24± 1,776	0,204
ИА	3,80± 0,309	3,38± 0,276	0,264	3,82± 0,231	3,16± 0,181	0,047
ЛПОНП, ммоль/л	0,99± 0,114	0,83± 0,113	0,186	1,32± 0,226	0,98± 0,086	0,344
ЛПНП, ммоль/л	3,9± 0,252	3,73± 0,368	0,264	3,36± 0,159	3,18± 0,174	0,382
ЛПВП, ммоль/л	1,31± 0,059	1,37± 0,083	1,000	1,29± 0,058	1,34± 0,057	0,294
ОХС, ммоль/л	6,14± 0,334	5,89± 0,408	0,390	5,80± 0,175	5,35± 0,202	0,100
ТГ, ммоль/л	2,15± 0,249	1,82± 0,245	0,204	2,80± 0,469	2,14± 0,187	0,323
САД, ммртст	135,62± 5,005	126,2± 2,087	0,057	143,58± 2,80	131,2± 2,431	0,002
ДАД, ммртст	82,69± 3,362	76,7± 1,650	0,448	89,79± 1,871	69,9± 0,970	0,004
ИМТ, кг/м ²	29,96± 1,528	29,3± 1,441	0,545	30,61± 0,825	29,8± 0,756	0,303
ОТ, см	99,6± 3,666	96,5± 1,453	0,418	98,1± 1,822	95,3± 1,834	0,525
ОБ, см	107,7± 3,540	105,9± 1,956	0,920	107,8± 1,702	105,3± 1,707	0,435
ОТ/ОБ	0,93± 0,017	0,91± 0,014	0,579	0,91± 0,011	0,91± 0,010	0,722
НОМА-IR	5,9± 0,718	3,8± 0,609	0,030	6,9± 0,674	4,4± 0,526	0,0008

При НТГ в подгруппе с восстановленной чувствительностью за 3 месяца, достоверное улучшение произошло в отношении параметров тощаковой гликемии ($p \leq 0,05$). В подгруппе НТГ ($T_k > 2$), достоверных изменений лабораторных параметров за 3 месяца достигнуто не было.

Таблица 4.20

Динамика средних метаболических показателей
в подгруппах при НТГ, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	полное восстановление ($n=6$)			неполное восстановление ($n=9$)		
	до	после	p^*	до	после	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	5,93± 0,186	5,2± 0,273	0,041	5,61± 0,224	5,5± 0,303	0,863
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,42± 0,844	7,2± 0,538	0,394	8,16± 0,827	8,3± 0,770	0,931
Инсулин пмоль/л	61,47± 21,933	88,0± 20,241	0,310	62,50± 10,228	61,0± 10,915	0,863
НьА1С, %	5,9± 0,139	6,0± 0,166	0,699	5,98± 0,153	6,2± 0,263	0,931
СРБ, мг/л	0,15± 0,15	0,67± 0,667	0,937	0,78± 0,326	0,47± 0,236	0,605
ИА	3,8± 0,578	3,6± 0,282	0,699	3,01± 0,262	2,9± 0,292	0,863
ОХС, ммоль/л	5,47± 0,334	4,96± 0,296	0,180	5,90± 0,229	5,73± 0,229	0,489
ЛПВП, ммоль/л	1,21± 0,138	1,1± 0,101	0,699	1,55± 0,129	1,5± 0,125	1,0
ЛПНП, ммоль/л	3,46± 0,258	3,28± 0,231	0,818	3,53± 0,161	3,41± 0,179	0,667
ЛПОНП, ммоль/л	0,74± 0,124	0,55± 0,036	0,394	0,78± 0,160	0,80± 0,156	0,863
ТГ, ммоль/л	1,47± 0,262	1,08± 0,108	0,485	1,27± 0,179	1,32± 0,154	0,796
САД, ммртст	142,83± 7,305	132,6± 3,343	0,310	133,78± 4,890	129,11± 2,761	0,667
ДАД, ммртст	91,17± 3,038	86,33± 2,894	0,180	80,78± 3,017	80,33± 2,953	0,931
ИМТ, кг/м ²	32,00± 1,633	31,33± 1,333	0,818	28,67± 1,320	28,28± 1,182	0,863
ОТ, см	104,67± 5,408	100,6± 3,783	0,589	96,78± 4,196	96,0± 3,972	0,730
ОБ, см	112,67± 5,136	111,6± 5,077	0,818	110,67± 2,625	110,44± 2,340	0,863
ОТ/ОБ	0,93± 0,017	0,90± 0,019	0,394	0,87± 0,028	0,87± 0,028	1,000
НОМА-IR	2,66± 0,845	3,51± 0,847	0,394	2,62±0,383	2,45± 0,350	0,863

Резюме. Комплексная терапия нарушения углеводного обмена с включением отечественного препарата альфа-липоевой кислоты привело к значимому улучшению температурной чувствительности. Произошло улучшение температурной чувствительности у 6 пациентов (40%) с НТГ и 13 пациентов (25,5%) с СД 2 типа. Лучшие результаты были получены у больных НТГ с малой длительностью заболевания.

Положительная динамика температурной чувствительности при сахарном диабете сопровождалась снижением гликемии, инсулинемии, инсулинрезистентности.

4.2. Динамика гормональных и метаболических показателей в процессе лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Все пациенты с гипергликемией, кому была назначена альфа-липоевая кислота, совершали три обязательных визита к врачу (1 раз в месяц) с клиническим осмотром, с предоставлением дневника контроля гликемии и питания. Пациентам была дана возможность дополнительных телефонных контактов с врачом (в среднем от 3 до 6 звонков за время наблюдения). Комплаентность добивалась за счет дополнительных визитов и назначения препарата альфа-липоевой кислоты.

Побочными действиями отечественного препарата АЛК в 50% наблюдений явилась изжога разной степени выраженности, причем более интенсивной она была у женщин и сопровождалась болями в эпигастральной области. 3 (5,9%) пациентки закончили прием препарата в течение первой недели приема. Все они страдали язвенной болезнью ДПК в стадии неполной ремиссии. При приеме – возникала изжога, переходящая в жгучие боли в эпигастрии, после чего была рвота и головные боли ноющего характера, что значительно снижало трудоспособность. Остальные пациенты, у которых наблюдались побочные действия АЛК, по типу незначительной изжоги, продолжали прием препарата. Пациенты без побочных реакций были

удовлетворены проведенным курсом терапии, так как повышалась работоспособность, уменьшались дозы сахароснижающих препаратов. Таким образом, перед назначением АЛК необходимо оценить риск развития диспепсии, учитывая анамнез заболеваний пищеварительной системы. По нашему мнению, данные проявления могут быть связаны с несовершенной для АЛК формой выпуска препарата – желатиновая капсула, но, с другой стороны, пероральный прием имеет больше преимуществ, так как для постановки инъекций необходим грамотный медицинский персонал.

При статистическом сравнении лабораторных показателей комплаентных пациентов с СД2 типа через 3 месяца получено достоверное улучшение показателей тощачковой гликемии ($p=0,0000$), постпрандиальной гликемии ($p=0,0002$), гликированного гемоглобина ($p=0,0000$), инсулину ($p=0,008$), С-пептиду ($p=0,003$), СРБ ($p=0,036$), индексу атерогенности ($p=0,030$) (таблица 4.21). У пациентов с СД 2 типа в динамике за 3 месяца лечения АЛК снизилась инсулинрезистентность. Уровень инсулина уменьшился на 23%, С-пептида – на 15,4%. Показатели гликированного гемоглобина также улучшились на 15,2%. Необходимо отметить, что уровень СРБ – снизился в среднем на 34%. Показатели липидного спектра достоверно не отличались за 3 мес. лечения АЛК, можно отметить только тенденцию в снижении ОХС.

Таблица 4.21

Динамика лабораторных показателей пациентов 1 группы при лечении препаратом альфа-липоевой кислоты, Mann - Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатель	1 группа исходно ($n=51$)	1 группа после лечения ($n=51$)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	7,9±0,23	6,3±0,19	0,0000
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,2±0,31	7,8±0,19	0,0002
НbA1C, %	8,15±0,26	6,91±0,16	0,0000
Инсулин, пмоль/л	108,2±7,9	83,5±6,61	0,008
С-пептид, нмоль/л	1,23±0,06	1,04±0,05	0,003
СРБ, мг/л	4,4±0,56	2,9±0,29	0,036
ИА	3,81±0,19	3,22±0,15	0,030
ОХС, ммоль/л	5,88±0,16	5,49±0,18	0,061
ЛПОНП, ммоль/л	1,24±0,17	0,94±0,07	0,159
ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,14	3,3±0,16	0,212
ТГ, ммоль/л	2,63±0,36	2,06±0,15	0,171
ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,05	1,35±0,05	0,307

Большая часть пациентов с СД2 (69%) в результате комплексного лечения достигла целевых значений $HbA1C \leq 7\%$, остальные же улучшили свои результаты $HbA1C$ (таблица 4.22).

Таблица 4.22

Динамика лабораторных показателей пациентов 1 группы через 3 мес. лечения АЛК, в зависимости от уровня HbA1C, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	HbA1C \leq 7% (n=35)	HbA1C $>$ 7% (n=16)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	6,1 \pm 0,19	6,9 \pm 0,40	0,057
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,4 \pm 0,14	8,6 \pm 0,46	0,022
HbA1C, %	6,3 \pm 0,08	8,1 \pm 0,30	0,0000
Инсулин, пмоль/л	84,0 \pm 7,80	82,4 \pm 12,75	0,833
С-пептид, нмоль/л	1,0 \pm 0,05	1,0 \pm 0,11	0,802
СРБ, мг/л	2,9 \pm 0,35	3,0 \pm 0,57	0,960
ИА	3,3 \pm 0,18	3,1 \pm 0,30	0,786
ОХС, ммоль/л	5,6 \pm 0,21	5,3 \pm 0,37	0,438
ЛПОНП, ммоль/л	0,9 \pm 0,07	1,0 \pm 0,17	0,540
ЛПНП, ммоль/л	3,4 \pm 0,18	3,1 \pm 0,32	0,137
ТГ, ммоль/л	2,0 \pm 0,15	2,2 \pm 0,38	0,608
ЛПВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,05	1,4 \pm 0,11	0,992
МАУ, мг/л	9,1 \pm 1,71	9,4 \pm 3,59	0,771

При сравнении групп с HbA1C $>$ 7% при СД2 в динамике, через 3 месяца тщательного врачебного контроля (таблица 4.23) можно видеть достоверное улучшение в отношении тощачковой гликемии и инсулина. По остальным лабораторным данным, эти группы достоверно не отличались.

Таблица 4.23

Динамика лабораторных данных у пациентов 1 группы за 3 мес. лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, при $HbA1C > 7\%$, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	$HbA1C > 7\%$, до лечения ($n=35$)	$HbA1C > 7\%$, после лечения ($n=16$)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	$8,5 \pm 0,25$	$6,9 \pm 0,40$	0,002
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$9,9 \pm 0,39$	$8,6 \pm 0,46$	0,059
$HbA1C$, %	$8,9 \pm 0,29$	$8,1 \pm 0,30$	0,054
Инсулин, пмоль/л	$110,1 \pm 8,18$	$82,4 \pm 12,75$	0,035
С-пептид, нмоль/л	$1,2 \pm 0,07$	$1,0 \pm 0,11$	0,148
СРБ, мг/л	$4,7 \pm 0,79$	$3,0 \pm 0,57$	0,193
Индекс атерогенности	$3,9 \pm 0,25$	$3,1 \pm 0,30$	0,076
ОХС, ммоль/л	$5,8 \pm 0,20$	$5,3 \pm 0,37$	0,116
ЛПОНП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,24$	$1,0 \pm 0,17$	0,319
ЛПНП, ммоль/л	$3,4 \pm 0,18$	$3,1 \pm 0,32$	0,166
ТГ, ммоль/л	$2,8 \pm 0,51$	$2,2 \pm 0,38$	0,328
ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,11$	0,500
МАУ, мг/л	$17,9 \pm 3,8$	$9,4 \pm 3,59$	0,186

При сравнении подгрупп с $HbA1C \leq 7\%$ при СД2 типа в динамике, через 3 месяца пристального врачебного наблюдения, можно отметить тенденцию к улучшению показателей С-пептида ($1,2 \pm 0,09$ нмоль/л против $1,0 \pm 0,05$ нмоль/л, $p=0,051$). Остальные лабораторные данные достоверно не изменились.

При оценке гормональных и метаболических показателей в группе с $HbA1C > 7\%$ в динамике (таблица 4.24) достоверное улучшение достигнуто в отношении тощачковой гликемии. По другим показателям достоверного

улучшения достигнуто не было.

