

На правах рукописи

Косян Анята Амаяковна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**

14.01.02 - Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Аметов Александр Сергеевич**

Оппоненты:

Галстян Гагик Радикович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением диабетической стопы, и.о. заместителя директора Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Антонова Ксения Валентиновна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Ведущая организация: ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «14» сентября 2022 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Л. Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность диссертационной работы

На сегодняшний день в мире более 537 миллионов лиц в возрасте 20 - 79 лет страдает сахарным диабетом (СД) и 541 миллион имеет нарушение толерантности к глюкозе [IDF. Diabetes atlas IDF-10th edition. 2021]. Около 90% от общего числа заболевших составляют пациенты с СД 2 типа. Более того, именно за счет постоянного роста количества больных с СД 2 типа распространенность заболевания приобрела эпидемический характер [Kaiser A.V., Zhang N., Pluijm W.V. 2018]. Ранняя инвалидизация и смертность связаны с хроническими осложнениями СД: макроангиопатией, микроангиопатией и нейропатией [Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016].

Наиболее распространенным осложнением диабета является диабетическая нейропатия (ДН). Более чем в 50% случаев, осложняя течение СД, ДН является основной причиной, приводящей к снижению трудоспособности и увеличению инвалидизации пациентов [Hicks C. W., Selvin E. 2019].

Лечение ДН является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической эндокринологии. Это обусловлено сложным генезом данного осложнения, что ограничивает возможности эффективной терапии диабетического поражения периферических нервов средством, влияющим лишь на углеводный обмен [ADA 2021]. Исходя из этого, исследователи рекомендуют применение таких препаратов, которые влияют на разные звенья патогенетического процесса данного осложнения [Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M. 2022].

Одним из механизмов развития ДН считается активация оксидативного стресса в условиях гипергликемии [Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M. 2022], что стало основой для применения антиоксидантного препарата альфа-липоевой кислоты (АЛК) для терапии данного осложнения [Аметов А. С., Строков И. А., Баринов А. Н. и др. 2004, Ziegler D., Keller J., Maier C. et al 2021]. Эффективность и безопасность применения АЛК при ДН подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler et al. 2004]. Клинические исследования показали, что трехнедельное применение АЛК приводит к значительному снижению неврологической симптоматики по шкале TSS (Total Symptoms Score - шкала общих симптомов) и неврологического дефицита по шкале NIS (Neuropathy Impairment Score - шкала невропатических нарушений) по сравнению с плацебо [Аметов А.С., Строков И. А., Баринов А. Н. и др. 2004].

Повреждение эндоневральных сосудов микроциркуляторной системы имеет немаловажную роль в патогенезе ДН [Creager M. A., Luscher T. F., Cosentino F. et al. 2003]. В основе повреждения сосудов микроциркуляторной системы лежит нарушение функций эндотелия [Matsunami T., Sato Y., Hasegawa Y. et al 2011].

Есть предположение, что снижение уровня витамина В12 может способствовать прогрессированию ДН [Pop-Busui R., Ang L., Boulton A. J. M. 2022]. Причина неврологических расстройств при этом обусловлена

накоплением токсичного для нервной системы метилмалоната и гомоцистенина (ГЦ), вызывающих жировую дистрофию нейронов и демиелинизацию нервных волокон [Perla-Kajan J., Jakubowski H. 2012].

Витамины группы В применяются в лечении нейропатии разного генеза, в том числе ДН. Важнейшими витаминами из группы В, которые используются при терапии ДН, являются тиамин (В1), пиридоксин (В6) и цианокобаламин (В12). Как монотерапия, так и комбинированный прием витаминов группы В способствуют уменьшению клинического проявления нейропатии и улучшению функций периферических нервов [Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M. 2022], что может быть обусловлено не только коррекцией уровня цианокобаламина, но и нейротрофическими или нейротропными свойствами данных витаминов.

Несмотря на полученные данные об эффективности применения АЛК и витаминов группы В, по сей день существуют споры насчет алгоритма использования вышеперечисленных препаратов в терапии ДН, обусловленной их кратковременным эффектом.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что разработка алгоритма терапии ДН должна обеспечивать эффективность и безопасность, основываться на современных представлениях о механизмах формирования ДН и охватывать разные стороны патологического процесса, приводящего к развитию повреждения нервов.

В данном исследовании для терапии ДН были выбраны препараты АЛК в комбинации с витаминно-метаболическим комплексным (ВМК) препаратом (в состав которого входят кокарбоксилаза, цианокобаламин, трифосаденина динатрия тригидрат и никотинамид) с учетом полученных данных об эффективности при их отдельном применении и возможности назначения согласно инструкции для терапии ДН [Pop-Busui R., Ang L., Boulton A. J. M. 2022].

Степень разработанности темы

Достаточно много публикаций посвящено вопросам эффективности применения антиоксидантного препарата АЛК в терапии ДН у пациентов с СД [Аметов А. С., Строков И. А., Баринов А. Н. и др. 2004, Ziegler D., Keller J., Maier C. et al 2021], но комплексная оценка показателей антиоксидантных ферментов, эндотелиальной функции, микроциркуляторного русла, гипергомоцистеинемии на фоне терапии АЛК не проводилась.

При незначительном снижении уровня витамина В12 (метаболический дефицит) наблюдается существенное повышение уровня ГЦ в крови, что в свою очередь способствует повреждению нервов [England J. D., Gronseth G. S., Franklin G. et al 2009]. Следовательно, коррекция дефицита витамина В12 может привести к снижению уровня ГЦ и устранению данной проблемы. Следует отметить, что на сегодняшний день общепринятые критерии (консенсус) в диагностике дефицита витамина В12 отсутствуют [Devalia V., Hamilton M. S., Molloy A. M. 2014], что создает дополнительные трудности в ранней диагностике, профилактике и терапии этого состояния.

Доказательства поражения микрососудистого русла при развитии диабетических осложнений приведены во многих исследованиях, но данные о его роли в развитии ДН ограничены и противоречивы [Romano С., Costa М., Messina М. et al 2015, Yagihashi S., Mizukami H., Sugimoto K. 2011].

Таким образом, на данном этапе изучения влияния эндотелиальной дисфункции, уровней В12, ГЦ, антиоксидантных ферментов на функции периферической нервной системы будут способствовать разработке алгоритма терапии ДН у пациентов с СД 2 типа. В связи с этим предпринята данная работа.

Цель исследования

Разработать и оценить эффективность комплексной медикаментозной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить влияние комплексной медикаментозной терапии диабетической полинейропатии на клинические проявления диабетической полинейропатии и на функцию периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
2. Изучить влияние эндотелиальной дисфункции и нарушения микроциркуляции на клинические проявления диабетической полинейропатии и на функцию периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
3. Изучить влияние уровней витамина В12, антиоксидантных ферментов, гомоцистеина на клинические проявления диабетической полинейропатии и на функцию периферических нервов при сахарном диабете 2 типа.
4. Разработать алгоритм терапии диабетической полинейропатии с учетом оценки динамики показателя гомоцистеина, ферментов антиоксидантной системы, витамина В12, функции эндотелия и микрососудистого русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Предмет исследования – медикаментозная коррекция диабетической полинейропатии с учетом патогенетических механизмов ее развития у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Объект исследования – пациенты с сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией.

