

На правах рукописи

Стефаненко Артем Вадимович

**Особенности течения и лечебная тактика у больных
с диабетическими микроангиопатиями**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк-2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Багрий Андрей Эдуардович.

Официальные оппоненты:

Занозина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики, профессор кафедры;

Ярцева Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии и профпатологии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 27 февраля 2026 г. в 12.30 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: ds21.2.400.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и с авторефератом на сайте <http://dnmu.ru/>

Автореферат разослан _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.01
канд. мед. наук, доцент

Ракитская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диабетические микрососудистые осложнения (включая нефропатию, ретинопатию, нейропатию) представляют собой важнейшие хронические осложнения сахарного диабета (СД) всех типов; они имеют высокую распространенность, часто представлены в различных комбинациях, характеризуются рядом общих особенностей патофизиологии, прогрессирующим характером течения, оказывают глубокое негативное воздействие на прогноз и рассматриваются как самостоятельная серьезная медико-социальная проблема (Nellaiappan K. Et al., 2020; Дедов и соавт., 2020). Среди всех случаев диабета до 90-95% приходится на долю СД 2 типа, что делает его доминирующим и в эпидемиологической структуре диабетических осложнений (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022). Ситуация с СД 2 типа обозначается в мире как глобальная неинфекционная пандемия (Heald H. et al., 2020; Sun H. et al., 2022). По данным Международной Федерации Диабета (<https://idf.org>), распространенность СД в мире составляет около 9,3%, еще около 7,5% населения имеют так называемые «дисгликемии». По оценкам специалистов Американской Ассоциации Диабета, СД представлен у 14% населения США (из них примерно у 1/3 он не диагностирован), еще у 34% присутствует предиабет (Дедов И.И. и соавт., 2020; American Diabetes Association, 2023; Tomic D. et al., 2022). Эти эксперты оценивают ожидаемый риск развития СД 2 типа в течение жизни для мужчин величиной 32,8%, для женщин – 38,5% (Дедов И.И. и соавт., 2023). Данные по Российской Федерации свидетельствуют о наличии примерно 4,5 миллионов больных с диабетом (около 3,1% населения); при этом указывается, что примерно у такого же, если не у более высокого, количества больных СД еще не диагностирован, что существенно снижает возможности оказания качественной лечебной помощи населению (Дедов И.И. и соавт., 2023; Шестакова М.В. и соавт., 2019).

Естественное течение СД 2 типа ассоциировано с возможностью развития различных острых (эпизоды гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярного гипергликемического состояния), а также хронических (макро- и микрососудистых) осложнений диабета (Дедов И.И. и соавт., 2023; Шестакова М.В. и соавт., 2019). Хронические осложнения диабета являются весомым фактором инвалидизации и смертности при СД 2 типа (American Diabetes Association, 2023; Tomic D. et al., 2022). Известно, что наличие СД 2 типа в сравнении с отсутствием диабета увеличивает риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта примерно в 2-4 раза, а ампутаций нижних конечностей – в 20 раз (Nellaiappan K. Et al., 2020). Диабет в западных странах рассматривается как ведущая причина развития слепоты, он также является причиной до 40% случаев развития терминальной почечной недостаточности (Zeyfang A., et al., 2022). Среди больных с СД 2 типа также высока доля лиц с диабетическими нейропатиями (включая диабетическую периферическую нейропатию – ДПН), которые считаются наиболее распространенными среди

микрососудистых осложнений диабета (Horton W.B., et al., 2021). Полагают, что в основе формирования и прогрессирования различных хронических осложнений при СД 2 типа лежит комплекс ассоциированных с диабетом биологических нарушений, включая как метаболические (гипергликемия, инсулинорезистентность, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, гиперлипидемия, гиперурикемия), так и иные (артериальная гипертензия – АГ, эндотелиальная дисфункция, хроническое субклиническое воспаление, активация прокоагуляционных и рост-стимулирующих каскадных систем и др.). Располагаясь на стыке ряда медицинских специальностей (терапия, эндокринология, нефрология, офтальмология, неврология, кардиология, хирургия, ангиология), проблема микрососудистых осложнений при СД 2 типа для достижения необходимого качества ведения больного требует тесного взаимодействия врачей соответствующего профиля («командный подход»), а также применения современных и инновационных диагностических и лечебных методов (Ruze R., et al., 2023). Лечение больных с микрососудистыми осложнениями диабета представляет весьма актуальную и сложную задачу. Полиморфизм этапов их развития (от ранних субклинических до развернутых манифестных), вариантов клинической картины, сочетаний между собой и с макрососудистыми осложнениями требует использования дифференцированного подхода к выбору лечебной тактики (Игнатенко Г.А. и соавт., 2022; Selby A. et al., 2020; Zavaleta J.G.G. et al., 2021).