Таблица 4.24

Динамика лабораторных показателей у пациентов 1 группы за 3 мес. лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, при HbA1C>7%, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	HbA1C>7%, до лечения (n=16)	HbA1C>7%, после лечения (n=16)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	8,7±0,415	6,9±0,40	0,004
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,7±0,631	8,6±0,46	0,270
HbA1C, %	9,0±0,462	8,1±0,30	0,119
Инсулин, пмоль/л	120,7±16,244	82,4±12,75	0,073
С-пептид, нмоль/л	1,3±0,136	1,0±0,11	0,210
СРБ, мг/л	4,5±1,404	3,0±0,57	0,539
ИА	3,5±0,39	3,1±0,30	0,616
ОХС, ммоль/л	5,9±0,37	5,3±0,37	0,270
ЛПОНП, ммоль/л	1,6±0,514	1,0±0,17	0,564
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,301	3,1±0,32	0,724
ТГ, ммоль/л	3,2±1,066	2,2±0,38	0,642
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,102	1,4±0,11	0,838
МАУ, мг/л	20,6±5,12	9,4±3,59	0,102

У пациентов с СД2 типа в подгруппе с HbA1C≤7% до и после терапии АЛК достоверных различий в гормонально – метаболическом статусе не

отмечалось.

При рассмотрении в динамике подгруппы с СД2 типа с исходным $HbA1C > 7\%$ и скомпенсированным за 3 месяца наблюдения, можно отметить достоверную положительную динамику в отношении тощаковой и постпрандиальной гликемии, $HbA1C$, показателей инсулина, индекса атерогенности, а также ЛПВП (таблица 4.25).

Таблица 4.25

Динамика лабораторных данных у пациентов 1 группы при $HbA1C > 7\%$ исходно и компенсированных после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	$HbA1C > 7\%$, до лечения ($n=19$)	$HbA1C \leq 7\%$, через 3 мес. ($n=19$)	p^*
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3±0,312	6,2±0,287	0,00004
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,0±0,485	7,4±0,195	0,00003
$HbA1C$, %	8,9±0,377	6,6±0,091	0,0000
Инсулин, пмоль/л	101,2±6,157	83,6±7,939	0,012
С-пептид, нмоль/л	1,2±0,060	1,0±0,054	0,075
СРБ, мг/л	4,9±0,887	3,0±0,522	0,138
ИА	4,3±0,292	3,2±0,236	0,020
ОХС, ммоль/л	5,8±0,196	5,5±0,274	0,418
ЛПОНП, ммоль/л	1,1±0,133	0,9±0,070	0,080
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,198	3,5±0,257	0,751
ТГ, ммоль/л	2,5±0,292	1,9±0,150	0,085
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,055	1,3±0,056	0,023
МАУ, мг/л	15,7±5,588	9,5±2,354	0,686

Комплексное лечение привело к полному устранению микроальбуминурии.

Таблица 4.26

Динамика лабораторных показателей пациентов 1 группы без микроальбуминурии через 3 мес. лечения препаратом альфа-липоевой кислоты, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатели	До лечения ($n=46$)	После лечения ($n=51$)	p^*
МАУ, мг/л	9,3±1,47	8,6±1,40	0,754
Гликемия натощак, ммоль/л	7,8±0,23	6,3±0,19	0,0000
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,1±0,32	7,8±0,19	0,0005
НьА1С, %	8,0±0,27	6,9±0,16	0,0003
Инсулин, пмоль/л	107,0±8,50	83,5±6,61	0,013
С-пептид, нмоль/л	1,2±0,06	1,0±0,05	0,004
СРБ, мг/л	4,5±0,60	2,9±0,29	0,031
ИА	3,8±0,20	3,2±0,15	0,058
ОХС, ммоль/л	5,9±0,17	5,5±0,18	0,036
ЛПОНП, ммоль/л	1,0±0,08	0,9±0,07	0,295
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,14	3,3±0,16	0,150
ТГ, ммоль/л	2,3±0,18	2,1±0,15	0,298
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,05	1,4±0,05	0,529

При анализе инсулинрезистентности и расчете индекса НОМА-IR, становится очевидно, что в результате лечения этот показатель снизился у 31% больных СД2 типа. Согласно нашим данным (таблица 4.26), достоверное улучшение достигнуто по показателям гликемической триады, инсулину, С-пептиду, СРБ и ОХС.

У пациентов с НТГ после лечения, достоверных изменений лабораторных показателей не выявлено.

Показатели С-пептида в высокой степени коррелируют с ИМТ в группе с СД2 типа - ($r = 0,523$; $p = 0,00008$). Также выявлена прямая взаимосвязь средней силы показателей С-пептида и окружности талии ($r = 0,409$; $p = 0,003$).

Что свидетельствует о возрастании уровня инсулинорезистентности при повышении массы тела за счет абдоминального жира. Достоверных изменений ИМТ ($p=0,24$) в группе не получено, однако, у некоторых пациентов произошло снижение веса до 8 кг. Насколько известно, уровень инсулина повышается в зависимости от степени выраженности ИР. В группе с СД2 прямая корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между величиной НОМА-IR и другими показателями (таблица 4.27).

Таблица 4.27

Корреляционные взаимосвязи индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с клиничко-лабораторными показателями в 1 группе до и после лечения препаратом альфа-липоевой кислоты

Показатели	Значения коэффициента корреляции Спирмена до лечения	p^*	Значения коэффициента корреляции Спирмена после лечения	p^*
С-пептид, нмоль/л	$r= 0,670$	0,000	$r=0,693$	0,0002
индекс атерогенности	$r= 0,367$	0,008	$r=0,364$	0,009
ЛПОНП, ммоль/л	$r= 0,320$	0,02	$r= 0,478$	0,0003
ЛПВП, ммоль/л	$r=-0,396$	0,004	$r=-0,324$	0,02
ТГ, ммоль/л	$r= 0,330$	0,018	$r=0,470$	0,0004
ИМТ, кг/м ²	$r=0,450$	0,0009	$r=0,437$	0,002
ОТ, см	$r= 0,416$	0,002	$r=0,288$	0,041
ОБ, см	$r=0,406$	0,003	$r= 0,388$	0,005

Показатели ОТ и ОТ/ОБ находятся в прямой корреляционной зависимости средней силы ($r = 0,476$, $p = 0,0000$) в 1 группе.

Корреляционный анализ свидетельствует и о наличии связи между уровнем инсулина и основными показателями углеводного обмена. При оценке показателей тощаковой гликемии и инсулина в 1 группе после тщательного врачебного контроля выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней силы ($r = 0,340$, $p = 0,01$), что говорит о стабилизации

углеводного обмена на фоне лечения, однако до лечения – корреляционной взаимосвязи не выявлено. Также, можно сделать вывод, что при СД2 типа с ростом гликемии возникает и повышение выработки инсулина.

Прямая корреляционная взаимосвязь ВЧ и СРБ ($r=0,345$; $p=0,016$), то есть повышение порога вибрационной чувствительности связано с повышением уровня СРБ.

Прямая корреляционная взаимосвязь показателей температурного порога восприятия боли, индуцированной теплом ($r=0,609$; $p=0,000$) и данных Тк стопы, то есть снижение чувствительности связано со снижением восприятия тепла.

Отрицательная корреляционная взаимосвязь порога восприятия боли, индуцированной холодом и СРБ ($r=-0,347$; $p=0,012$), то есть чем ниже порог восприятия боли, индуцированной холодом, тем больше уровень СРБ.

Отрицательная корреляционная взаимосвязь температурного восприятия ТБ и ЛПВП ($r=-0,276$; $p=0,050$), то есть увеличение температуры восприятия боли связано со снижением ЛПВП и повышением риска ССЗ.

При анализе данных QST у пациентов с НТГ после тщательного врачебного контроля нами установлено следующее.

Обратная корреляционная взаимосвязь температуры восприятия ХЧ и ЛПНП ($r=-0,546$; $p=0,035$), то есть наиболее низкая температура восприятия ХЧ сопряжена с более высокими показателями ЛПНП. Также была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь порога восприятия ХЧ с ДАД ($r=0,588$; $p=0,021$), таким образом, повышение порога восприятия холода, связано с повышением ДАД. Вероятно, что данные взаимосвязи, обусловлены повышением сосудистого тонуса и дислипидемией.

Прямая корреляционная взаимосвязь порога восприятия ТЧ и ЛПОНП ($r=0,693$; $p=0,004$), то есть повышение порога ТЧ (что сопровождается

снижением восприятия тепла), связано с повышением уровня ЛПОНП и риском сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, нами получена прямая корреляционная взаимосвязь температуры восприятия ТЧ с уровнем HbA1C ($r=0,631$; $p=0,028$), то есть наиболее высокая температура восприятия ТЧ сопряжена с более высоким уровнем HbA1C.

Также нами были выявлены обратные корреляции восприятия температуры ХБ с СРБ и ЛПНП ($r = - 0,527$; $p=0,043$) и ($r = - 0,657$; $p=0,008$) соответственно, то есть более низкая температура восприятия ХБ связана с увеличением уровней СРБ и ЛПНП. Именно окисленные ЛПНП опознаются СРБ, как чужеродные агенты, в результате повышенный базовый уровень СРБ индуцирует воспалительный процесс в эндотелии [6].

Резюме. Комплексная терапия с применением препарата альфа-липоевой кислоты в течение 3 месяцев у больных с сахарным диабетом 2 типа привело к снижению инсулинрезистентности, СРБ и улучшению гликемических показателей и микроальбуминурии. При НТГ лабораторные данные достоверно не изменились. У пациентов с гипергликемией выявлены взаимосвязи параметров тепловой и холодной чувствительности с антропометрическими данными, показателями АД, СРБ, липидного спектра.

Клинический пример 1

Пациент И., 52 лет, 1957 года рождения, обратился в клинику с жалобами на повышенную утомляемость, периодическую сухость во рту.

Ан. анамн.: длительность СД 2 типа – 4 года, придерживается рационального питания, принимает Гликлазид МВ 60мг – утром. АД – с 2001 года, получает Лизиноприл 20мг в сутки.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Вес - 64кг, рост - 166см; индекс массы тела - 24 кг/м², кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца

– приглушены, акцент II тона над аортой, АД - 120/70мм.рт. ст.; пульс - 76уд/мин. Живот – мягкий, безболезненный, печень – не увеличена. Диурез – норма.

Неврологический статус: Сознание ясное. Ориентирован, контакту доступен. Менингеальных знаков нет. Со стороны черепно-мозговых нервов – без особенностей. Произвольные движения сохранены. Сила достаточная. Тонус в конечностях – физиологический. Сухожильные и периостальные рефлексy – живые, D=S. Патологических знаков нет. Периферическая чувствительность сохранена. Функции тазовых органов контролирует. В позе Ромберга устойчив. Координаторные динамические пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные данные: Гликемия натощак - 5,0 ммоль/л, Постпрандиальная гликемия - 6,5 ммоль/л, микроальбумин мочи - Отр., СРБ - 0,49 мг/л, HbA1c - 6,6%, ОХС - 4,7ммоль/л, ТГ - 2,1 ммоль/л, ЛПВП - 0,92 ммоль/л, ЛПНП - 2,8 ммоль/л, ЛПОНП - 0,95 ммоль/л, индекс атерогенности - 4,1, Инсулин - 73,63 пмоль/л, С-пептид - 1,0 нмоль/л.

Инструментальные данные. Результаты количественного сенсорного тестирования (рисунок 4.1.), Тк до лечения = 22,3 - доклиническая диабетическая полинейропатия.

Основной диагноз: Сахарный диабет 2 тип, компенсированный. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь IIст., нормотензия, риск 4.

Осложнения основного: Диабетическая дистальная полинейропатия, доклиническая стадия.

Лечение: Гликлазид МВ 120мг/сут.; Лизиноприл 20мг/сут.), Альфа-липоевая кислота (октолипен) 600мг/сут.

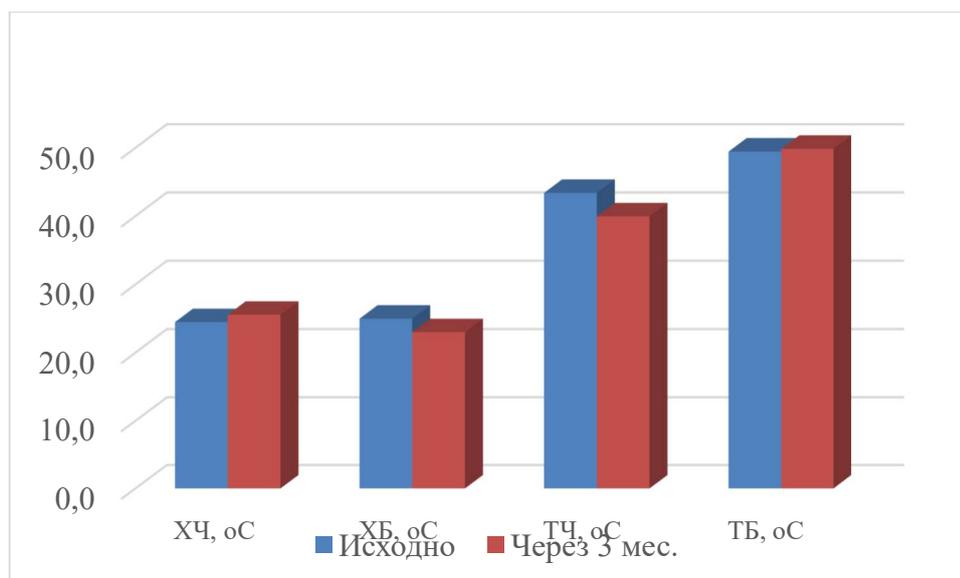
Через 3 месяца: жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Вес - 64кг, рост - 166см; индекс массы тела - 24 кг/м². Объективные данные и

неврологический статус без динамики.