Научная новизна результатов исследования

1. Доказано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа комплексная терапия диабетической полинейропатии витаминно-метаболическим комплексным препаратом в сочетании с альфа-липоевой кислотой приводит к статистически достоверному уменьшению клинических проявлений диабетической полинейропатии и улучшению электрофизиологических показателей сенсорных и моторных нервов нижних конечностей.
2. Установлено, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа со снижением уровней антиоксидантных ферментов, с дефицитом (в том числе с метаболическим дефицитом) витамина В12, гипергомоцистеинемией и эндотелиальной дисфункцией представляют собой группу повышенного риска поражения периферических нервов. В связи с этим предложена концепция использования оценки вышеперечисленных показателей для определения

степени нарушения функций периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

3. Установлены механизмы коррекции функции эндотелия, уровней гомоцистеина, витамина В12 и антиоксидантных ферментов на фоне комплексной терапии диабетической полинейропатии витаминно-метаболическим комплексным препаратом в сочетании с альфа-липоевой кислотой.

4. Разработан алгоритм комплексного медикаментозного подхода в лечении диабетической полинейропатии с использованием антиоксидантного и витаминно-метаболического комплексного препарата.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что снижение уровней антиоксидантных ферментов, дефицит (в том числе метаболический дефицит) витамина В12, гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция способствуют повреждению периферических нервов. Следовательно, при выборе терапии диабетической полинейропатии должны быть учтены все вышеперечисленные факторы.

Алгоритм, разработанный в результате сравнительного изучения эффективности комплексного лечения диабетической полинейропатии в зависимости от патогенетических причин и других факторов, продемонстрировал преимущества и позволил применять терапию витаминно-метаболическим комплексным препаратом в сочетании с альфа-липоевой кислотой в ежедневной клинической практике.

Методология и методы исследований

Методологической особенностью работы является системный подход к обследованию пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией с применением современных методов диагностики. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

Личный вклад автора

Соискателем проведен поиск научной литературы в отечественных и зарубежных источниках, обоснована степень разработанности темы, цель и задачи, разработан дизайн исследования, методологическая база работы. Осуществлен подбор исследовательского материала и выполнены лабораторные и инструментальные исследования. Проведен статистический анализ полученных результатов. Автором представлены аргументированные выводы и практические рекомендации на основе результатов исследования, что согласуется с задачами и целью диссертационной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией, имеющих нарушение функции эндотелия, наблюдается ухудшение электрофизиологических показателей икроножного нерва,

указывающее на участие эндотелиальной дисфункции в процессе формирования патологии периферических нервов.

2. Установлено, что при снижении уровней антиоксидантных ферментов, дефиците (в том числе метаболическом дефиците) витамина В12 и гипергомоцистеинемии регистрируются более выраженные клинические проявления диабетической полинейропатии и нарушения функций периферических нервов, что подтверждает значение данных нарушений, как дополнительного фактора поражения периферических нервов при сахарном диабете 2 типа.

3. Доказано, что медикаментозная коррекция уровней витамина В12, гомоцистеина и антиоксидантных ферментов с помощью применения витаминно-метаболического комплексного препарата в сочетании с альфа-липоевой кислотой приводит к уменьшению клинических проявлений диабетической полинейропатии и улучшению функций периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную терапию пациентам с диабетической полинейропатией.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и использованием высокоточных лабораторных, инструментальных методов исследования. Для обеспечения доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статистического анализа.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения России (Протокол № 5 от 19 апреля 2016 г.).

Апробация диссертации состоялась 15 апреля 2022 года на расширенном заседании кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ. Протокол № 1.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на Ежегодной конференции молодых ученых с международным участием «Горизонты медицинской науки» ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения России (Москва, 2017), Ежегодных конференциях молодых

ученых «Актуальные вопросы в эндокринологии» ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения России (Москва, 2017, 2018, 2019), International Conference “Process Management and Scientific Developments” (Бирмингем, ноябрь 2019).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ (акт от 4 апреля 2022 г.). Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт от 30 марта 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, – 12.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 185 источников, из них 35 отечественных и 150 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 58 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы исследования

Исследование было проведено в период с 2016 по 2019 год с разрешения локального этического комитета ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения России от 19.04.2016 г. на кафедре эндокринологии. Обследование пациентов проводилось на базе эндокринологического отделения №2 Научного Клинического Центра ОАО РЖД и ГБУЗ Городской клинической больницы им. С.П. Боткина ДЗМ.

Объектом исследования стали 64 пациента с СД 2 типа и ДН (31% женщин, 69 % мужчин).

Критерии включения: возраст 35 - 75 лет, продолжительность заболевания СД 2 типа более 2 лет, диабетическая нейропатия на стадиях N1b и N2a [Dyck P. 1988], уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 6,5% - 10%.

Критерии не включения: СД 1 типа, прогрессирование ДН во время исследования, заболевание артерий нижних конечностей, диагностированный дефицит витамина B12 в анамнезе, прием препаратов и веществ, влияющих на обмен ГЦ и антиоксидантных ферментов (АЛК, фолиевая кислота, витамины B₁₂, B₆ и др., диета с высоким содержанием животных белков, злоупотребление алкоголем), в течение 3 недель до исследования и имеющиеся противопоказания к приему используемых препаратов.

На старте исследования с помощью простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: основную – группа №1 (n = 33) и группу сравнения – группа №2 (n = 31).

Пациентам группы №1 с 6-месячным интервалом было назначено лечение ВМК препаратом (кокарбоксилаза 50 мг, трифосаденина динатрия тригидрат 10 мг, цианокобаламин 0,5 мг, никотинамид 20 мг - Кокарнит 2 мл лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения: № ЛП - 002839 от 23.01.2015) 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней и препарат АЛК (Октолипен® 300 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий: № ЛСР - 001808/08 от 17.03.2008) – 1 раз в сутки внутривенно в дозе 600 мг на протяжении 10 дней (10 инфузий). Пациентам группы №2 с 6-месячным интервалом был назначен препарат АЛК (Октолипен® 300 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий: № ЛСР - 001808/08 от 17.03.2008) 1 раз в сутки внутривенно в дозе 600 мг на протяжении 10 дней (10 инфузий).

Основной комплекс обследования проводился всем пациентам на старте и в конце (через 24 недели) исследования и включал сбор анамнеза, анкетирование с использованием шкалы TSS, физикальный осмотр с присвоением балла по шкале NIS-LL, клинический и биохимический анализ крови, определение уровня HbA1c, стимуляционную ЭНМГ нижних конечностей. Кроме этого, на старте и в конце 1-го курса (через 10 дней) терапии проводилось определение уровней ГЦ, антиоксидантных ферментов и витамина B12, а также проводилась вазография и капилляроскопия.

Методы исследования

Физикальное обследование включало в себя измерение роста; измерение массы тела; измерение окружности талии; расчёт индекса массы тела; измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова.