Степень разработанности темы. Изучению проблемы диабетических микроангиопатий при СД 2 типа за последнее десятилетие было посвящено довольно много работ, которые позволили получить немало важной информации (Zhang L., et al., 2023; Tu C., et al., 2022). Например, если раньше отмечалось, что для развития диабетических микроангиопатий требуется обычно довольно значительная продолжительность течения диабета (5-7, иногда 10 и более лет), то в настоящее время эта точка зрения подвергается сомнению. Так, в крупных эпидемиологических анализах присутствуют данные о том, что уже на момент диагностики СД 2 типа тот или иной вариант диабетических микроангиопатий выявляется примерно у 30% больных (это связывают как с улучшением диагностических подходов, так и с тем, что точное установление момента начала СД 2 типа обычно невозможно, и его диагностика как правило происходит с существенным опозданием). Значительный объем данных получен по вопросам патофизиологии, методам диагностики и лечения больных с различными вариантами диабетических микроангиопатий (Li Y., et al., 2023; Jin Q., et al., 2024). В то же время, несмотря на многочисленные проведенные исследования, целый ряд аспектов проблемы микрососудистых осложнений при СД 2 типа требует продолжения исследований (Wang D., et al., 2023). К таким недостаточно изученным вопросам можно отнести особенности сочетаний различных вариантов микрососудистых осложнений диабета между собой, их связи с демографическими параметрами больных, характером течения диабета,

наличием макрососудистых его осложнений и их вариантами, взаимосвязи с уровнями различных биомаркеров, а также некоторые подходы к диагностике (включая возможности использования ультразвукового исследования – УЗИ периферических нервов) и лечению (такие как применение глифлозинов у лиц с начальными субклиническими вариантами диабетической нефропатии, эффекты этих препаратов на течение иных макрососудистых осложнений, возможности метода перинеурального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем в качестве компонента комбинированной лечебной тактики при ДПН) (Kobayashi M., et al., 2020; Malik R.A., et al., 2020; Stino A.M., et al., 2020).

С учетом этого, продолжение изучения проблемы макрососудистых осложнений при СД 2 типа имеет высокую актуальность, поскольку будет способствовать повышению качества прогнозирования и лечения таких пациентов.

Цель исследования: улучшить подходы к прогнозированию и лечению макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

Задачи исследования

1. У больных с продолжительностью течения СД 2 типа не менее 7 лет оценить особенности макрососудистых осложнений, включая диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию и ДПН, варианты их сочетаний между собой, установить взаимосвязи с демографическими показателями, давностью диабета, метаболическими индексами, макрососудистыми осложнениями, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования.

2. Исследовать при СД 2 типа уровни провоспалительных цитокинов, включая высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и цистатин С, установить особенности их уровней в зависимости от наличия и этапа развития диабетических макрососудистых осложнений.

3. Изучить у больных с СД 2 типа сонографические особенности малоберцового нерва (МБН), в т.ч. площадь его поперечного сечения (ППС), характер эхогенности и фасцикуляции, сопоставить их с наличием ДПН и ее симптоматикой, а также с данными электронейромиографического исследования; установить возможности использования УЗИ МБН в диагностике и прогнозировании течения ДПН.

4. Оценить по данным проспективного наблюдения характер течения диабетических нефропатии, ретинопатии и ДПН, с учетом этого и на основе проведенных клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлений установить факторы риска развития и прогрессирования диабетических макрососудистых осложнений при СД 2 типа.

5. В рандомизированном проспективном исследовании у лиц с наличием и отсутствием клинико-лабораторных проявлений диабетической нефропатии оценить влияние дапаглифлозина на метаболические параметры,

уровни альбуминурии, состояние функции почек и уровни артериального давления, а также на течение других микрососудистых осложнений диабета.

6. При проспективном наблюдении оценить переносимость и эффективность различных вариантов лечения ДПН, включая «патогенетически-ориентированную фармакотерапию» (α -липоевая кислота и бенфотиамин), другие неинвазивные подходы (ипидакрин, препараты, улучшающие микроциркуляцию, габапентиноиды, физиотерапевтические подходы и т.д.), а также периневральное введение метилпреднизолона под ультразвуковым контролем.

7. На основании полученных данных разработать и обосновать критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа.