Лабораторные данные через 3 месяца: Гликемия натощак - 4,9 ммоль/л, Постпрандиальная гликемия - 6,5 ммоль/л, микроальбумин мочи - Отр., СРБ - 0,24 мг/л, HbA1c - 6,2%, ОХС - 4,3ммоль/л, ТГ - 2,06 ммоль/л, ЛПВП – 1,08 ммоль/л, ЛПНП - 2,7 ммоль/л, ЛПОНП - 0,94 ммоль/л, индекс атерогенности – 3,0, Инсулин - 73,33 пмоль/л, С-пептид - 0,954 нмоль/л.

Динамика параметров количественного сенсорного тестирования представлена на рисунке 4.1.

Температурный коэффициент стопы = 6,5 - доклиническая диабетическая полинейропатия (улучшение).



Параметры	Исходно	Через 3 мес.
ХЧ, оС	24,5	25,6
ХБ, оС	25,0	23,0
ТЧ, оС	43,4	40,0
ТБ, оС	49,5	49,9

Рис. 4.1. Данные количественного сенсорного тестирования исходно и через 3 мес. лечения

Таким образом, у пациента с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений дистальной полинейропатии с помощью нейросенсорного тестирования выявлены нарушения температурной чувствительности. Расчетный температурный коэффициент стопы оказался 22 балла, что послужило основанием для назначения препарата альфа-липоевой кислоты 600мг/сут. Через 3 месяца на фоне комплексного лечения имеющихся заболеваний произошло значительное улучшение чувствительности, что сопровождалось снижением Тк стопы в 3,5 раза, но не до полного восстановления и сопутствовало благоприятным метаболическим изменениям.

Клинический пример 2

Пациентка Г., 61 год, 1952 года рождения, обратилась в клинику с жалобами на периодические головные боли в затылочной области, повышенную утомляемость, избыточный вес.

Ан. morbi: длительность НТГ – 1 год, соблюдает низкоуглеводную диету; страдает гипертонической болезнью с 2008 года. Принимает Лизиноприл 20 мг/сут и Индапамид 1,5 мг/сут.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Вес - 109 кг, рост - 158 см; индекс массы тела - 44 кг/м², кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца – приглушены, акцентуации сохранены, АД - 168/99 мм.рт.ст.; пульс - 61 уд/мин. Живот – мягкий, безболезненный, печень – не увеличена. Диурез - норма.

Неврологический статус: Сознание ясное. Ориентирована, контакту доступна. Менингеальных знаков нет. Со стороны черепно-мозговых нервов – без особенностей. Произвольные движения сохранены. Сила достаточная. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D=S. Патологических знаков нет. Периферическая чувствительность сохранена. Функции тазовых органов контролирует. В позе Ромберга устойчива. Координаторные динамические пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные данные: Гликемия натощак - 6,1 ммоль/л, Постпрандиальная гликемия – 7,8 ммоль/л, микроальбумин мочи - Отр., СРБ – 4 мг/л, HbA1c - 6,2%, ОХС – 5,8 ммоль/л, ТГ – 1,3 ммоль/л, ЛПВП – 1,49 ммоль/л, ЛПНП – 3,72 ммоль/л, ЛПОНП - 0,59 ммоль/л, индекс атерогенности – 2,9, Инсулин – 94,82 пмоль/л, Индекс НОМА-IR - 4,37.

Инструментальные данные. Результаты количественного сенсорного тестирования, представлены на рисунке 4.2. Тк до лечения = 19 - доклиническая диабетическая полинейропатия.

Основной диагноз: Нарушение толерантности к глюкозе.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 3. Ожирение III ст. ВОЗ (ИМТ=44кг/м²).

Осложнения: Диабетическая дистальная полинейропатия, доклиническая стадия.

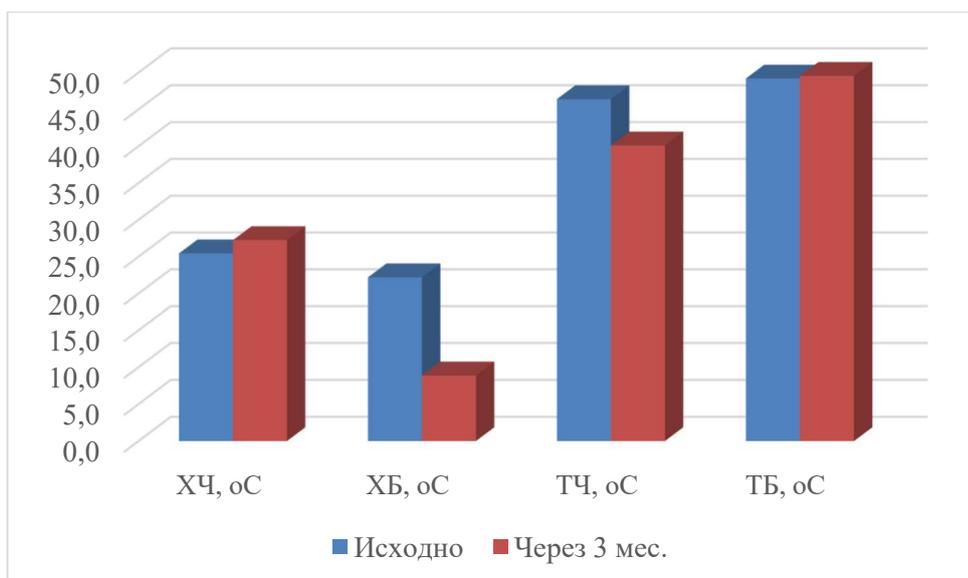
Лечение: Лизиноприл 20мг/сут., Индапамид 1,5мг/сут, Альфа-липоевая кислота (октолипен) 600мг/сут., занятия в Школе борьбы с избыточным весом. Диета – низкоуглеводная, гипокалорийная.

Через 3 месяца: жалобы на избыточный вес. Состояние удовлетворительное. Вес - 104кг, рост - 158см; индекс массы тела - 42 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца – приглушены, акцентуации сохранены, АД - 139/96 мм.рт. ст.; пульс - 61уд/мин. Живот – мягкий, безболезненный, печень – не увеличена. Диурез – норма. Неврологический статус без динамики.

Лабораторных данные через 3 месяца: Гликемия натощак - 5,8 ммоль/л, Постпрандиальная гликемия – 7,6 ммоль/л, микроальбумин мочи - Отр., СРБ - 0 мг/л, HbA1c - 6,2%, ОХС – 5,1 ммоль/л, ТГ – 1,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,7 ммоль/л, ЛПНП - 2,8 ммоль/л, ЛПОНП - 0,6 ммоль/л, индекс атерогенности - 2,0, Инсулин - 86,73 пмоль/л, С-пептид - 1,0 нмоль/л, Индекс НОМА-IR - 4,07.

Положительная динамика параметров количественного сенсорного тестирования представлена на рисунке 4.2.

Температурный коэффициент стопы, после 3 месяцев = 2 – отсутствие полинейропатии (полное восстановление температурной чувствительности).



Параметры	Исходно	Через 3 мес.
ХЧ, оС	25,5	27,3
ХБ, оС	22,2	8,9
ТЧ, оС	46,4	40,1
ТБ, оС	49,2	49,6

Рис. 4.2. Динамика показателей количественного сенсорного тестирования за 3 мес. наблюдения

Таким образом, у пациентки при нарушении толерантности к глюкозе без клинических проявлений дистальной полинейропатии, исходно имелось нарушение температурной чувствительности. Расчетный температурный коэффициент стопы оказался 19 баллов, что послужило основанием для назначения препарата альфа-липоевой кислоты 600мг/сут. Через 3 месяца на фоне комплексного лечения имеющихся заболеваний произошло значительное улучшение чувствительности, что сопровождалось снижением Тк стопы более, чем в 9 раз, с полным восстановлением чувствительности. Также на фоне комплексного лечения, произошло снижение веса пациентки на 5кг и улучшились метаболические параметры.

4.3. Прогнозирование перехода нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа

С целью прогнозирования возможности перехода НТГ в СД2 был проведен детальный анализ группы с предиабетом. Она была разделена на подгруппу с развившимся СД2 (НТГ-СД) за время наблюдения ($n=4$) и подгруппу с сохраненной НТГ (НТГ-НТГ) ($n=11$). При сравнении исходных клинических характеристик в подгруппах НТГ различий не наблюдалось (таблица 4.28).

Таблица 4.28

Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с НТГ,
Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Основные клинические характеристики	(НТГ-СД) $n=4$	(НТГ-НТГ) $n=11$	p^*
Пол (ж), чел.	3	9	0,851
Возраст, лет	58,5±1,85	56,4±1,98	0,571
Длительность заболевания, лет	2,3±0,75	1,5±0,23	0,343
Курение, %	0	0	----
НьА1С, %	6,08±0,20	5,90±0,13	0,489
АГ(мужчины/женщины), чел.	0+3	2+5	0,753
Дислипидемия, чел.	1	4	0,753
ИМТ, кг/м ²	30± 3,29	30±1,02	0,950
ОТ, см	105,5±10,5	97,9±2,8	0,661
ОБ, см	114,0±6,9	110,6±2,5	0,661
ОТ/ОБ	0,92±0,04	0,89±0,02	0,489
MMSE, балл	29±0,5	28±0,2	0,138

При сравнении метаболических показателей, пациенты, перешедшие из НТГ в СД 2 типа, имели большую инсулинрезистентность (таблица 4.29).

Таблица 4.29

Метаболические показатели в подгруппах с НТГ исходно,

Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатель	(НТГ-СД), <i>n</i> =4	(НТГ-НТГ), <i>n</i> =11	<i>p</i> *
Гликемия натощак(ммоль/л)	5,5±0,2	5,8±0,2	0,226
Постпрандиальная гликемия(ммоль/л)	8,5±0,8	7,7±0,8	0,661
НbA1C (%)	6,1±0,20	5,9±0,13	0,489
Инсулин(пмоль/л)	95,3±21,30	50,0±9,77	0,040
СРБ(мг/л)	0,23±0,02	0,64±0,28	0,571
Индекс атерогенности	3,0±0,62	3,4±0,33	0,343
ОХС(ммоль/л)	5,5±0,15	5,8±0,26	0,343
ЛПОНП(ммоль/л)	0,64±0,11	0,81±0,14	0,661
ЛПНП(ммоль/л)	3,35±0,23	3,56±0,17	0,489
ТГ(ммоль/л)	1,36±0,28	1,35±0,18	0,851
ЛПВП(ммоль/л)	1,50±0,19	1,38±0,12	0,571
Индекс НОМА-IR	3,97±0,777	2,15±0,370	0,040

Также пациенты подгруппы НТГ, с развившимся СД 2, чувствовали тепло при более высоких цифрах температуры, и расчетный Тк стопы у этих больных был больше (таблица 4.30).

Таблица 4.30

Показатели поверхностной чувствительности 2 группы,
в зависимости от исхода (°C), Mann-Whitney U Test, (*Me* [25;75])

Показатели	(НТГ-СД), <i>n</i> =4	(НТГ-НТГ), <i>n</i> =11	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °C	23,4 [21,9;24,5]	26,1 [24,3; 27,0]	0,056
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °C	19,8 [16,6;23,1]	22,0 [16,6;23,8]	0,753
порог возникновения теплового ощущения, °C	45,6 [44,6;46,0]	41,9 [40,1;42,7]	0,018
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °C	48,9 [48,5;49,6]	47,6[46,1;50,0]	0,753
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	4,3[2,6;5,9]	2,9 [2,0;9,2]	0,851
Тк, балл	25,0 [21,0;28,0]	5,0 [4,0;14,0]	0,001

При сравнении абсолютных величин амплитуд колебаний кожной температуры в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот, в различные временные промежутки пробы, достоверных отличий выявлено не было (таблица 4.31).

Таблица 4.31

Сравнение средних амплитуд колебаний ($\times 10^{-3}$, °C) кожной температуры у пациентов 2 группы, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Диапазоны	(НТГ-СД), $n=4$	(НТГ-НТГ), $n=11$	p^*
Эк исходно	21,3±6,0	43,4±7,5	0,078
Эк охлаждение	10,5±7,7	16,7±3,3	0,343
Эк через 3 мин	11,2±6,5	35,8±9,6	0,138
Эк через 10 мин	11,2±8,4	33,5±6,0	0,104
Нк исходно	13,9±5,8	16,9±2,8	0,753
Нк охлаждение	4,5±2,6	7,5±1,8	0,343
Нк через 3 мин	6,0±2,8	15,8±2,9	0,078
Нк через 10 мин	6,6±3,3	13,4±2,5	0,412

Примечание: эк – эндотелиальный диапазон; нк – нейрогенный диапазон

При сравнении относительных показателей амплитуд колебаний и расчетных индексов вазоконстрикции и вазодилатации в группе НТГ, перешедшей в СД 2, были зарегистрированы более выраженные нарушения вазодилатации в нейрогенном диапазоне (таблица 4.32).