Оценка функционального состояния периферической нервной системы осуществлялась при помощи:

- ✓ шкалы общей оценки симптомов нейропатии (Total Symptoms Score - TSS), что дает возможность с помощью опросника оценить частоту и интенсивность отдельных сенсорных симптомов нейропатии: боли, жжения, онемения и парестезии за последние сутки;

- ✓ шкалы неврологического дефицита NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs), что дает возможность при помощи физикального неврологического обследования оценить невропатические нарушения нижних конечностей;

- ✓ стимуляционной ЭНМГ. С помощью ЭНМГ по стандартной методике были обследованы моторные (общий малоберцовый нерв, большеберцовый нерв) и сенсорные нервы нижних конечностей (икроножный нерв). Были определены следующие показатели обследуемых нервов: амплитуда моторного ответа (M-ответ), резидуальная латентность (РЛ) и скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным нервам, а также амплитуда сенсорного ответа (S-ответ) и скорости распространения возбуждения (СРВ) по икроножному

нерву. Обследование производилось на электронейромиографе «Нейро - МВП-4» фирмы "Нейрософт"(Россия, 2010 г.).

Производился биохимический анализ крови с определением глюкозы, липидного профиля, креатинина на высокопроизводительном автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия Olympus AU 640, Olympus AU 480 (Япония). Определение уровня HbA1c производилось на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия Capillaryс-2 Flex Piercing 2184, Sebia (Франция) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Референсные значения HbA1c 4,0 - 6,5 %, глюкоза 4,1 - 5,9 ммоль/л, креатинин 58,0 - 96,0 ммоль/л, общий холестерин 3,0 - 5,2 ммоль/л, триглицериды 0,0 - 1,7 ммоль/л, холестерин ЛПНП 0,0 - 3,3 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,9 - 1,9 ммоль/л. Исследование ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) – выполнялось на анализаторе спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Япония) методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Референсные значения СОД в эритроцитах 164,0 - 240,0 Ед/мл, ГПО – 4171,0 - 10881,0 Ед/л. Исследование витамина В12 (общий и активный, или холотранскобаламин) выполнялось на автоматическом анализаторе Cobas 8000 производства компании Roche (Швейцария) методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ЕСLIA). Референсные значения общего витамина В12 191,0 - 663,0 пг/мл (140,9–489,3 пмоль/л), активного витамина В12 (холотранскобаламин) 25,1 - 165,0 пмоль/л. Исследование ГЦ выполнялось на анализаторе Immulite 2000, Siemens (Германия) методом твердофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Референсные значения ГЦ составили 5,0 - 15,0 мкмоль/л.

При исследовании микроциркуляторного русла был использован цифровой капилляроскоп (Россия, 2009 г.) с высокоскоростной видеокамерой (до 100 кадров в секунду), с помощью которой определяется скорость кровотока в капиллярах и оценивается структура капиллярной сети. Вазография проводилась с помощью аппарата вазографа "Тонокард" (Россия, 2012 г.), который позволяет определить скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) для оценки степени жесткости сосудистой стенки и степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭФ). Референсные значения СРПВ 6,0 - 8,5 м/с, ЭФ 30 - 60%.

Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка полученных данных производилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010, "Statistica13.3" (Stat Soft, США). Результаты статистического анализа приведены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me; IQR). Достоверность отличий, полученных за период наблюдения, между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, а внутри группы – с помощью непараметрического статистического теста Т-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистического изучения взаимосвязи между исследуемыми показателями был использован непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность полученных результатов подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы (от 24 декабря 2021 года и от 04 апреля 2022 года).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов на старте исследования

Анализ данных, приведенный в Таблице №1, показал, что при исходной оценке значимых различий между двумя группами пациентов по антропометрическим и анамнестическим данным, а также исследуемым клинико-лабораторным показателям не было выявлено.

Таблица 1 - Основные клинические характеристики исследуемых групп

Показатель	Группа №1 (n = 33) Me; IQR	Группа №2 (n = 31) Me; IQR	p
Возраст, годы	58,0; 10,0	62,0; 11,0	0,3
Длительность СД, годы	6,0; 9,0	8,0; 7,0	0,06
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,4; 1,1	6,5; 2,2	0,9
Глюкоза плазмы постпрандиальная, ммоль/л	8,0; 3,4	8,1; 2,2	0,1
НВА _{1С} , %	7,8; 1,9	7,8; 1,8	0,79
С-пептид, нг/мл	2,4; 1,5	2,9; 1,6	0,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,32; 1,9	5,58; 1,9	0,45

Изучение сахароснижающей терапии показало, что большинство пациентов из обеих групп (31 человек из группы №1 и 28 человек из группы №2) получало метформин в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипергликемическими препаратами.

Сравнительная оценка, приведенная в Таблице №2, на старте исследования между двумя группами не выявила значимых отличий по содержанию витамина В12, ГЦ, СОД и ГПО в крови по критерию Манна-Уитни ($p > 0,05$).

Таблица 2 - Показатели уровней витамина В12, ГЦ, СОД и ГПО в обеих группах

Показатель	Группа №1 (n = 33) Me; IQR	Группа №2 (n = 31) Me; IQR	p
Общий вит В12, пмоль/л	322,0; 222,9	344,8; 152,9	0,42
Активный вит В12, пмоль/л	81,4; 36,4	78,0; 49,8	0,55
ГЦ, мкмоль/л	14,8; 9,3	15,0; 9,3	0,8
СОД, Ед/мл	183,0; 37,1	178,9; 49,3	0,8
ГПО, Ед/л	5097,0; 1771,0	4815,0; 1407,0	0,4

На старте исследования для оценки статуса витамина В12 были использованы рекомендуемые в научной литературе пороговые значения уровня кобаламина: для диагностики дефицита витамина В12 был принят за основу уровень кобаламина < 150 пмоль/л, а для нехватки витамина В12 (метаболический дефицит) – $150 - 400$ пмоль/л. У пациентов с уровнем витамина В12 < 400 пмоль/л показатели ГЦ были > 9 мкмоль/л, а активного витамина В12 < 87 пмоль/л. У этих пациентов корреляционный анализ выявил значимую положительную взаимосвязь между показателями общего и активного витамина В12 ($r = 0,658$; $p = 0,0000$), а также значимую отрицательную взаимосвязь между показателями ГЦ и общего витамина В12 ($r = - 0,614$; $p = 0,0000$). Полученные нами данные еще раз доказывают, что уровень ГЦ > 9 мкмоль/л и уровень активного витамина В12 < 87 пмоль/л могут свидетельствовать о дефиците, в том числе о метаболическом дефиците витамина В12.

Уровень витамина В12 < 400 пмоль/л в группе №1 имел 21 (63%) человек, а в группе №2 – 19 (61%) человек. Изучение сахароснижающей терапии показало, что метформин в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами принимали 93% пациентов с уровнем витамина В12 < 400 пмоль/л (далее с дефицитом витамина В12) и 91% пациентов с уровнем витамина В12 > 400 пмоль/л (далее без дефицита витамина В12). Следовательно, процентное соотношение количества лиц, принимающих метформин, у пациентов с дефицитом и без дефицита витамина В12 не отличалось.