Научная новизна исследования. В исследовании установлено, что подавляющее большинство больных с СД 2 типа при его продолжительности не менее 7 лет имеет по крайней мере один из вариантов микрососудистых осложнений диабета, которые во многих случаях представлены развернутой клинической картиной нефропатии, ретинопатии и ДПН, а в части наблюдений находятся на доклиническом этапе; с высокой частотой эти микрососудистые осложнения диабета сочетаются между собой и с макрососудистыми осложнениями. Определено наличие связи микрососудистых осложнений диабета с возрастом больных, давностью диабета и его компенсацией, метаболическими индексами, уровнями изученных биомаркеров, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования. Впервые установлена зависимость сонографических особенностей МБН от характера течения СД 2 типа, параметров гликемии, инсулинорезистентности, липидемии, урикемии, концентраций провоспалительных цитокинов, наличия ДПН и ее симптоматики. Установлено, что в течение периода наблюдения продолжительностью около 1 года у 15-17% больных с СД 2 типа имело место развитие или прогрессирование диабетических микрососудистых осложнений. На основании проведенных сопоставлений и данных динамического наблюдения впервые выявлены факторы риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений при СД 2 типа. Установлена возможность использования УЗИ МБН в качестве одного из методов диагностики и прогнозирования течения ДПН. Отмечена связь благоприятного влияния дапаглифлозина на альбуминурию и СКФ с исходной стадией хронической болезни почек (ХБП) и уровнями цистатина С. Впервые установлено наличие ренопротекторного потенциала дапаглифлозина у лиц, исходно не имевших клиничко-лабораторной симптоматики диабетической нефропатии. Показаны благоприятные эффекты различных применявшихся лечебных подходов на клиничко-инструментальные проявления ДПН, включая как манифестные, так и бессимптомные варианты. В проспективном наблюдении продемонстрированы удовлетворительная переносимость, уменьшение клинических проявлений ДПН и улучшение сонографических характеристик МБН у лиц, имевших

симптоматику компрессии этого нерва, на фоне перинеурального введения метилпреднизолона под ультразвуковым контролем. Впервые установлены критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в диссертационной работе результаты, позволившие установить наличие тесных взаимосвязей микрососудистых осложнений СД 2 типа между собой, с его макрососудистыми осложнениями, а также с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, дали возможность дополнить имеющиеся взгляды на формирование микрососудистых диабетических осложнений, а также установить факторы риска развития / прогрессирования различных вариантов микрососудистых осложнений у этой категории больных. Проведенное проспективное исследование применения различных вариантов лечебных программ позволило разработать и обосновать критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа.

Методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, биохимические и иммуноферментные исследования, изучение параметров гликемии, липидемии, азотемии, урикемии, биомаркеров определение альбумин-креатининового соотношения мочи); инструментальные (оценка вибрационной и тактильной чувствительностей, офтальмоскопия, УЗИ нервов, эхокардиография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий); статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленные достоверные связи микрососудистых осложнений при СД 2 типа между собой, с макрососудистыми осложнениями, а также с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, свидетельствуют о многофакторности патогенеза микрососудистых осложнений ДПН и о важности в их развитии всего комплекса ассоциированных с диабетом повреждающих механизмов, включая метаболические, гемодинамические, провоспалительные, протромботические.

2. Развитию / прогрессированию диабетических микрососудистых осложнений при СД 2 типа способствуют пожилой возраст, значительная давность и неудовлетворительная компенсация диабета, наличие АГ, курения и гиперурикемии; у лиц с диабетической нефропатией кроме того – выраженное снижение функции почек, умеренная или большая протеинурия и повышенные уровни цистатина С; при диабетической ретинопатии – значительная инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, повышенные уровни VEGF и исходное наличие ретинопатии умеренной и более тяжелых стадий; для ДПН – повышенные уровни провоспалительных биомаркеров, увеличение ППС МБН, а также исходное наличие нейропатической боли и симптомов компрессии МБН.

3. Ренопротекторные эффекты, демонстрируемые при включении дапаглифлозина в состав лечебной программы, распространяются как на больных с развернутой картиной диабетической нефропатии, так и на лиц, исходно не имевших клинико-лабораторной симптоматики нефропатии. Выраженность благоприятного эффекта дапаглифлозина при диабетической нефропатии увеличивается по мере возрастания степени поражения почек.

4. У лиц с ДПН применение «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» (α -липоевая кислота, бенфотиамин), а также других неинвазивных подходов (ипидакрин, средства, улучшающие кровоснабжение нервов, габапентиноиды, капсаицин) удовлетворительно переносится и благоприятно воздействует на клинико-инструментальные проявления нейропатии. Использование в комплексе лечебных мероприятий у лиц с симптоматикой компрессии МБН периневрального введения метилпреднизолона под УЗИ контролем достаточно безопасно, и ассоциировано с существенным и устойчивым уменьшением клинических проявлений, а также с улучшением ультразвуковых характеристик нерва.