Таблица 4.32

Сравнение индексов реактивности эндотелия (%) при проведении холодовой пробы у пациентов с 2 группы, Mann-Whitney U Test, ($M \pm m$)

Показатель	(НТГ-СД), $n=4$	(НТГ-НТГ), $n=11$	p^*
ИВК эк	$-63,2 \pm 18,7$	$-57,3 \pm 6,0$	0,571
ИРВ эк	$-61,4 \pm 20,6$	$-25,3 \pm 16,9$	0,226
ИПВ эк	$-58,0 \pm 14,0$	$-22,8 \pm 8,3$	0,138
ИВК нк	$-68,1 \pm 8,2$	$-48,2 \pm 11,3$	0,280
ИРВ нк	$-60,2 \pm 6,8$	$3,8 \pm 19,1$	0,018
ИПВ нк	$-50,2 \pm 9,7$	$-10,6 \pm 14,4$	0,040

Примечание: * - эк – эндотелиальный диапазон; нк – нейрогенный диапазон; ИВК - индекс вазоконстрикции; ИРВ - индекс раннего постхолодового восстановления; ИПВ - индекс постхолодового восстановления; эк – эндотелиальный диапазон; нк – нейрогенный диапазон

Подгруппа НТГ, с развившимся в последующем СД2, достоверно менее благоприятно отвечала на метаболическую терапию АЛК. При оценке чувствительных параметров, подгруппе пациентов НТГ-НТГ произошло достоверное снижение температурного коэффициента стопы (7,8 баллов против 3,1 баллов, $p=0,016$). В подгруппе НТГ-СД в динамике достоверных изменений чувствительных показателей выявлено не было. Эти пациенты по уровню гликированного гемоглобина имели отрицательную динамику ($6,1 \pm 0,20\%$ против $6,9 \pm 0,34\%$, $p=0,114$). При оценке метаболических показателей подгрупп пациентов НТГ-НТГ и НТГ-СД в динамике после лечения АЛК, достоверных отличий выявлено не было.

В динамике, после лечения АЛК во 2 группе, достоверные отличия сохранялись при исследовании тепловой чувствительности и при расчёте Тк стопы (таблица 4.33).

Таблица 4.33

Показатели периферической чувствительности 2 группы в динамике (°С),
Mann-Whitney U Test, (*Me* [25;75])

Показатели	(НТГ-СД), <i>n</i> =4	(НТГ-НТГ), <i>n</i> =11	<i>p</i> *
порог возникновения холодового ощущения, °С	25,8 [23,2;27,5]	28,0 [26,5;29,4]	0,177
порог возникновения боли, индуцированной холодом, °С	19,4 [10,5;24,2]	22,9 [8,9;26,3]	0,412
порог возникновения теплового ощущения, °С	44,5 [43,7;44,8]	40,1 [38,2;42,5]	0,003
порог возникновения боли, индуцированной теплом, °С	49,2 [48,7;49,8]	47,7 [45,3;49,3]	0,078
порог возникновения ощущения вибрации, микрон/сек	5,9 [4,5;7,2]	3,7 [3,4;5,1]	0,177
Тк, балл	12,5 [7,5; 23,0]	2,0 [1,0;5,0]	0,001

При анализе данных температурной чувствительности после лечения выявлена зависимость восстановления ее от исходного Тк стопы. Были определены исходные значения медианы и интерквартильного интервала (*Me* [25;75]), а также минимальное и максимальное значения (рисунок 4.3.). Согласно полученным данным – в группе с нормогликемией (*n*=20) медиана составила 1 балл, интерквартильный интервал [0,3;1,6]. Полное восстановление чувствительности в группе НТГ произошло у каждого второго, а в группе с СД2 типа у каждого четвертого пациента.

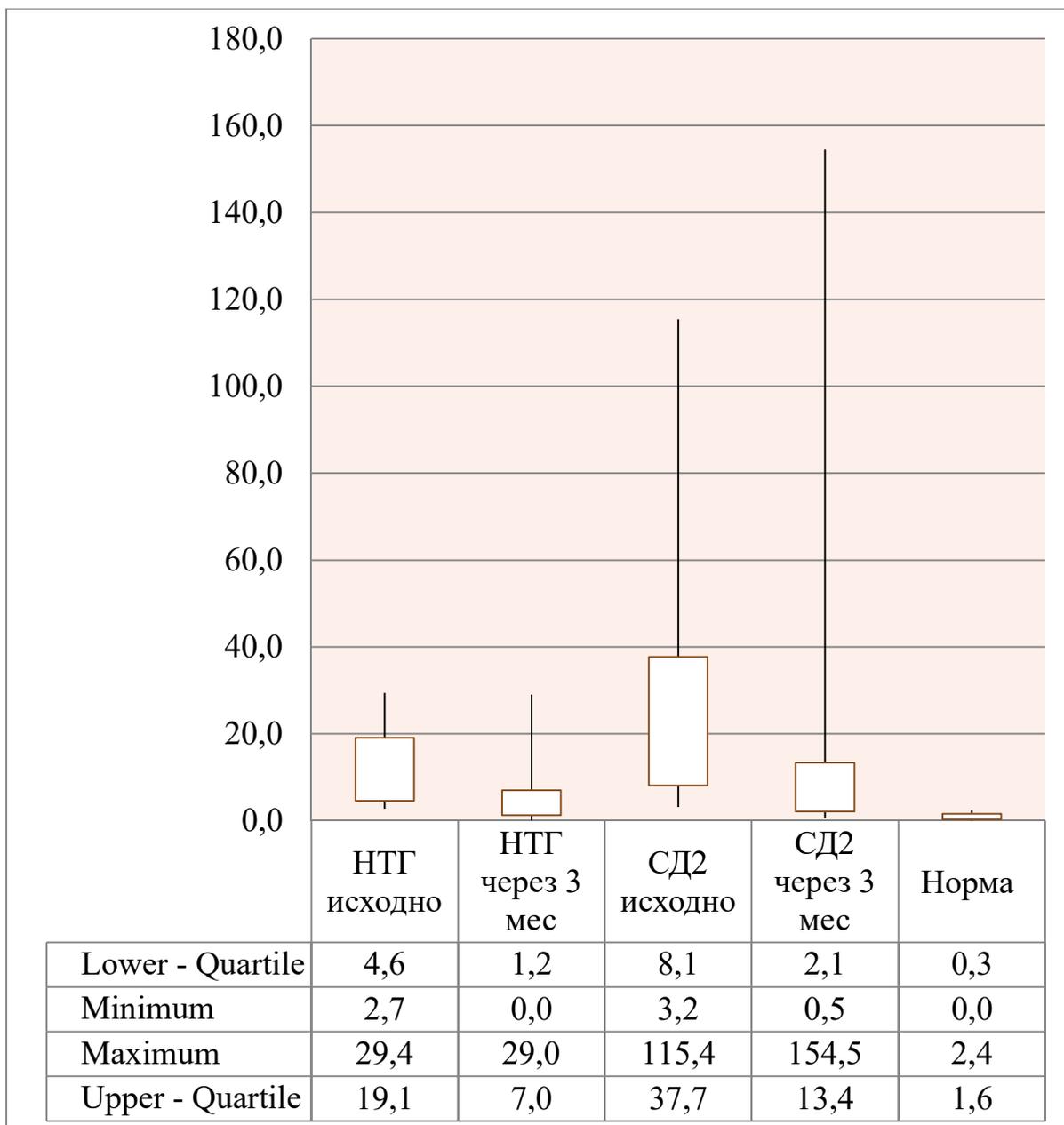


Рис. 4.3. Интерквартильный интервал T_k [25%;75%], минимальные и максимальные значения температурного коэффициента стопы при разных гликемических состояниях

Нами произведена оценка риска перехода нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет 2 типа. По литературным данным ежегодно у 1,5-7,3% лиц с НТГ развивается СД 2 типа [138], а гликемия натощак около 5,6 ммоль/л повышает риск перехода НТГ в СД2 в 3,3 раза [197]. В популяции НТГ ожидаемая частота конверсии теоретически должна составить около 10% в год [36].

При оценке заболеваемости СД2 в группе с НТГ можно сделать вывод, что при наблюдении за 15 пациентами в течение 2 лет, диабетом заболело 4 пациента.

При расчёте заболеваемости СД2 в данной группе на фоне приема АЛК, она составила $0,36 \pm 0,17$ случая в год или 2,4% в год. При сравнении с данными литературы, в нашем исследовании риск перехода в СД2 снижен в 3-4 раза.

На рисунке 4.4. отображена кривая заболеваемости СД2 за два года наблюдения в группе с НТГ.

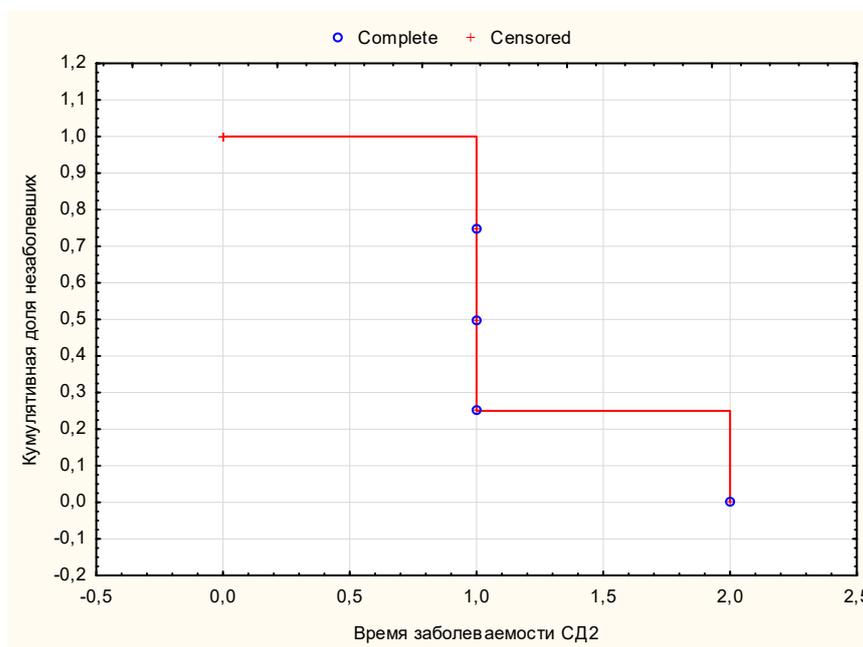


Рис.4.4. Развитие СД2 типа у пациентов с НТГ (Кривая Каплана-Мейера).

Как видно из таблицы 4.34, такие показатели, как уровень HbA1C, СРБ, индекс атерогенности, отношение ОТ/ОБ, индекс НОМА-IR, Тк стопы обладают дискриминантной функцией в отношении риска развития СД2 с высоким уровнем достоверности ($p < 0,003$).

Итоги пошаговой процедуры отбора предикторов СД 2 типа

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда	F исключения - (1,7)	<i>p</i>	Толерантность	1-Толерантность - (R-квадрат)
НьА1С	0,578	0,069	94,47	0,0000	0,040	0,960
СРБ	0,384	0,104	60,29	0,0001	0,040	0,960
ИА	0,411	0,097	65,11	0,0001	0,069	0,931
ОТ/ОБ	0,174	0,229	23,55	0,002	0,101	0,899
НОМА-IR	0,170	0,234	22,89	0,002	0,158	0,842
Тк	0,309	0,129	47,15	0,0002	0,031	0,969

Для реализации следующего этапа исследования была использована логистическая регрессия. В нашем случае речь шла о создании уравнения, с помощью которого возможно было определить вероятность скорейшего развития СД2 у пациентов с НТГ на основании показателей метаболического профиля. Таким образом, после объединения, для построения логит-регрессии были использованы данные 4 пациентов, у которых в последующем развился СД2. В качестве потенциальных предикторов были выбраны НьА1С, СРБ, ИА, ОТ/ОБ, НОМА-IR, Тк.

Как видно из таблицы 4.34, влияние параметров на развитие СД2 не однозначно. Из чего следует, что наиболее интенсивное влияние оказывают НьА1С, ИА, СРБ.

В таблице 4.35 изображены коэффициенты линейных дискриминантных функций, благодаря которым стало возможно деление на группы G-1 – группа с НТГ ($n=11$), G-2 – группа с НТГ и развившимся впоследствии СД2 ($n=4$).

Коэффициенты линейных дискриминантных функций

Показатель	G - 1, $p=,73333$	G - 2, $p=,26667$
НьА1С	574,24	723,96
НОМА-IR	59,17	74,66
ИА	-123,96	-159,44
СРБ	-207,81	-266,27
Тк	22,62	28,95
ОТ/ОБ	-1387,64	-1795,41

G-1 – группа с НТГ($n=11$), G-2 – группа с развившимся впоследствии СД2 ($n=4$)

Согласно полученным данным, пациенты с НТГ из группы G-1, также имеют высокий риск развития СД2, влияние предикторов в этой группе колеблется от 77 до 79%.