Проявления неврологических нарушений по шкале NIS-LL у пациентов с дефицитом витамина В12 (значение по шкале NIS-LL 18,0;8,0 баллов), по сравнению с пациентами без дефицита (значение по шкале NIS-LL 17,0;4,5 баллов) были значимо выше ($p < 0,05$).

Сравнение данных электрофизиологических показателей периферических нервов по ЭНМГ выявило, что показатели РЛ большеберцового нерва у пациентов с дефицитом витамина В12 (РЛ 3,8;2,5 мс), по сравнению с пациентами без дефицита (РЛ 2,4;1,3 мс) были значимо выше, а амплитуда сенсорного ответа икроножного нерва – ниже (1,2;2,9 мкВ и 3,2;4,1 мкВ соответственно) ($p < 0,05$). Уровень общего витамина В12 отрицательно коррелировал с показателями шкал TSS ($r = - 0,391$; $p = 0,012$) и NIS-LL ($r = - 0,419$; $p = 0,007$), а уровень активного витамина В12 отрицательно коррелировал с показателями шкалы TSS ($r = - 0,408$; $p = 0,009$) у пациентов с дефицитом витамина В12.

Оценка показателей эндотелиальной функции при помощи вазографии показала, что значения СРПВ у пациентов с дефицитом витамина В12 (СРПВ 8,3;3,3 м/с), по сравнению с пациентами без дефицита (СРПВ 7,2;1,4 м/с), были значимо выше ($p < 0,05$). Уровень общего витамина В12 положительно коррелировал с показателями ЭФ ($r = 0,481$; $p = 0,0017$) и отрицательно с показателями СРПВ ($r = - 0,424$; $p = 0,006$) у пациентов с дефицитом витамина В12.

Оценка уровней антиоксидантных ферментов показала, что 8 человек (24 %) из группы №1 и 8 человек (26%) из группы №2 имели показатели уровня СОД в крови ниже референсных значений (164 - 240 Ед/мл). Приведенные в Таблице №3 показатели гликемии натощак, НВА1с и уровень ГЦ у пациентов с низким уровнем СОД по сравнению с остальными пациентами, которые имели уровень СОД в пределах референсных значений, были статистически достоверно выше, а уровень ГПО – ниже.

Таблица 3 - Сравнение показателей гликемии и уровней ГЦ и ГПО между пациентами с нормальным и низким уровнем СОД

Показатель	СОД > 164 Ед/мл (n = 48) Ме; IQR	СОД <164 Ед/мл (n = 16) Ме; IQR	p
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,5; 2,3	7,1; 1,4	0,03
Глюкоза плазмы постпрандиальная, ммоль/л	7,8; 1,3	10,3; 5,2	0,05
НВА1с, %	7,5; 1,5	7,8; 0,8	0,0008
ГЦ, мкмоль/л	12,9; 8,0	20,0; 6,7	0,00005
ГПО, Ед/л	5430,0; 1782,0	4435,0; 909,0	0,007

Показатели по шкалам TSS и NIS-LL у пациентов с низким уровнем СОД по сравнению с остальными пациентами, которые имели уровень СОД в пределах референсных значений, были значимо выше (рис. 1). Также была выявлена отрицательная корреляция между уровнем СОД и значениями TSS ($r = -0,536$; $p = 0,0003$) у пациентов с пониженным уровнем СОД.

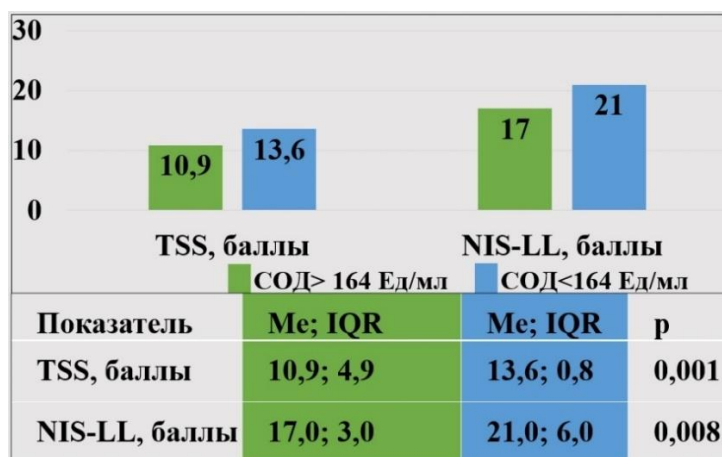


Рисунок 1. Сравнение проявления ДН у пациентов с нормальным и низким уровнем СОД

Сравнительный анализ электрофизиологических показателей выявил, что значения СРВ большеберцового нерва значимо ниже у пациентов с низким уровнем СОД (значение СРВ большеберцового нерва 39,1;7,8 м/с), чем у пациентов с нормальным уровнем СОД (значение СРВ большеберцового нерва 44,3; 11,6 м/с).

Оценка уровня ГЦ показала, что 48% (16 человек) пациентов из группы №1 и 48% (15 человек) пациентов из группы №2 имели уровень ГЦ больше 15 мкмоль/л – гипергомоцистеинемию (ГГЦ).

Анализ данных, приведенных в Таблице № 4, показал, что у пациентов с ГГЦ уровни витамина В12, СОД и ГПО были статистически достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем ГЦ (НГЦ), а также у пациентов с ГГЦ наблюдалась значимая отрицательная корреляция между показателями уровней ГЦ и активным ($r = - 0,936$; $p = 0,0000$), общим витамином В12 ($r = - 0,8407$; $p = 0,0000$). ГПО ($r = - 0,787$; $p = 0,0000$), СОД ($r = - 0,808$; $p = 0,0000$).

Таблица 4 - Сравнительный анализ уровней витамина В12, СОД и ГПО между пациентами с НГЦ и с ГГЦ

Показатель	Пациенты с ГГЦ (n = 31) Ме; IQR	Пациенты с НГЦ (n = 33) Ме; IQR	p
Общий вит В12, пмоль/л	269,4; 221,4	413,4; 105,4	0,0007
Активный вит В12, пмоль/л	67,0; 32,0	84,4; 55,0	0,0006
СОД, Ед/мл	160,0; 25,0	201,2; 39,1	0,00000
ГПО, Ед/л	4456,0; 514,0	5637,0; 1470,0	0,000002

Оценка показателей эндотелиальной функции выявила, что наблюдается значимое увеличение СРПВ и снижение ЭФ у пациентов с ГГЦ (ЭФ составила 5,4; 33% и СРПВ 8,9; 4,7 м/с) по сравнению с пациентами с НГЦ (ЭФ составила 12; 21,3% и СРПВ 7,5; 1,23 м/с) ($p < 0,05$). У пациентов с ГГЦ наблюдалась значимая отрицательная корреляция между показателями уровня ГЦ и ЭФ ($r = - 0,913$; $p = 0,00000$) и положительная корреляция между показателями уровня ГЦ и СРПВ ($r = 0,936$; $p = 0,00000$)

В ходе исследования было установлено, что у пациентов с ГГЦ показатели по шкалам TSS и NIS-LL были значимо выше, а показатели ЭНМГ икроножного нерва (n. suralis) значимо хуже, чем у пациентов с НГЦ, что продемонстрировано в Таблице №5.