5. Более высокую эффективность органопротекторной терапии у больных с СД 2 типа с диабетической нефропатией и ДПН можно ожидать при исходном отсутствии выраженной гипергликемии и значительной инсулинорезистентности, отсутствии отчетливой гиперурикемии, курения и АГ 2-3 степени, а также при применении метформина в составе лечебной тактики. Оправдано прогнозировать более высокую ренопротекторную эффективность лечения у лиц с отсутствием выраженного снижения функции почек и значительной протеинурии, отсутствием существенного повышения уровней цистатина С и включение дапаглифлозина в комплекс сахароснижающего лечения.

6. При ДПН ожидать более высокой эффективности лечения целесообразно при отсутствии выраженного повышения уровней провоспалительных биомаркеров, использовании «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» в сочетании с консервативным лечением для лиц с клиническими проявлениями ДПН, и при применении в дополнение к этим подходам периневрального введения метилпреднизолона под УЗИ контролем для лиц, имеющих симптоматику компрессии МБН.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме проанализированного материала по изучаемой теме, использовании современных методик, соответствующих поставленным задачам и применении адекватных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных исследований и не вызывает сомнений. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. С учетом вышеизложенного результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на Международных медицинских форумах Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2022, 2024), Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023), X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023) на научно-практической конференции «Инновации в эндокринологии – 2024» (г. Санкт-Петербург, 2024), V (XXX) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии (ИТЭ – 2024)» (г. Москва, 2024).

Апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральном заседании кафедр внутренних болезней № 2, внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 4 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, протокол № 5 от 30 октября 2024 года.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – отделение эндокринологии ГБУЗ ДНР «Центральная городская клиническая больница № 3 г. Донецка», отделение микрохирургии глаза Республиканского центра травматологии, ортопедии и нейрохирургии г. Донецка, отделений неврологии и эндокринологии Центральной клинической больницы с поликлиникой г. Донецка (в настоящее время ГБУЗ ДНР «Городская клиническая больница № 7 г. Донецка»), а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней №1 и внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ. Из них 1 глава «Диабетические поражения стоп» в монографии «Сахарный диабет», 4 статьи, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 5 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 3 разделов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 217 источников, иллюстрирована 23 рисунками и 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проспективное наблюдение проводилось за 122 больными с СД 2 типа длительностью не менее 7 лет. Средняя давность СД 2 типа составила $10,8 \pm 3,3$ года. Среди больных было 64 (52,5%) мужчины и 58 (47,5%) женщин, средний возраст составил $62,3 \pm 9,5$

года. Продолжительность наблюдения за больными – $11,8 \pm 4,2$ месяца. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц.

Диагноз СД 2 типа, его микро- и макрососудистых осложнений устанавливали в соответствии с современными рекомендациями. У всех больных оценивали жалобы и анамнез, выполняли объективное исследование, проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные тесты, применяли анализатор биохимический фотометрический кинетический АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдова. Наряду с оценкой общеклинических анализов мочи также определяли альбумин-креатининовое соотношение (ACR) мочи. Иммуноферментные методы (сэндвич-вариант твифазного анализа, наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия, оборудование Sanofi Pasteur, Франция) использовали для определения уровней инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли – альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и цистатина С. Индексы инсулинорезистентности и глюкозотоксичности подсчитывали по методу НОМА с оценкой значений НОМА-IR и НОМА-V. В динамике проводили осмотры больных смежными специалистами, в т. ч. неврологом с оценкой неврологического статуса и определением по общепринятым методикам состояния болевой, тактильной (10G Diabetic Monofilament Tester, Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., Китай) и вибрационной (камертон по Ридель-Сейферу, частота 64-128 Гц, КаВе, Германия) чувствительности. Степень интенсивности болевых ощущений устанавливали на основании оценки ее выраженности больным с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, с распределением баллов от 0 (отсутствие боли) до 10 (максимальная ее тяжесть)).

Всем больным выполняли электрокардиографические и эхокардиографические исследования, у 94 больных выполняли ультразвуковые исследования брахиоцефальных артерий, у 89 больных оценивали вазореактивность плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (использовали систему «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА и аппараты «Харю SSA-660А», Toshiba, Япония, Canon Aplio 500, Canon, Япония, General Electric LOGIQ V2 с датчиком 8-13 МГц).