С целью оценки диагностической эффективности и определения пороговых значений, был проведен ROC-анализ и построены графики ROC-кривых, которые отображают зависимость верно классифицированных истинно положительных результатов от количества ложноотрицательных, а также позволяет осуществить визуальную оценку эффективности модели.

Таблица 4.36

Клинические данные ROC-анализа, ($p \leq 0,05$)

№	значи- мость	Показатель	AUC	Se, %	Sp, %	p
1	9	Стаж НТГ	0,784	50	100	0,109
2	11	ОТ/ОБ	0,764	75	90,91	0,132
3	17	САД	0,636	50	100	0,289
4	18	ДАД	0,602	100	36,36	0,339
5	22	ИМТ	0,523	25	100	0,463

Примечание: AUC – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность

Таблица 4.37

Лабораторные данные ROC-анализа, ($p \leq 0,05$)

№	значи- мость	Показатель	AUC	Se, %	Sp, %	p
1	3	НbA1C	0,920	100	81,82	0,018
2	6	Инсулин	0,818	100	81,82	0,078
3	8	НОМА-IR	0,795	100	72,73	0,098
4	8	ЛПОНП	0,795	100	63,64	0,098
5	12	Тощаковая гликемия	0,761	75	72,73	0,132
6	12	ЛПВП	0,761	100	63,64	0,132
7	13	ИА	0,739	75	81,82	0,157
8	14	Постпрандиальная гликемия	0,727	50	100	0,170
9	15	ТГ	0,682	100	54,55	0,227
10	19	ОХС	0,580	75	54,55	0,374
11	20	ЛПНП	0,568	75	63,64	0,391
12	23	СРБ	0,318	100	18,18	0,215

Примечание: AUC – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность

ROC-анализ был проведен с общеклиническими, лабораторными и инструментальными данными (таблица 4.36, 4.37, 4.38). Качество модели оценивалось, как отличное при интервале AUC от 0,9 до 1,0; очень хорошее при интервале AUC от 0,8 до 0,9; хорошее от 0,7-0,8; среднее от 0,6-0,7; неудовлетворительное 0,5-0,6.

Инструментальные данные ROC-анализа, ($p \leq 0,05$)

№	значи- мость	Показатель	<i>AUC</i>	<i>Se</i> , %	<i>Sp</i> , %	<i>p</i>
1	1	А2	0,963	100	88,89	0,016
2	2	В4	0,926	100	88,89	0,032
3	4	А3	0,852	100	77,78	0,081
4	5	ХЧ	0,841	100	72,73	0,061
5	7	А1	0,815	100	66,67	0,113
6	7	В1	0,815	100	66,67	0,113
7	7	В3	0,815	100	66,67	0,113
8	8	ВЧ	0,795	100	72,73	0,098
9	10	А4	0,778	66,67	88,89	0,149
10	10	В2	0,778	66,67	88,89	0,149
11	14	ХБ	0,727	75	81,82	0,170
12	16	Тк	0,659	50	100	0,257
14	17	ТЧ	0,636	50	100	0,289
15	21	ТБ	0,545	75	54,55	0,427

Примечание: *AUC*–площадь под кривой, *Se*–чувствительность, *Sp*–специфичность, А – эндотелиальный компонент, В – нейрогенный компонент, 1 – показатель до ХП, 2 – показатель во время ХП, 3 – показатель через 3 мин. после ХП, 4 – показатель через 10 мин. после ХП

При оценке площади под кривой (*AUC*) у первых отобранных по значимости показателей (HbA1c, эндотелиальный компонент колебаний во время воздействия холодом, нейрогенный компонент колебаний через 10 мин. после воздействия холодом), было получено, что качество данной модели можно оценить, как отличное, так как *AUC* находится в интервале 0,9-1,0.

Резюме: Приведенные математические модели оценки риска развития заболевания достойно зарекомендовали себя и в других разделах медицины [10, 61]. Однако, для подведения окончательных выводов по использованию данной модели желательно провести анализ данных не менее чем у 100 пациентов. Большими преимуществами данных математических моделей являются: объективизация отбора пациентов, возможность широкого применения и отсутствие дополнительных финансовых затрат.

Таким образом, основными предикторами перехода НТГ в СД2 типа в течение двух лет явились: значения гликированного гемоглобина, уровень СРБ, индексы атерогенности и инсулинрезистентности (НОМА-IR), значения температурного коэффициента стопы, данные холодной пробы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета достигает уровня пандемии, еще в большей степени увеличивается число больных с нарушением толерантности к глюкозе [60]. Известно, что развитие осложнения сахарного диабета опережают его манифестацию и нередко их развитие начинается уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе и инсулинрезистентности. Ежегодно нарушение толерантности к глюкозе переходит в сахарный диабет 2 типа с частотой 5-10%.

Сведения о частоте диабетической полинейропатии противоречивы, что связано с различным пониманием ее сущности и включают состояния от доклинической формы, вплоть до диабетической стопы. Если диабетическая стопа является доказанным фактором риска сосудистых катастроф [17, 21], то сведений о бессимптомной форме немного [237]. Выявление доклинических форм дистальной полинейропатии по различным инструментальным методам обследования составляет от 15 до 20%.

Целью нашей работы было выявление нейросенсорных и микрососудистых особенностей доклинической стадии диабетической полинейропатии при различных нарушениях углеводного обмена и оценка эффективности применения отечественного препарата альфа-липоевой кислоты.

Доклинические изменения повреждений тонких немиелинизированных волокон не имеют клинических проявлений, что затрудняет их выявление. Предложенная в последнее время ранняя диагностика полинейропатии методом конфокальной биомикроскопии роговицы, является чрезвычайно дорогостоящей методикой и требует специально обученного персонала. Для выявления доклинической стадии диабетической полинейропатии нами использован метод количественного сенсорного тестирования. Результаты количественного сенсорного тестирования при дистальной нейропатии тонких волокон являются наиболее показательными особенно на доклинической

стадии, когда процесс прогрессирующего разрушения тонких волокон еще не завершен [23, 35, 47, 129, 201].

Объектом исследования явились 66 пациентов, с различной степенью нарушения углеводного обмена, не имеющих клинических проявлений диабетической полинейропатии, но показавших отклонения чувствительности при проведении нейросенсорного тестирования. Возраст пациентов на момент обследования варьировал от 46 до 72 лет, средний возраст составил 58 ± 4 лет ($58,7 \pm 7,36$ – для женщин, $56,9 \pm 7,15$ – для мужчин). В зависимости от степени нарушения углеводного обмена выделены 3 группы: 1 группу составили 51 пациента с сахарным диабетом 2 типа; 2 группа включала 15 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе; 3 группа – 20 обследуемых с нормогликемией.

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, физикальный осмотр, фиксировались все применяемые лекарственные препараты. Регистрировались также результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лабораторные исследования включали: гликемическую триаду (глюкоза крови натощак, постпрандиальную гликемию, гликированный гемоглобин), определение липидного спектра, С-пептида, инсулина, С-реактивный белок. На фоне комплексной терапии в течение 3 месяцев пациентам 1 и 2 групп использовался отечественный препарат альфа-липовой кислоты (Октолипен, Фармстандарт) в дозе 600 мг/сут.

Результаты нашего исследования показали, что доклиническая стадия диабетической полинейропатии имеет симметричный характер, что соответствует данным других авторов [27, 39].

Нарушения температурной чувствительности, как проявление доклинической стадии полинейропатии регистрируются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Раннее поражение нервных волокон установлено у ряда других исследователей [119, 237, 238].

Оказалось, что порог восприятия холодовой и тепловой чувствительности у больных сахарным диабетом 2 типа на доклинической стадии полинейропатии значительно отличается от здоровых лиц. При анализе показателей чувствительности очевидно, что в группе здоровых температурные ощущения возникают раньше. Больные с сахарным диабетом начинают воспринимать температурные ощущения тогда, как у здоровых лиц уже появляются болевые восприятия.

В группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе показатели отличались от нормогликемической группы, но были лучше, чем в группе с сахарным диабетом 2 типа. У больных с нарушением толерантности к глюкозе значения восприятие температуры порога возникновения индуцированной тепловой боли приближаются к значениям при сахарном диабете 2 типа, а показатели температуры порога возникновения индуцированной холодовой боли – к показателям здоровых лиц. Таким образом, нарушения тепловой чувствительности возникают раньше и более выражены уже начиная с преддиабетической стадии нарушения углеводного обмена.

На основании полученных результатов нами предложен расчет температурного коэффициента стопы и получен патент на изобретение, способа диагностики доклинической стадии полинейропатии [15].

Результаты нейросенсорного тестирования у больных с сахарным диабетом коррелируют с данными метаболического профиля, в основном имеется связь с ЛПВП, С-пептидом и индексом инсулинорезистентности. Согласно проведенным ранее исследованиям, инсулинорезистентность играет роль связующего звена между факторами риска атеросклероза и в комплексе усиливает их атерогенный потенциал. К факторам риска, относятся абдоминальный тип ожирения, повышенный уровень ТГ, общего ХС, ХС ЛПНП, сопряженной со снижением ХС ЛПВП, артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе [118]. Полученные нами данные также подтверждают ранее приводимые заключения о взаимосвязи

нейропатологических процессов при гипергликемии, дислипидемии и воспалении сосудистого эндотелия [59, 107, 117, 124, 193, 211].

Изменение чувствительности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе было связано с длительностью гипергликемии.

Гипергликемический синдром является доказанной причиной эндотелиальной дисфункции, что подтверждается выявлением нарушения вазодилатации же на стадии нарушения толерантности к глюкозе при проведении методики ВАКТ с холодной пробой [38, 55, 121, 210, 228].

Роль оксида азота не ограничивается дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеидов низкой плотности, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина. Изменения мелких сосудов у больных сахарным диабетом характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламенина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ [39, 54-57].

Выявленные прямые корреляционные взаимосвязи между параметрами эндотелиальной дисфункции и нарушением температурной чувствительности подтверждает патогенетическую общность этих нарушений, очевидно, через прогрессирование инсулинорезистентности еще на додиабетическом этапе гипергликемии. Связь между эндотелиальной дисфункцией и развитием диабетической полинейропатии указана в ряде других работ [54-57, 64].

Нами установлена связь параметров эндотелиальной дисфункции с содержанием гликемии, С-реактивного белка, общего холестерина и инсулина. Можно предположить, что данные характеристики, определяющие

развитие метаболического синдрома, создают фундамент для прогрессирования эндотелиальной дисфункции при нарушении толерантности к глюкозе при абдоминальном ожирении. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [67, 120, 130, 137, 206, 228].

Выбранный нами отечественный препарат альфа-липоевой кислоты - октолипен, имеет установленную фармакологическую эквивалентность с оригинальным препаратом – тиоктацид. Данных о терапевтической эквивалентности оригинального препарата и его дженерика отсутствовали. Препарат альфа-липоевой кислоты обладает патогенетическим действием, у него описано регенерирующее действие на нервные окончания [59, 236]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что альфа-липоевая кислота, в зависимости от дозы, нормализует уровень глутатиона в периферических нервах, вследствие чего улучшаются их электрофизиологические параметры [179, 236].

Нами оценена эффективность комплексного лечения с включением препарата альфа-липоевой кислоты, у пациентов с диабетической полинейропатией. Диспептические побочные эффекты при приеме препарата не привели к его отмене. В результате комплексного лечения произошло улучшение общего самочувствия пациентов, улучшение чувствительности и ряда метаболических показателей.

При сахарном диабете 2 типа в результате лечения показатели порога восприятия холода улучшились на 12%, порога восприятия тепла на 5%, порога восприятия боли, индуцированной холодом на 17%, порога восприятия вибрации - улучшилась на 40%, показатели порога восприятия боли, индуцированной теплом - не изменились. При расчете температурного коэффициента стопы – изменение чувствительности в лучшую сторону произошло после лечения на 52%.

Полное восстановление чувствительности с уменьшением Тк стопы до 2 баллов произошло у каждого четвертого больного с сахарным диабетом и

практически у каждого второго больного с нарушением толерантности к глюкозе, анализ исходных показателей этих больных выявил, что уровень глюкозы и метаболических показателей не имел значения, пациенты, полностью восстановившие чувствительность, имели достоверно лучшие показатели порога восприятия тепла, холода и восприятия боли, индуцированной теплом.

При нарушении толерантности к глюкозе лабораторные показатели достоверно не изменились, но достоверно улучшился порог возникновения холодового ощущения на фоне комплаентного наблюдения.