Таблица 5 - Степень проявления ДН у пациентов с ГГЦ и с НГЦ

Показатель	Пациенты с ГГЦ (n = 31) Ме; IQR	Пациенты с НГЦ (n=33) Ме; IQR	p
TSS, баллы	13,32; 2,4	10,3; 4,65	0,0002
NIS-LL, баллы	20,0; 7,0	16,0; 3,0	0,00005
A. S-ответа n. suralis, мкВ	0,023; 1,6	3,4; 4,3	0,00005
СРВ n. suralis, м/с	12,0; 39,8	39,8; 25,0	0,009

Кроме этого, у пациентов с ГГЦ корреляционный анализ выявил значимую положительную взаимосвязь между уровнем ГЦ и показателями по шкале TSS (r

= 0,7367; $p = 0,0000$), а также по шкале NIS-LL ($r = 0,901$; $p = 0,0000$). Уровень ГЦ отрицательно коррелировал с показателями СРВ ($r = - 0,796$; $p = 0,00000$) и амплитудой сенсорного ответа ($r = - 0,660$; $p = 0,00005$) икроножного нерва у пациентов с ГГЦ.

Важно подчеркнуть, что процентное соотношение количества лиц, имеющих дефицит витамина В12, а также ГГЦ и снижение уровня СОД, между двумя группами не отличалось. Таким образом, пациенты в обеих группах были сопоставимы по вышеперечисленным показателям.

Сравнительная оценка функционального состояния эндотелия и микроциркуляторного русла на старте исследования между обеими группами, приведенная в Таблице №6, не выявила значимых отличий.

Таблица 6 - Показатели капилляроскопии и вазографии в обеих группах

Показатель	Группа №1 (n = 33) Me; IQR	Группа №2 (n = 31) Me; IQR	p
Артериальный отдел, мкм	8,4; 3,4	8,4; 3,4	0,9
Переходный отдел, мкм	10,8; 7,7	11,9; 7,7	0,8
Венозный отдел, мкм	9,2; 2,6	9,8; 6,0	0,9
СКК, мкм/сек	638,0; 540,0	638,0; 517,0	0,9
Периваскулярная зона, мкм	104,0; 32,5	95,5; 36,4	0,5
Коэффициент ремоделирования	1,3; 0,24	1,33; 0,24	0,9
Плотность капиллярной сети, баллы	2,0; 0,0	2,0; 0,0	0,9
Степень извитости капилляров, баллы	2,0; 0,0	2,0; 0,0	0,8
Полиморфизм капилляров, баллы	2,0; 1,0	2,0; 1,0	0,3
ЭФ, %	5,6; 29,2	2,6; 16,6	0,9
СРПВ, м/с	7,9; 3,9	7,9; 2,0	0,5

Анализ данных вазографии и капилляроскопии показал, что у 88% пациентов наблюдается нарушение ЭФ, у 75% пациентов наблюдается увеличение СКК, у 92% – увеличение степени полиморфизма капилляров больше 1 балла и у 70% – увеличение степени извитости капилляров больше 1 балла. Процентное соотношение количества лиц, имеющих данные нарушения, между двумя группами не отличалось.

Клинические проявления ДН и функциональное состояние периферической нервной системы на старте исследования. Сравнительный анализ оценки по шкалам TSS и NIS-LL (рис. 2), а также по показателям ЭНМГ между двумя группами по критерию Манна-Уитни не выявил значимого отличия.

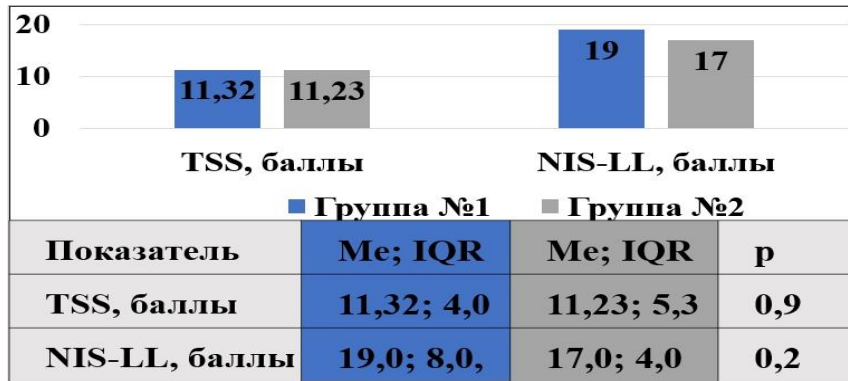


Рисунок 2. Степень выраженности ДН в обеих группах

Из анализа данных ЭНМГ обеих групп следует, что у пациентов группы №1 и группы №2 исходно имелись признаки умеренно выраженного поражения двигательных и чувствительных волокон периферических нервов, которые статистически достоверно не отличались между обеими группами (Таблица №7).

Таблица 7 - Электрофизиологические показатели на старте исследования

		Группа №1 (n=33) Me; IQR	Группа №2 (n=31) Me; IQR	p
Малоберцовый нерв	А. М-ответа, мВ	1,36; 1,5	1,7; 1,3	0,1
	РЛ, мс	3,0; 2,8	3,0; 2,0	0,6
	СРВ, м/с	42,0; 11,8	43,4; 8,4	0,3
Большеберцовый нерв	А. М-ответа, мВ	1,64; 0,99	1,7; 1,8	0,6
	РЛ, мс	2,64; 1,8	3,5; 2,8	0,08
	СРВ, м/с	46,0; 14,6	43,0; 8,4	0,2
Икроножный нерв	А. S-ответа, мкВ	1,37; 4,4	1,6; 3,8	0,4
	СРВ, м/с	23,0; 42,6	36,1; 45,4	0,09

Таким образом, основную когорту исследования составили пациенты среднего возраста с СД 2 типа, с небольшой продолжительностью заболевания, избыточным весом, показателями гликемии ближе к целевым показателям данной категории пациентов и умеренными проявлениями поражения периферических нервов нижних конечностей.

Корреляционный анализ полученных данных

При сопоставлении уровней антиоксидантных ферментов с анамнестическими, физикальными данными, показателями основного обмена, уровнями витамина В12 и ГЦ было установлено, что уровень СОД отрицательно коррелировал с длительностью СД ($r = - 0,310$; $p = 0,0127$), уровнями НВА1с ($r = - 0,334$; $p = 0,0295$) и ГЦ ($r = - 0,7972$; $p = 0,0000$), а уровень ГПО отрицательно коррелировала с уровнем ГЦ ($r = - 0,6959$; $p = 0,0000$).

Уровень СОД отрицательно коррелировал с показателями неврологических симптомов по шкале TSS ($r = - 0,413$; $p = 0,0013$) и

неврологического дефицита по шкале NIS-LL ($r = - 0,316$; $p = 0,01$), а также положительно – с амплитудой S-ответа икроножного нерва ($r = 0,3097$; $p = 0,0128$); уровень ГПО отрицательно коррелировал с показателями неврологического дефицита по шкале NIS-LL ($r = - 0,411$; $p = 0,0007$) и положительно – с амплитудой S-ответа икроножного нерва ($r = 0,3563$; $p = 0,0039$).

При сопоставлении уровней ГЦ и витамина В12 с показателями функционального состояния периферической нервной системы значимая корреляция выявлена:

- ✓ между показателями неврологических симптомов по шкале TSS и уровнями активного ($r = - 0,370$; $p = 0,0026$) и общего витамина В12 ($r = - 0,365$; $p = 0,003$), а также ГЦ ($r = 0,414$; $p = 0,006$);
- ✓ между показателями неврологического дефицита по шкале NIS-LL и уровнями активного ($r = - 0,338$; $p = 0,006$) и общего витамина В12 ($r = - 0,4498$; $p = 0,0002$), а также ГЦ ($r = 0,428$; $p = 0,0004$);
- ✓ между показателями РЛ большеберцового нерва и уровнями общего витамина В12 ($r = - 0,420$; $p = 0,01$), а также ГЦ ($r = 0,414$; $p = 0,02$);
- ✓ между показателями СРВ большеберцового нерва и уровнями активного витамина В12 ($r = 0,307$; $p = 0,02$), а также ГЦ ($r = - 0,305$; $p = 0,03$);
- ✓ между показателями амплитуды S-ответа икроножного нерва и уровнем ГЦ ($r = - 0,467$; $p = 0,001$);
- ✓ между показателями СРВ икроножного нерва и уровнем ГЦ ($r = - 0,360$; $p = 0,03$).

Кроме этого, у пациентов с дефицитом витамина В12 уровень общего витамина В12 отрицательно коррелировал со значениями по шкалам TSS ($r = - 0,391$; $p = 0,012$) и NIS-LL ($r = - 0,419$; $p = 0,007$), а уровень активного витамина В12 – TSS ($r = - 0,408$; $p = 0,009$).

Показатели ЭФ с амплитудой S-ответа икроножного нерва коррелировали положительно ($r = 0,321$; $p = 0,002$), а СРПВ – отрицательно ($r = - 0,300$; $p = 0,05$).

Динамика исследуемых показателей за 24 недели наблюдения

В обеих группах коррекция схем сахароснижающей терапии и регулярный прием статинов в терапевтических дозах способствовали с одинаковой эффективностью нормализации углеводного обмена и поддержанию липидного метаболизма в пределах целевого диапазона (Таблица №8).

Таблица 8 - Сравнение показателей углеводного и липидного обмена между двумя группами в конце исследования

Показатель	Группа №1 ($n=33$) Me; IQR	Группа №2 ($n=31$) Me; IQR	p
НВА1с, %	7,1; 1,0	7,5; 0,9	0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25; 0,62	1,2; 0,3	0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,45; 1,19	2,3; 1,0	0,5

После 1-го курса терапии повышение концентрации СОД в крови у пациентов группы №1 было на 8%* выше, а в группе №2 на 1% выше от исходных значений. Повышение уровня ГПО от исходных значений у группы №1 было на 40% выше, а у группы №2 на 9% выше. В отличие от уровня СОД, увеличение уровня ГПО в обеих группах по сравнению с исходными показателями было статически значимым.

После 1-го курса терапии в группе №1 наблюдалось значимое снижение уровня ГЦ (на 45% ниже от исходного уровня) и увеличение уровня витамина В12 (в 10 раз выше от исходного уровня), а в группе №2 на этот период времени изменение уровней данных показателей не наблюдалось. Сравнение показателей антиоксидантных ферментов, ГЦ и витамина В12 между двумя группами после окончания 1-го курса терапии выявило, что повышение уровней ГПО, СОД, активного и общего витамина В12, а также снижение уровня ГЦ в группе №1 по сравнению с группой №2 были значимыми. Анализ данных приведен в Таблице №9.

Таблица 9 - Сравнение показателей СОД, ГПО, витамина В12 и ГЦ между двумя группами после окончания 1-го курса терапии

Показатель	Группа №1 Me; IQR	Группа №2 Me; IQR	p
СОД, Ед/мл	191,0; 40,2	189; 32,2	0,04
ГПО, Ед/л	6917,0; 3032,0	5027,0; 1880,0	0,000078
Активный вит В12, пмоль/л	678,0; 778,8	69,0; 55,0	0,000000
Общий вит В12, пмоль/л	2738,8; 3106,7	346,3; 150,8	0,000000
ГЦ, мкмоль/л	9,4; 3,1	15,0; 9,8	0,00000

Сравнение показателей вазографии между двумя группами после окончания 1-го курса терапии выявило значимое улучшение уровней ЭФ и СРПВ в группе №1 по сравнению с группой №2 (рис. 3).

Сравнение показателей капилляроскопии выявило, что 10-дневный курс терапии ДН в обеих группах с одинаковой эффективностью привел к уменьшению степени полиморфизма капиллярной сети (на 26% в группе №1 и на 28% в группе №2 ниже от исходного уровня), увеличению размеров артериального (на 3% в группе №1 и на 2% в группе №2 выше от исходного уровня) и венозного отдела капилляров (на 9% выше в обеих группах от исходного уровня).



Рисунок 3. Сравнение показателей ВГ между двумя группами после окончания 1-го курса терапии

В конце исследования в группе №1 наблюдалось уменьшение показателей неврологических жалоб по оценке шкалы TSS на 79 %, в группе №2 на 32% ниже от исходных значений. В конце исследования в группе №1 наблюдалось уменьшение показателей неврологического дефицита по оценке шкалы NIS-LL на 66 %, а в группе №2 на 33% ниже от исходных значений.

Сравнительный анализ показателей шкал TSS и NIS-LL, приведенный в Таблице №10, выявил значимое уменьшение выраженности ДН в конце исследования у пациентов группы №1 по сравнению с группой №2.

Таблица 10 - Сравнение показателей шкалы TSS и NIS-LL между двумя группами в конце исследования

Показатель	Группа №1 (n=33) Me; IQR	Группа №2 (n=31) Me; IQR	p
TSS, баллы	2,33; 2,66	7,33; 2,34	0,000000
NIS-LL, баллы	6,0; 3,0	12,0; 5,0	0,000000

Сравнительный анализ ЭНМГ данных между двумя группами в конце исследования выявил, что улучшение нейрофизиологических показателей в группе №1 было значимым по сравнению с группой №2. Сравнительный анализ приведен в Таблице №11.

Таблица 11 - Сравнение показателей ЭНМГ между двумя группами в конце исследования

Показатель		Группа №1 Me; IQR	Группа №2 Me; IQR	p
Малоберцовый нерв	А. М-ответа, мВ	4,64; 2,24	2,2; 2,4	0,000057
	РЛ, мс	2,14; 1,1	3,4; 1,9	0,004
	СРВ, м/с	57,0; 18,0	44,0; 10,0	0,000000
Большеберцовый нерв	А. М-ответа, мВ	5,6; 5,5	3,1; 3,7	0,005
	РЛ, мс	1,7; 0,83	3,6; 2,8	0,000001
	СРВ, м/с	54,6; 9,9	44,9; 11,1	0,000069
Икроножный нерв	А. S-ответа, мкВ	6,7; 4,3	2,3; 4,3	0,000034
	СРВ, м/с	56,0; 20,0	39,0; 16,0	0,0002

Следовательно, комплексная терапия диабетической полинейропатии, по сравнению с терапией только АЛК, значительно уменьшает проявление ДН и нормализует функцию периферических нервов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования были получены доказательства отрицательного влияния эндотелиальной дисфункции, сниженного уровня антиоксидантных ферментов, дефицита (в том числе метаболического) витамина В12, гипергомоцистеинемии на функцию периферических нервов.