Дистальная диабетическая полинейропатия является, следствием метаболических нарушений в периферических нервах. Результаты исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что нарушение функции нервной системы происходит параллельно выраженности нарушения углеводного обмена. Длительная и стойкая компенсация сахарного диабета улучшает течение полинейропатии и способствует уменьшению риска развития этих осложнений. Об этом убедительно свидетельствуют результаты проспективного многоцентрового исследования - "Контроль диабета и его поздние осложнения" ("The Diabetes Control and Complications Trial") [3, 11, 108]. Согласно нашим данным, пациенты с доклинической стадией полинейропатии при сахарном диабете 2 типа имеют шанс вернуться к нормальным показателям чувствительности.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа при комплексной терапии с включением препарата альфа-липоевой кислоты достоверно снизилась инсулинрезистентность, а уровень С-реактивного белка снизился на 34%. Показатели гликированного гемоглобина улучшились на 15,2%, без изменения сахароснижающей терапии. Большая часть пациентов с сахарным диабетом 2 типа (69%) в результате лечения достигла целевых значений $HbA1C \leq 7\%$.

Альфа-липоевая кислота улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень лактата и пирувата, что реализуется в улучшение показателей

гликемии [150, 152, 156, 157]. При изучении влияния альфа-липоевой кислоты при сахарном диабете 2 типа отмечено, что повышение чувствительности к инсулину отмечается в адипоцитах, в том числе 3T3-L1, характеризующих висцеральное ожирение [234]. Известно, что альфа-липоевая кислота обладает инсулиноподобными эффектами, улучшая усвоение глюкозы клетками и стимулируя процессы сохранения гликогена в мышцах и стабильный уровень глюкозы в крови. Альфа-липоевая кислота замедляет гликирование протеинов и формирование конечного продукта гликозилирования, предотвращающего потерю миоинозитола, улучшающего чувствительность к инсулину и способствующего утилизации глюкозы тканями. [37].

Прием альфа-липоевой кислоты сопровождался снижением микроальбуминурии, что возможно связано со снижением гипергликемии и воспалительных факторов, в том числе и гиперхолестеринемии [120, 228].

В эксперименте определено ренопротективное влияние альфа-липоевой кислоты на ранних стадиях диабетической нефропатии, подтвержденное снижением пролиферации клубочкового мезангиума, супрессией трансформирующего фактора роста – бета (TGF- β), снижением экскреции альбумина, клиренса альбумина, объема клубочков, и клубочкового коллагена и конечного продукта гликозилирования [176, 178].

Резюмируя полученные данные, можно сделать заключение о тесной взаимосвязи развития диабетической полинейропатии с эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией и воспалением при гипергликемии. Что частично подтверждается в других работах [67, 120, 130, 137, 206, 228].

Мы установили развитие доклинической формы диабетической полинейропатии, начиная с ранних стадий нарушения углеводного обмена.

Применение препарата альфа-липоевой кислоты на стадии нарушения толерантности к глюкозе способно восстановить показатели нарушенной чувствительности почти у половины пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Изменения температурной чувствительности в доклиническую стадию полинейропатии выявляются с помощью количественного сенсорного тестирования уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе и прогрессируют у больных с сахарным диабетом 2 типа. Эти изменения характеризуются повышением порога восприятия холодových и тепловых ощущений и порога боли, индуцированной соответствующими температурными раздражителями.

2. Температура, при которой пациенты с сахарным диабетом 2 типа начинают чувствовать тепло или холод, соответствует у здоровых ощущениям боли, индуцированной температурным воздействием. У больных с нарушением толерантности к глюкозе доклиническая стадия полинейропатии проявляется изменением порога восприятия холодových и тепловых ощущений и боли, индуцированной теплом, аналогично диабетическим.

3. Доклинические отклонения периферической чувствительности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа зависят от степени инсулинорезистентности, уровня С-реактивного белка и липопротеидов высокой плотности, а у больных с нарушением толерантности к глюкозе – связаны с длительностью нарушения углеводного обмена.

4. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением вазодилатации, что коррелирует с увеличением порога восприятия тепловой чувствительности.

5. Применение отечественного препарата альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении больных с гипергликемией привело к улучшению показателей температурной чувствительности, вплоть до ее полного восстановления, в большей степени у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Положительная динамика параметров температурной чувствительности сопровождалась достоверным снижением инсулинорезистентности, микроальбуминурии, С-реактивного белка и гликемических показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Количественное сенсорное тестирование у пациентов с гипергликемией следует использовать для выявления доклинической диабетической нейропатии тонких волокон и мониторинга эффективности лечения.

2. Включение в комплексную терапию отечественного препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) в течение 3 месяцев у больных сахарным диабетом 2 типа приводит к улучшению параметров температурной чувствительности, снижению инсулинрезистентности, микроальбуминурии, С-реактивного белка.

3. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, с наличием чувствительных нарушений, постоянное врачебное наблюдение и назначение препарата альфа-липоевой кислоты (октолипен) снижает риск ее перехода в сахарный диабет 2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. - 672с.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия //Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 10. – С. 57-64.
3. Балаболкин М.И. Применение препарата " Мильгамма" в комплексной терапии диабетической нейропатии, Методические рекомендации. Москва, 2002.
4. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс/ пер с англ. под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
5. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета // Журнал неврологии и психиатрии. С.С. Корсакова. –2010. - №4. - С. 63-66.
6. Бельская Г.Н., Силаев М.А., Лифенцов И.Г. и др. Распространенность и фармакотерапия невропатической боли. Эпидемиологическое исследование // Вестник Челябинской областной клинической больницы. - 2011. - № 3. - С. 37-38.
7. Вельков В. В. Гликозилированный гемоглобин в диагностике сахарного диабета и в оценке риска его осложнений // Лабораторная диагностика. – 2008. – №2 (44). – С.1-32.
8. Верткин А.Л., Зорина С.А. и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение//Русский медицинский журнал. –2005. - №13 (20). – С. 28-34.
9. Волевода Н.Н., Тоцевикова А.К. СТГ и ИФР-I при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. - 2000. - №1. – С.53-60.

10. Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А. Возможные методы оптимизации скрининга гиперкортицизма без специфических симптомов и признаков // Врач-аспирант. - 2013. - №6(61). - С.33-40.
11. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // Consilium medicum. - 2006. - Т. 8, № 2. -С. 117-121.
12. Гайсина Л.Р., Сафина А.И., Валеева Ф.В. Состояние липидного обмена и его связь с микроальбуминурией у детей и подростков с ожирением// Сибирский медицинский журнал. - 2011. -Т.26, № 4-2. – С. 157–160.
13. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480с.
14. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Журнал современной медицины. – 2003. - №2. – С.3–5.
15. Гневашева И.Ю., Смирнова Е.Н., Аникеева О.Ю. Способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом. РФ патент, 2501517, 20.12.2013
16. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. М., 2008.
17. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Методические рекомендации. – М., 2008.
18. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Щекина Р.В. Течение дистальной симметричной невропатии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. // Неврологический журнал. – 2003. -№3. – С. 21-25.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2015.Т.18. №1S. С. 1-112.

20. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // Сахарный диабет. – 1998. - №1. – С. 31-33.
21. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Универсум Паблишинг, 1998.
22. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.
23. Декларация о соответствии №РОСС ІІ.ІМ35. Д00018, дата регистрации 28.02.2011, срок действия до 27.02.2016.
24. Занозина О.В., Варварина Г.М., Рунов Г.П., Снегирева Л.С. Диабетическая нейропатия: клинические проявления, вопросы диагностики и патогенетической терапии. Учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2006. - С. 8-10.
25. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. и др. Патологическая физиология. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Логос, 1996. – 644 с.
26. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение танакана при нарушениях мозгового и периферического кровообращения // Российский медицинский журнал. – 2001. - №9(5). – С.3–9.
27. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. – М., 2001. - С. 99–126.
28. Каракулова Ю. В., Красилова Е. А. Обоснование эффективности актовегина в патогенетической терапии диабетической полинейропатии // Доктор.ру. Эндокринология. – 2014. - № 1 (89). – С. 84-88.
29. Красилова Е.А. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013, №1-2. - С. 13-17.

30. Комелягина Е.Ю. «Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы». Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1998.
31. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. - 227с.
32. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия. М.: Медицина, 2002. – С.56-79.
33. Кузина И.В. и соавт. Диабетическая невропатия. Современные тенденции антиоксидантной терапии // Трудный пациент. -2008. - Т.6, №5-6. – С.15-20.
34. Кукес В.Г., Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические преимущества бенфотиамина при лечении полинейропатии // Врач. – 2009. – №4. – С.43-46.
35. Курумчина О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Киричкова Г.А., Киселев И.А., Дарсавелидзе О.К. Методы исследования вибрационной чувствительности у больных диабетической полинейропатией // Функциональная диагностика. – 2008. - №3. - С. 56-62.
36. Мкртумян А.М. К вопросу о профилактике сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. - 2002. - №3. – С. 48-50.
37. Мохорт Т.В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете // Медицинские новости. – 2011. - №3. – С. 67-71.
38. Ольбинская, Л. И. Метаболический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью: подходы к лечению // Журнал Сердечная недостаточность. - 2003. – Т.4, №1(17). - С. 12-14.
39. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. - 2008. - №28. -С.1887-1891.
40. Подтаев, С. Ю. Способ регистрации микроциркуляции крови: патент № 2390306 от 08.12.08 / С. Ю.Подтаев [и др.] // Бюл. № 15. — 27.05.10.

41. Подтаев, С. Ю. Исследование микроциркуляции крови с помощью вейвлет-анализа колебаний температуры кожи // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2009. - № 8 (3). - С. 14–20.
42. Пономарев В.В., Ходулев В.И., Овсянкина Г.И., Аркинд Г.Д. Эффективность нейромидина в комплексном лечении двигательных и чувствительных нарушений при заболеваниях периферической нервной системы. М., 2006. -16с.
43. Попов, А. В. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодной пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - № 1. - С.89–94.
44. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М.: Медицина, 1981. - 296с.
45. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. М.: Медицина, 2002. - 238с.
46. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2006. - 312 с.
47. Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2007/00410 от 11.10.2007, выдано ЗАО «Медицинские системы» Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, срок действия: не ограничен.
48. Рожина, Е. Ю. С-реактивный белок и клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом типа 2, перенесших инфаркт миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 2009. - 22 с.
49. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения. // Российский медицинский журнал. - 2016. - №1. -С.47-50.
50. Салтыков Б.Б., Зиновьева О.Е. Особенности патогенеза микроангиопатии и невропатии у пожилых больных сахарным

- диабетом 2 типа. // Журнал Клиническая геронтология. - 2003. - №10. -С. 29-33.
51. Симонова Г.И., Печенкина Е.А., Щербакова Л.В., Никитин Ю.П. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов в Сибири //Тезисы докладов конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». - Москва, 2006. - С.17.
 52. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. - С.-Пб., 1996. - 319с.
 53. Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р. Патогенез поражения нервной системы при сахарном диабете. // Материалы международного симпозиума «Метаболическая терапия в кардиологии, эндокринологии и неврологии». - С.- Пб.,1998. –С.25-29.
 54. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Жукова Е.А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодовой пробы. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - 6/2. - С.55-61.
 55. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., Лоран Е.А., Турунцева О.Н. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом // Пермский медицинский журнал - 2014. - № 2. - С. 79-85.
 56. Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. Исследование функции эндотелия с помощью холодовой пробы у пациентов с метаболическим синдромом // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.
 57. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева. И.А., Жукова Е.А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом при проведении контралатеральной холодовой пробы //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. - №1(41). – С. 30-34.

58. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. – 2001. - №6. – С. 47-54.
59. Строков И.А. и др. Лечение диабетической полиневропатии //Лечащий врач. – 2009. - №5. - С. 17-21.
60. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С. 15-18.
61. Треногина К.В. Факторы воспаления, их диагностическая и прогностическая значимость в возникновении аритмии при синдромах преждевременного возбуждения желудочков: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2013. - 23с.
62. Федорова Е.Ю., Кутырина И.М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 2. –С. 102–111.
63. Храмин В.Н., Демидова И.Ю. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. Врач. – 2009 - №5– С.40-43.
64. Цатурян В. В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб.,2004. – 24с.
65. Цыренжапова Р.Б., Алифирова В.М. Новые методы диагностики диабетической невропатии //Бюллетень сибирской медицины. - 2013. - Т. 12, №1. - С.101-108.
66. Чекальская Н. А., Корпачева-Зиных Л. В. Взаимосвязи между нарушениями липидного обмена, уровнем половых гормонов и инсулинорезистентностью у женщин в постменопаузе в зависимости от степени и типа ожирения //Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 196 – 201.

67. Шабельникова О. Ю. Основные детерминанты и факторы риска кардиоваскулярной формы автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 25с.
68. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. - Москва, 2009. -С.92-105.
69. Шпаков А.О., Гранстрем О.К. Физиологические эффекты С-пептида //Российский физиологический журнал. - 2013. - №2. -С.196-211.
70. Шоломов И.И. Нейропротекция в коррекции неврологических осложнений при первичном гипотиреозе// Фарматека, 2011, №6. – С.100-103.
71. Abstracts book of 1st International Congress on «Prediabetes» and the Metabolic Syndrome. — Berlin, 13–16 April 2005.
72. Alan Y.W., Chung L.S.M, Chung S.S.M. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract// The FASEB Journal. – 1999. – № 13. – P. 23–30.
73. Alemzadeh R., Kichler J. Gender differences in the association of insulin resistance and high-sensitivity c-reactive protein in obese adolescents // J. Diabetes Metab. Disord. – 2014. - Vol. 13(suppl.1). – P. 35.
74. Anand P., Terenghi G. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy // Nature Medicine. – 1996. - №2. – P. 703-707.
75. Andersen H. Motor function in diabetic neuropathy. // Acta Neurol. Scand. – 1999. - Vol.100 (suppl. 4). – P. 211-220.
76. Anderson E.A., Balon T.W. Hoffman R.P. et al. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans// Hypertension. – 1992. – Vol. 19. – P. 321–327.
77. Apfel S.C., Kessler J.A., Adornato B.T. et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy: NGF Study Group. Neurology 1998;51:695–702.

78. Apfel S.C, Schwartz S., Adornato B.T. et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2215–21.
79. Arezzo J.C. The use of electrophysiology for assessment of diabetic neuropathy. // *Neurosci Res Commun.* – 1997. - Vol.21. – P.13-23.
80. Ayodeji Babatunde Oyenih, Ademola Olabode Ayeleso, Emmanuel Mukwevho, et al. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy // *Biomed Res Int.* – 2015. - Vol. 2015. – P.1-15.
81. Bjorntorp P. Regional obesity and NIDDM. // *Exp. Med. Biol.*– 1993. - Vol. 334. – P. 279-285.
82. Bajaj M., Suraamornkul S., Hardies L. J., et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α and PPAR- γ agonists on glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Diabetologia.* - 2007. - Vol.50. – P.1723–1731.
83. Balkau B., Charles M.A., Drivsholm T., et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome // *Diabetes Metab.* – 2002.- Vol. 28. – P.364–376.
84. Bergersen T.K., Hisdal J., Walloe L. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276(3 Pt 2). - P. 731-737.
85. Bradley J.L., Thomas P.K., King R.H.M., et al. Morphometry of endoneurial capillaries in diabetic sensory and autonomic neuropathy // *Diabetologia.* – 1990. - Vol. 33. – P.611-618.
86. Bradley J.L., Thomas P.K., King R.H.M., et al. Myelinated nerve fibre regeneration in diabetic sensory polyneuropathy: correlation with type of diabetes // *Acta Neuropathol.* - 1995. - Vol.90. –P.403-410.
87. Brill V. Role of electrophysiological studies in diabetic neuropathy. // *Canad. J. Neurol. Scien.* - 1994. - Vol.21. - P.8-12.

88. Britland S.T., Young R.J., Sharma A.K., et al. Acute and remitting painful diabetic polyneuropathy: a comparison of peripheral nerve fibre pathology //Pain. – 1992. - Vol.48. – P.361-369.
89. Brown C.D. Higgins M. Donato K.A. et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia//Obes. Res. – 2000. - Vol.8. - P.605–619.
90. Brown M.J., Bird S.J., et al. Zenarest study. Natural Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Zenarestat Study Population// Diabetes Care. – 2004. - Vol. 27(suppl.5). – P.1153-1159.
91. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications // N. Engl. J. Med. – 1988. -Vol.318. – P.1315-1321.
92. Brownlee M. Glycation and diabetic complications // Diabetes. – 1994. - Vol.43. – P. 836-841.
93. Brownlee M. Negative consequences of glycation// Metabolism. – 2000. - Vol.49. – P. 9-13.
94. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications//Nature. – 2001. -Vol. 414. – P. 813-820.
95. Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy// Diabetes. – 1997. - Vol.46(suppl. 2). - S31-37.
96. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A. Vascular factor and metabolic interaction in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetologia. – 2001. -Vol.44. – P.1973-1988.
97. Cameron N.E., Leonard M.B., Ross I.S., et al. The effects of sorbinil on peripheral nerve conduction velocity, polyol concentrations and morphology in the streptozotocin-diabetic rat // Diabetology. – 1986. - Vol.29. – P.168-174.

98. Ceriello A., Morocutti A., Mercury F., et al. Altered intracellular antioxidant enzyme production may account for the genetic predisposition to diabetic nephropathy // *Diabetes*. – 1998. - Vol.47(suppl. 1). – P. 493.
99. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD004572.
100. Chan J.M., Rimm E.B., Colditz G.A., et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men // *Diabetes Care*. - 1994. - Vol.17(suppl. 9). – P.961-969.
101. Claus D., Hilz M.J., Neundorfer B. Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods // *Acta Neurol. Scand.* - 1990.- Vol. 81. – P. 533-540.
102. Colditz G., Willet W., Rotntzky A., Manson J. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. // *Ann. Intern.Med.* – 1995. - Vol.122. – P.481-486.
103. Cornblath D.R., Drachman D.B., Griffin J.W. Demyelinating motor neuropathy in patients with diabetic polyneuropathy // *Ann Neurol.* – 1987. - Vol.22. –P.126-132.
104. Costigan D.A., Krendal D.A., Hopkins L.S., et al. Inflammatory neuropathy in diabetes // *Ann. Neurol.* – 1990. - Vol.28. – P. 272.
105. Davis T.M.E., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. - 2008;51. – P.562-566.
106. Davis W.A., Norman P.E., Bruce D.G., Davis T.M. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // *Diabetologia*. - 2006. - Vol.49 (suppl.11). - P.2634-2641.
107. Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P. et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – S78–82.

108. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. - Vol.329. – P. 977-986.
109. Despres, J.-P. Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome // *Nutrition.* – 1993. - Vol.9. – P. 452–459.
110. De Courten M., Bennet P.H., Tuomilehto J., et al. Epidemiology of NIDDM in non-europids. In: Alberti KGN, Zimmet P., DeFronzo RA (eds) *International textbook of diabetes mellitus*, 2-nd ed., 1997.
111. Dianna Quan, *Diabetic Neuropathy*. eMedicine from WebMD. 2010: 1-22
112. Draune H.J. Early detection of diabetic neuropathy: neurophysiological study on 100 patients. // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* – 1997. - Vol.37(suppl.7). – P. 399-407.
113. Dyck P.J., Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review// *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1996. -Vol.55. – P.1181-1193.
114. Dyck P.J., Thomas P.K. *Diabetic Neuropathy*. 2-nd ed. Saunders company, Philadelphia. - 1999.-515p.
115. Dyck P.J., Norell J.E. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurology.* – 1999. - Vol.53(suppl.9). - P.2113-2121.
116. Dyck P.J., Velosa J.A. et al The Nerve growth factor study group. Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts // *Diabetes Care.* – 2000. -Vol. 23(suppl.4). – P.510-517.
117. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (Eds). Stuttgart: Thieme, 2003. - P. 170-175.
118. Dyck R.F., Osgood N.D., Lin T.H., et al. End Stage Renal Disease Among People with Diabetes: A Comparison of First Nations People and Other

- Saskatchewan Residents from 1981 to 2005 //CANADIAN JOURNAL OF DIABETES. – 2010. - Vol.34(suppl.4). – P.324-333.
- 119.Efron N. The Glenn A. Fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy //Optom. Vis. Sci. – 2011. - Vol.88(suppl.6). – P. 661-683.
- 120.Esler M. Magdalena R., Wiesner G et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes // Am. J. Hipertens. – 2001. –Vol. 14. – P. 304–309.
- 121.Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus//Lancet. – 1997. - Vol. 350(supl. 1). - S9-13.
- 122.Feldman E.L., Stevens M.J., Green D.A. Pathogenesis of diabetic neuropathy //Clin. Neurosci. – 1997. - Vol. 83. – P.176-178.
- 123.Feldman E.L. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem // J. Clin. Invest. – 2003. - Vol. 111. –P. 431-433.
- 124.Fierro B., Modica A., Cardella F., et al. Nerve conduction velocity and circulating immunocomplex in type I diabetic children // Acta Neurol. Scand. – 1991. - Vol. 83. – P. 176-178.
- 125.Flynn M.D., Tooke J.E. Diabetic neuropathy and the microcirculation //Diabet. Med.– 1995. - Vol. 12. – P. 298-301.
- 126.Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes //Diabetologia. – 2007. - Vol. 50. – P.1148–1155.
- 127.Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P.356-359.
- 128.Fredrikson G. N., Anand D. V., Hopkins D., et al. Associations between autoantibodies against apolipoprotein B-100 peptides and vascular complications in patients with type 2 diabetes //Diabetologia. – 2009. -Vol. 52. – P.1426–1433.

129. Fruhstorfer J., Lindblom U., Schmidt W.C. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1976. - Vol. 39. – P.1071–1075.
130. Furnsinn C., Willson T.M., Brunmair B. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta, a regulator of oxidative capacity, fuel switching and cholesterol transport // *Diabetologia.* —2007. — Vol. 50, №1. — P.8—17.
131. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. – Vol.89, № 9. — P. 4206–4210.
132. Gelaye B., Revilla L., Lopez T., et al. Association between insulin resistance and c-reactive protein among Peruvian Adults // *Diabetology and Metabolic Syndrome.* – 2010. - №2. –P.30–36.
133. Gómez-Pérez F.J., Perez-Monteverde A., Nascimento O., et al. Gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: dosing to achieve optimal clinical response // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* – 2007. - №4. –P.173.
134. Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urologic diseases // *Rev. Urol.* – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 157–180.
135. Green D.A., Lattimer S.A., Sima A.A. Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy? // *Diabetes.* – 1988. - Vol.37. – P.688-693.
136. Green D.A., Stevens M.J., Obrosova I., et al. Glucose-induced oxidative stress and programmed death in diabetic neuropathy // *Eur. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 375(1-3). – P.217-223.
137. Guzder R. N., Gatling W., Mullee M. A., Burne C. D. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetologia.* —2006. —Vol.49, №11. — P. 49—55.
138. Harris M. I. Impaired glucose tolerance: prevalence and conversion to NIDDM // *Diabet Med.* - 1996. - Vol.13. – P.9-11.

139. Hausberg M., Hoffman R.P., Somers V.K., et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 700–705.
140. Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy // J. Neurosci. Res. – 1990. - Vol. 26. – P.258-267.
141. Hendriksen P.H., Oey P.L., Wieneke G.H., et al. Hypoxic neuropathy versus diabetic neuropathy. An electrophysiological study in rats. // J. Neurol. Sci. – 1992. - Vol.110(1-2). – P. 99-106.
142. Hoffman-Snyder C., Smith B.E., Ross M.A., et al. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy // Arch. Neurol. – 2006. - Vol.63(8). – P.1075-1079.
143. Holowatz L.A., Santhanam L., Webb A., et al. Oral atorvastatin therapy restores cutaneous microvascular function by decreasing arginase activity in hypercholesterolaemic humans // J. Physiol. –2011. - Vol.589. - P. 2093–2103.
144. Hotta N. New concepts and insights on pathogenesis and treatment of diabetic complications: polyol pathway and its inhibition // Nagoya J. Med. Sci. – 1997. - Vol.60(3-4). – P.89-100.
145. Hounson L., Corder R., Patel J., et al. Oxidative stress in participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy. // Diabetologia. – 2001. - Vol.44. P. 424-428.
146. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto. J, et al, for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause mortality in nondiabetic European men and women // Arch. Intern. Med. – 2004. - Vol.164. – P.1066–1076.
147. Ibrahim S., Harris N.D., Radatz M., et al. A new minimally invasive technique to show nerve ischemia in diabetic neuropathy // Diabetologia. – 1999. - Vol.42(6). – P.737-742.

148. Ichara C., Shimatsu F., Mizuta H., et al. Decreased neurotrophin-3 expression in skeletal muscles of streptozocin-induced diabetic rats // *Neuropeptides*. – 1996. – Vol. 30(4). – P. 309-312.
149. Ishii D.N. Insulin and related neurotrophic factors in diabetic neuropathy // *Diabet Med*. – 1993. - Vol.10(5). – P.357-367.
150. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J., Häring H.U. Thioctic acid-effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism // *Biofactors*. – 1999. - Vol.10(2-3). P.169-174.
151. Jousen A.M., Poulaki V., Le M.L. et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy // *FASEB J*. – 2004. – Vol. 18. – P. 1450–1452.
152. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid // *Hormones (Athens)*. – 2006. - Vol.5(4). - P. 251-258.
153. Kimura J. Consequences of peripheral nerve demyelination: basic and clinical aspects // *Can. J. Neural*. – 1993. -Vol.20(4). – P.263-270.
154. Kinoshita JH, Nishimura C. The involvement of aldose reductase in diabetic complications // *Diabetes Metab. Rev*. – 1988. - №4. – P.323-337.
155. Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. – 1995. - Vol.18. – P. 258-271.
156. Konrad D. Utilization of the insulin-signaling network in the metabolic actions of alpha-lipoic acid-reduction or oxidation? // *Antioxid Redox Signal*. – 2005. - Vol.7(7-8). – P.1032-1039.
157. Konrad T., Vicini P., Kusterer K., et al. Alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. – 1999. - Vol. 22(2). – P. 280-287.
158. Krendal D.A., Costigan C.D., Hopkins L.S. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus // *Arch. Neurol*. – 1995. - Vol.52. – P. 1053-1061.