На фоне комплексной медикаментозной терапии наблюдалось статистически достоверное уменьшение клинических проявлений ДН и улучшение показателей функционального состояния периферической нервной системы у пациентов с СД 2 типа. Преимуществом комплексной медикаментозной терапии ДН с применением витаминно-метаболического комплексного препарата в сочетании с альфа-липоевой кислотой, по сравнению с терапией только альфа-липоевой кислотой, является снижение уровня ГЦ, увеличение уровня общего и активного витамина В12, улучшение показателей вазографии.

Таким образом, на основании сопоставления результатов, полученных при применении витаминно-метаболического комплексного препарата в сочетании с альфа-липоевой кислотой с результатами, полученными при применении только альфа-липоевой кислоты, нами был разработан алгоритм терапии ДН для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих субклинические и клинические проявления данного осложнения (рис. 4).

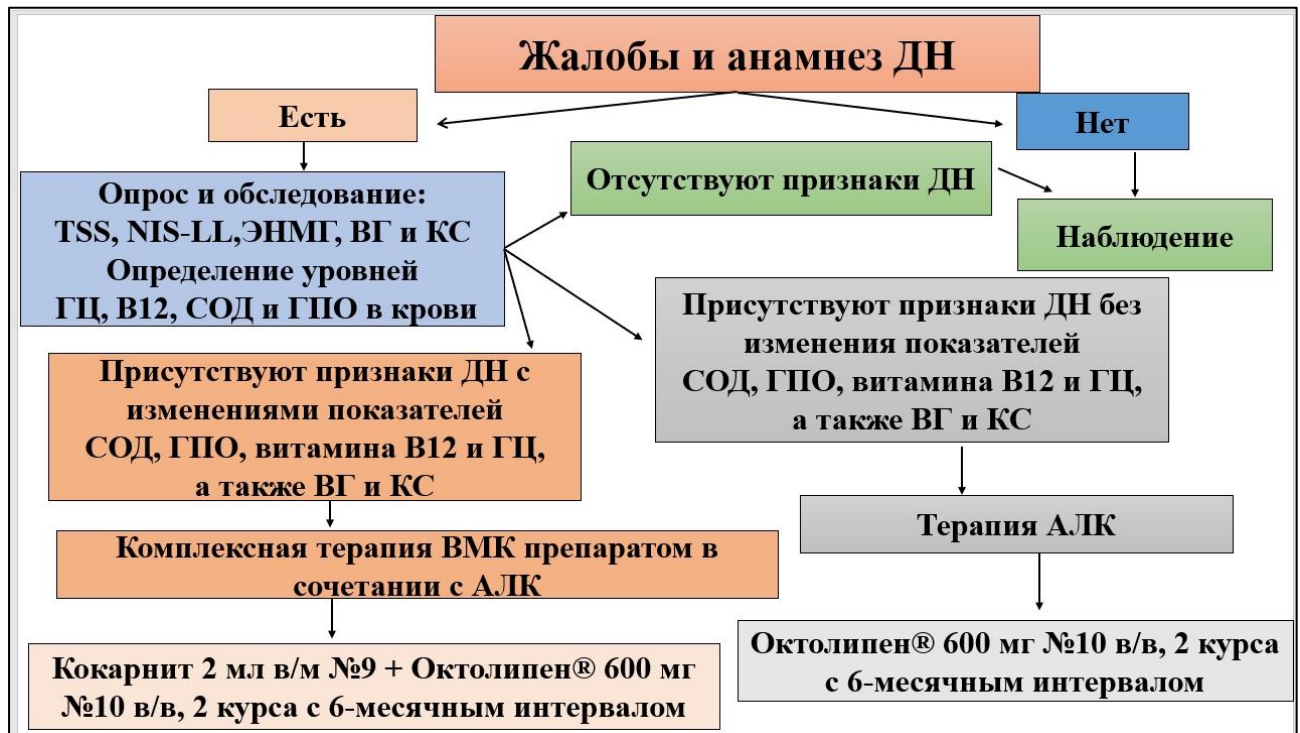


Рисунок 4. Алгоритм терапии ДН у пациентов с СД 2 типа

Алгоритм терапии ДН на основании полученных данных заключается в следующем:

✓ для пациентов с СД 2 типа, которые имеют проявление ДН и снижение уровней антиоксидантных ферментов, витамина В12, а также повышение уровня ГЦ и эндотелиальную дисфункцию, методом выбора лечения ДН является комплексная терапия ВМК препаратом (Кокарнит 2 мл лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения) 1 раз в сутки внутримышечно в дозе 2 мл на протяжении 9 дней в сочетании с препаратом АЛК (Октолипен® 300 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий) 1 раз в сутки внутривенно в дозе 600 мг на протяжении 10 дней (10 инфузий), 2 курса с 6-месячным интервалом;

✓ для пациентов с СД 2 типа с ДН, которые не имеют снижения уровня антиоксидантных ферментов, витамина В12, эндотелиальной дисфункции и повышения уровня ГЦ, методом выбора лечения ДН является препарат АЛК (Октолипен® 300 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий) 1 раз в сутки внутривенно в дозе 600 мг на протяжении 10 дней (10 инфузий), 2 курса с 6-месячным интервалом.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная терапия с применением витаминно-метаболического комплексного препарата в сочетании с альфа-липоевой кислотой статистически достоверно уменьшает клиническое проявление диабетической полинейропатии (уменьшение баллов по шкалам TSS на 79% и NIS-LL на 66% ниже исходных значений) и статистически достоверно улучшает функцию периферических нервов (улучшение всех электрофизиологических показателей исследуемых нервов) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

2. Установлено, что у 88% пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих диабетическую полинейропатию, наблюдается нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, также у 75% пациентов наблюдается увеличение скорости капиллярного кровотока, у 92% – увеличение степени полиморфизма капилляров и у 70% – увеличение степени извитости капилляров, что подтверждает значение эндотелиальной дисфункций и нарушения микроциркуляции при формировании патологии периферических нервов.

3. Установлено, что 63% пациентов с диабетической полинейропатией имеют дефицит витамина В12. У данной группы пациентов выявлена статистически достоверная умеренная корреляция между уровнем общего витамина В12 и показателями по шкале TSS ($r = -0,391$; $p = 0,012$), а также по шкале NIS-LL ($r = -0,419$; $p = 0,007$), что подтверждает роль дефицита витамина В12, как дополнительного фактора риска в процессе формирования патологии периферических нервов.

4. Установлено снижение уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (ниже референсных значений) у 25% пациентов с диабетической полинейропатией. Между уровнем супероксиддисмутазы и показателями неврологической симптоматики по шкале TSS выявлена

статистически достоверная умеренная корреляция ($r = -0,536$; $p = 0,0003$), что подтверждает значение снижения уровня супероксиддисмутазы в процессе формирования патологии периферических нервов.

5. Установлено, у 48% пациентов с диабетической полинейропатией наблюдается гипергомоцистеинемия. У пациентов с гипергомоцистеинемией выявлена статистически достоверная сильная корреляция между уровнем гомоцистеина и показателями неврологической симптоматики по шкале TSS ($r = 0,7367$; $p = 0,0000$), показателями невропатических нарушений нижних конечностей по шкале NIS-LL ($r = 0,901$; $p = 0,0000$), показателями скорости распространения возбуждения ($r = -0,796$; $p = 0,00000$) икроножного нерва, а также выявлена статистически достоверная умеренная корреляция между уровнем гомоцистеина и амплитудой сенсорного ответа ($r = -0,660$; $p = 0,00005$) икроножного нерва, что доказывает роль гипергомоцистеинемии в процессе формирования патологии периферических нервов.

6. Комплексная терапия с применением витаминно-метаболического комплексного препарата в сочетании с альфа-липоевой кислотой статистически достоверно увеличивает уровень витамина B12 ($p < 0,05$), уровень глутатионпероксидазы ($p < 0,05$) и снижает уровень гомоцистеина ($p < 0,05$), что дает возможность рекомендовать комплексную терапию пациентам с диабетической полинейропатией, имеющих дефицит витамина B12, снижение уровней антиоксидантных ферментов и гипергомоцистеинемиию.

7. Комплексная терапия с применением витаминно-метаболического комплексного препарата в сочетании с альфа-липоевой кислотой статистически достоверно улучшает функции эндотелия ($p < 0,05$), состояние капиллярной сети ($p < 0,05$), что дает возможность рекомендовать комплексную терапию пациентам с диабетической полинейропатией, имеющих эндотелиальную дисфункцию и нарушение микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для пациентов с СД 2 типа с ДН, у которых наблюдается эндотелиальная дисфункция, дефицит витамина B12, снижение уровня антиоксидантных ферментов и гипергомоцистеинемия, методом выбора терапии ДН является витаминно-метаболический комплексный препарат в сочетании с альфа-липоевой кислотой.

Для пациентов с СД 2 типа с ДН, у которых не наблюдается эндотелиальной дисфункции, дефицита витамина B12, снижения уровня антиоксидантных ферментов и гипергомоцистеинемии, методом выбора терапии ДН является альфа-липоевая кислота.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Косян А. А. Влияние метформина на уровень гомоцистеина в крови и функцию эндотелия сосудов у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / Косян А. А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,191). - 2017. № 3. - С. 104-105. -2/2 с.

2. Косян А. А. Комплексная терапия диабетической полинейропатии: клинический разбор /Косян А. А. // Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,215). - 2018. № 3. - С. 127-128. - 2/2 с.

3. Косян А. А. Роль гомоцистеина в развитии диабетической полинейропатии и эндотелиальной дисфункции. Эндокринология: новости, мнения, обучение / Аметов А. С., Косян А. А. // (ИФ - 0,324). - 2019. Т. 8, № 1. - С. 32-39. - 8/4 с.

4. Косян А. А. Влияние гипергомоцистеинемии на уровень антиоксидантных ферментов в крови и на степень выраженности диабетической невропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / Аметов А. С., Косян А. А., Пашкова Е. Ю. // Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,324). - 2019. Т. 8, № 2. - С. 9-15. - 7/2,3 с.

5. Косян А. А. Преимущество применения комплексной терапии диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2/ Аметов А. С., Косян А. А., Пашкова Е. Ю., Пьяных О. П.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,324). - 2019. Т. 8, № 3. - С. 8-21. - 14/3,5 с.

6. Косян А. А. Влияние гипергомоцистеинемии на степень выраженности диабетической невропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2/ Косян А. А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,324). - 2019. Т. 8, №3. - С. 113-115. - 3/3с.

7. Косян А. А. Комплексная терапия диабетической полинейропатии с учетом нарушения функции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа/ Пьяных О. П., Косян А. А., Гариева М. А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,411). - 2020. Т. 9, № 2. - С. 31-39. - 9/3 с.

8. Косян А. А. Роль и место нарушенного окислительно-восстановительного баланса в развитии диабетической невропатии и антиоксидантные эффекты альфа-липоевой кислоты/ Аметов А. С., Косян А. А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,411). - 2020. Т. 9, № 2. - С. 70-79. - 10/5 с.

9. Косян А. А. Антиоксидантные эффекты альфа-липоевой кислоты и перспектива ее применения в терапии диабетической автономной невропатии/ Косян А. А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,411). - 2020. Т. 9, № 4. - С. 66-73. - 8/8 с.

10. Косян А. А. Комплексная терапия сенсорной формы диабетической невропатии/ Косян А. А., Гариева М. А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ - 0,411). - 2020. Т. 9, № 4.- С. 93-95. -3/1,5 с.

11. Косян А.А. Диагностика и клиническое значение субклинического дефицита витамина В12 у пациентов с диабетической нейропатией/ Аметов А.С., Косян А.А., Пашкова Е.Ю., Гариева М.А.// Трудный пациент (ИФ - 0,485). - 2020. 11 –12(18). - С. 27-31. - 5/1,25 с.

12. Косян А. А. Влияние кокарнита на уровень гомоцистеина и на эндотелиальную функцию при сахарном диабете 2 типа /Косян А. А.// VIII Конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки»: сборник материалов конференции; ФГБОУ

ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО (ИФ - нет). - 2017. Т. I. - С. 240. - 1/1с.

13. Kosyan A. A. The importance of early diagnosis of subclinical vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by diabetic neuropathy / Ametov A. S., Kosyan A. A., Garieva M. A.// International Conference “Process Management and Scientific Developments” Birmingham, United Kingdom. Novotel Birmingham Centre, November 14, (ИФ - нет). - 2019. - P. 122-123. - 2/0,67с.

14. Аметов А.С., Косян А.А. Причины возникновения, методы ранней диагностики и коррекции дефицита витамина В12 у больных сахарным диабетом 2 типа/ Аметов А.С., Косян А.А.// Эндокринология: новости, мнения, обучение (ИФ – 0.411). -2021. Т. 10, № 4. - С. 44–51. - 8/4 с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛК	– альфа-липоевая кислота
а. М-ответа	– амплитуда моторного ответа
а. S-ответа	– амплитуда сенсорного ответа
ВМК	– витаминно-метаболический комплекс
ГПО	– глутатионпероксидаза
ГЦ	– гомоцистеин
ДН	– диабетическая нейропатия
РЛ	– резидуальная латентность
СД	– сахарный диабет
ССК	– скорость капиллярного кровотока
СОД	– супероксиддисмутаза
СРВ	– скорость распространения возбуждения
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеиды низкой плотности
ЭНМГ	– электронейромиография
ЭФ	– эндотелийзависимая вазодилатация
НbA1c	– гликированный гемоглобин
IDF	– International Diabetes Federation
NIS-LL	– Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs
TSS	– Total symptom score