159. Krendal D.A., Zacharias A., Younger D.S. Autoimmune diabetic neuropathy // *Neurol. Clin.* – 1997. - Vol.15. – P. 959-971.
160. Laaksonen D. E., Niskanen L., Nyyssönen K., et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. // *Diabetologia.* - 2007. - Vol.47. - P.1403–1410.
161. Lakka H.M., Laaksonen D.E., et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-age men. // *JAMA.* – 2002. – Vol.288 (21). – P. 2709–2716.
162. Langer W.J., Devish K., Carmines P.K., et al. Prepubertal onset of diabetes prevents expression of renal cortical connective tissue growth factor. // *Pediatric Nephrology.* – 2008. - Vol.23. – P. 275-283.
163. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1999. - Vol.130(6). – P. 461-470.
164. Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.L.; MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract) // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. - Vol. 11. – P.155.
165. Loseth S., Mellgren S.I., Jorde R., Lindal S., Stalberg E. Polyneuropathy in type 1 and type 2 diabetes: comparison of nerve conduction studies, thermal perception thresholds and intraepidermal nerve fibre densities // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2010. - Vol.26(2). – P. 100-106.
166. Low P.A., Nicander K.K., Tritschler H.J. The role of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* – 1997. - Vol. 46(suppl.2). – P. 38-42.
167. Maeda K., Yasuda H. Diabetic neuropathy: clinical and experimental progress in its pathogenesis and treatment // *Nippon Rinsho.* – 1999. - Vol.57(3). – P. 578-583.

168. Magaton A., Gil F.Z., Casarini D.E., Cavanal M.F., Gomes G.N. Maternal diabetes mellitus - early consequences for the offspring // *Pediatric Nephrology*. - 2007. - Vol. 22. – P.37-43.
169. Magri C.J., Calleja N., Buhagiar G., et al. Predictors of vibration perception threshold in type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy. // *Postgrad. Med. J.* – 2011. - Vol.87(1032). – P. 658 - 663.
170. Malik R.A., Veves A., Masson E.A., et al. Endoneural capillary abnormalities in mild human diabetic neuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1992. - Vol.55. – P. 557-561.
171. Malik R.A. The pathology of human diabetic neuropathy // *Diabetes*. – 1997. - Vol.46(suppl 2). – P. 50-53.
172. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*. – 1965. - Vol.2(3). - P. 235-254.
173. Marfella R., Barbieri M., Grella R., et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations // *Journal of Diabetes and Its Complications*. - 2009. –Vol. 4(2). - P.79-83.
174. Matthews D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. -1985. - Vol.28 (7). –P. 412-419.
175. Matusava Y., Shimomura I., Nakamura T. et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 748, №17. – P. 399-406.
176. Meigs J.B. Epidemiology of the metabolic syndrome // *Am. J. Manag. Care*. – 2002. - Vol. 8 (suppl. 11). – S.283–292.
177. Melhem M.F., Craven P.A., Derubertis F.R. Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus // *J Am Soc Nephrol*. – 2001. -Vol. 12(1). – P. 124-133.

178. Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J., et al. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. - Vol.13. - P. 108–116.
179. Midauí A.E., de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid // *Hypertension.* – 2002. - Vol. 39(2). – P. 303-307.
180. Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C., et al. Effect of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, on Blood Pressure in Nondiabetic Patients with Mild to Moderate Hypertension // *The Journal of Clinical Pharmacology.* – 2008. - Vol.48. – P. 592-598.
181. Morton J., Zoungas S., Li Q.; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group Low HDL Cholesterol and the Risk of Diabetic Nephropathy and Retinopathy: Results of the ADVANCE study // *Diabetes Care.* - 2012. - Vol. 35(11). – P. 2201–2206.
182. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH. Available at: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/> [accessed 14 October 2008]
183. Navarro J.F., Mora C., Mac'a M., et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. - P. 53–61.
184. Padua L., Saponara C., Ghirlanda G., et al. Lower limb nerve impairment in diabetic patients: multiperspective assessment // *Eur. J. Neurol.* – 2002. - №9. – P.69-73.
185. Perkins B.A., Bril V. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. // *Curr. Diab. Rep.* – 2002. -Vol.2(6). – P. 495-500.
186. Pierson C.R., Zhang W., Murakava Y., et al. Insulin deficiency rather than hyperglycemia accounts for impaired neurotrophic responses and nerve fiber regeneration in type 1 diabetic neuropathy// *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2003. - Vol.62(3). – P. 260-271.

- 187.Podtaev S., Morozov M., Frick P. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations//Cardiovasc. Eng. –2008. - Vol. 8(3). -P.185-189.
- 188.Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction// Microvascular Research. – 2015. - Vol.97. – P. 109-114.
- 189.Pradhan A.; Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes: Inflammatory Basis of Glucose Metabolic Disorders //Nutrition Reviews December. - 2007(II). - P.152–156.
- 190.Qiao Q. The DECODE Study Group; Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women //Diabetologia. – 2006. - Vol.49. - P.2837–2846.
- 191.Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M., Kallinikos P., Tesfaye S., Finnigan J., Marshall A., Boulton A.J., Efron N., Malik R.A. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy //Diabetes. – 2007. - Vol. 56(8). – P. 2148-2154.
- 192.Raes A., Donckerwolcke R., Craen M., et al. Renal hemodynamic changes and renal functional reserve in children with type I diabetes mellitus //Pediatric Nephrology. – 2007. - Vol.22.- P.1903-1909.
- 193.Reddigan J.I., Ardern C.I., Riddell M.C., et al. Differences in the Association between Clinically Relevant Classifications of Glycemia Measures and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Risk //Journal of Diabetes & Metabolism. – 2010. – Vol. 1. – P.1-5.
- 194.Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. // Diabetes Care. - 1997. -Vol. 20. – P.1183.
- 195.Reusch J.E.-B., Draznin B. В. Атеросклероз при диабете и инсулинорезистентности// Діабет і серце. - 2009.- №5 (131). -С.42-45.
- 196.Rosen P., Nawoth P.P., King G., et al, The role of oxidative stress in the onset of diabetes and its complications // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2001. - Vol.17(3). P.189-212.

- 197.Saad M. F., Knowler W. C., Pettitt D. J., Nelson R. G. et al. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians// *N. Engl. J. Med.* - 1988. -Vol. 319. – P.1500-1506.
- 198.Said G., Slama G., Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic neuropathy // *Brain.* – 1983. - Vol.106. –P. 791-807.
- 199.Said G., Goulon-Goeau C., Lacroix C., et al. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy // *Ann. Neurol.* – 1994. - Vol.35.-P. 559-569.
- 200.Said G., Lacroix C., Lozeron P., et al. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy// *Brain.* – 2003. - Vol.126(2). – P. 376-385.
- 201.Saland J.M., Pierce C.B., Mitsnefes M.M. et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2010. – Vol.78. – P.1154–1163.
- 202.Sasaki H., Low P.A. Neuropathology and blood flow of nerve, spinal roots and dorsal root ganglia in longstanding diabetic rats // *Acta Neuropathol.* – 1997. -Vol.93. – P.118-127.
- 203.Schmidt R.E. The role of nerve growth factor in the pathogenesis and therapy of diabetic neuropathy // *Diabet. Med.* – 1993. -Vol.10(5) suppl 2.- P.10- 13.
- 204.Setter S.M., Campbell R.K., Cahoon C.J. Biochemical pathways for microvascular complications of diabetes mellitus // *Ann. Pharmacother.* – 2003. -Vol.37(12). – P.1858-1866.
- 205.Sheets M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications // *JAMA.* – 2002. - Vol. 288. P. 2579–2588.
- 206.Shi Y, Taylor SI, Tan SL, Sonenberg N. When translation meets metabolism: multiple links to diabetes. // *Endocr Rev.* – 2003. - Vol. 24(1). – P. 91-101.
- 207.Sima A.A.F., Nathaniel V., Prashar A., et al. Endoneural microvessels in human diabetic neuropathy: endothelial cell dysjunction and luck treatment effect by aldose reductase inhibitor // *Diabetes.* – 1991. -Vol.40. – P. 1090-1099.

208. Simmons Z., Feldman E.L. Update on diabetic neuropathy // *Curr. Opin. Neurol.* – 2002. - Vol.15. – P. 595-603.
209. Solomon Tesfaye, Peter J. Dyck, Rayaz A. Malik, et al, and on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care.* 2010. Oct. 33(10). P. 2285–2293.
210. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome // *European Heart Journal.* — 2005. — №7(D). — P.10-13.
211. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects // *Diabet. Med.* – 1995. -Vol.12(7). – P. 566-579.
212. Strake H., Hammes H.P., Werkmann D. et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetes rats // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. - Vol.109(6). P. 330-336.
213. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* -2008. - Nov. Vol. 116 (10). P. 600–605.
214. Strawbridge W. J., Wallhagen M. I., Shema S.J. New NHLBI Clinical Guidelines for Obesity and Overweight: Will They Promote Health? // *American Journal of Public Health.* – 2000. - Vol. 90, №3. - P. 340-343.
215. Sumant S. Chugh, Farhad R. Danesh Yashpal S. Kanwar, Baibaswata Nayak, et al. Hyperglycemia: its imminent effects on mammalian nephrogenesis // *Pediatric Nephrology.* – 2005. - Vol.20. – P. 858-866.
216. Thomas P.K. Growth factors in diabetic neuropathy // *Diabet. Med.* – 1994. - Vol.11. – P. 732-739.
217. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes.* – 1997. - Vol.46 (suppl. 2). - P. 54-57.

218. Thomas P.K. Classification of diabetic neuropathy. Textbook of diabetic neuropathy. Edds Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. Thieme. - 2003. – P.175–77.
219. Tomlinson D.R., Fernyhough P., Diemel L.T., et al. Deficient neurotrophic support in the aetiology of diabetic neuropathy // Diabetic Medicine. – 1996. -Vol.13. – P. 679-681.
220. Tomlinson D.R., Fernyhough P., Diemel L.T. Role neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors // Diabetes. – 1997. - Vol.46(suppl. 2). - P. 43-49.
221. Treede R.D., Baron R. How to detect a sensory abnormality // Eur J Pain. 2008 May. Vol. 12 (4). P. 395–396.
222. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UK PDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 837.
223. Van Dam P.S., Van Asbeek B.S., Erkelens D.W., et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications // Diabetes Met. Rev. – 1995. - Vol.11(3). – P. 181-192.
224. Vaziri N.D. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease // J. Ren. Nutr. – 2010. – Vol. 20 (suppl. 5). – P. 35–43.
225. Vinik A.L. Diabetic neuropathy: patogenesis and therapy // Am. J. Med. Suppl. – 1999. - Vol.107. - P.17-26.
226. Vinik A.L., Park T.S., Stansberry KB, et al. Diabetic Neuropathies // Diabetologia. – 2000. - Vol. 43. – P. 957-973.
227. Wang W., Balamurugan A., Biddle J., Rollins K.M. Diabetic neuropathy status and the concerns in underserved rural communities: challenges and opportunities for diabetes educators // Diabetes Educ. – 2011. - Vol. 37(4). - P.536-548.

228. Weyer C., Yudkin J.S., Stehouwer C.D., et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 161. – P. 233–242.
229. Windebank A.J., Feldman E.L. Diabetes and the nervous system // In *Neurology and general medicine*. M.J. Aminoff, ed Churchill Livingstone. Philadelphia, Pennsylvania, USA. – 2008. - P. 341-364.
230. Wolos J., Tarach J.S., Nowicka-Tarach B. M. Early diagnostics of diabetic neuropathy in general practice // *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. – 2007. - Vol. 7, No. 3. – P. 154 – 158.
231. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy // *Diabetes/ Metabolism Reviews*. – 1995. -Vol.11(3). – P. 193-225.
232. Yaghootkar H., Scott R.A., White C.C., et al. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease and type 2 diabetes // *Diabetes*. – 2014. - Vol. 63(12). – P. 4369-4377.
233. Yarnitsky D., Fowler C.J. Quantitative sensory testing// *Clinical Neurophysiology*. - London: Butterworth. -1995. – P. 253-270.
234. Yaworsky K., Somwar R., Ramlal T., et al. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes // *Diabetologia*. – 2000. -Vol. 43(3). - P.294-303.
235. Zanone M.M., Peakman M., Purewal T., et al. Autoantibodies to nervous tissue structures are associated with autonomic neuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 1993. - Vol. 36. – P. 564-569.
236. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study)//*Diabetes Care*. – 1999. -Vol. 22. – P.1296-1301.
237. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A., KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is

- associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/
KORA Augsburg Surveys S2 and S3// *Diabetes Care.* – 2008. - Vol. 31. – P.
464 – 469.
- 238.Ziegler D. Current Concepts in the Management of Diabetes Polyneuropathy
// *Current Diabetes Reviws.* – 2011.- Vol. 7.- P. 208 – 220.
- 239.Zimmet P, Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the
dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabetic
medicine.* — 2003. — 20(9). — P. 693-702.
- 240.Zohodne DW. Neurotrophins and other growth factors in diabetic
neuropathy // *Semin. Neurol.* – 1996. -Vol.16(2). – P.153-161.