Всем больным, а также 40 лицам контрольной группы выполняли в динамике УЗИ МБН на аппаратах SonoScape S30 и GE Healthcare LOGIC V2 с использованием линейных датчиков 10-12 МГц. Оценивали ППС нерва (нормальными значениями считали величины ≤ 12 мм²) и особенности его структуры, включая гипохогенность, гипохогенный ободок и обеднение фасцикуляции нерва. У 28 больных с клиническими проявлениями ДПН выполняли электронейромиографическое исследование с использованием аппаратно-программного комплекса «Нейро-МВП-микро» (Россия).

Всем больным предписывалось соблюдение стандартных рекомендаций по изменениям образа жизни, а также применение адекватных

сахароснижающих и органопротекторных лечебных подходов. Целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) составляли 6,5-7,0%. Разработанный протокол проспективного исследования был утвержден локальным комитетом по биоэтике. Критерии включения в исследование: возраст 40-80 лет, наличие установленного диагноза СД 2 типа с наличием микрососудистых осложнений, применение адекватной сахароснижающей и органопротекторной терапии, отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению используемых органопротекторных средств, наличие информированного согласия. Критерии исключения: СД 1 типа, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром либо инсульт, неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, тяжелые нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, ХСН IV функционального класса, хроническая болезнь почек – ХБП 4-5 стадий, невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств.

После учета перечисленных критериев, в дальнейшее наблюдение вошли 116 больных. При последующем наблюдении из исследования по причине недостаточно высокой приверженности к лечению выбыли 12 больных. Рисунок 1 схематично представляет протокол исследования и распределение по лечебным группам 104 больных, завершивших 6-месячный период наблюдения.

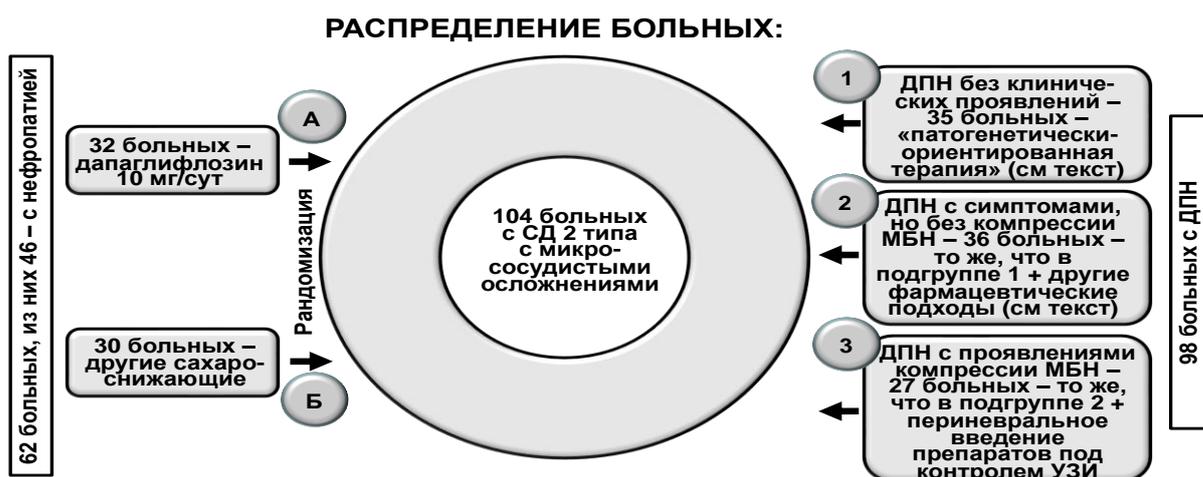
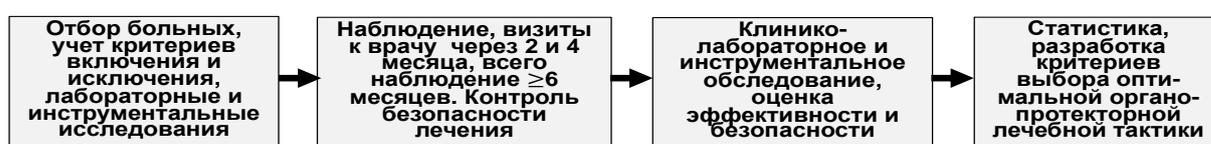


Рисунок 1 – Схема протокола проспективного исследования применения органопротекторной терапии у лиц с диабетическими микрососудистыми осложнениями (обозначения подгрупп представлены в окружностях)

Было предусмотрено проведение двух суб-исследований, носивших перекрестный характер. В первое из этих суб-исследований вошли 62 больных (среди которых у 46 имелась диабетическая нефропатия); после рандомизации (метод конвертов) они были разделены на 2 подгруппы, в том числе в подгруппе А 32 человека в структуре сахароснижающей терапии получали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, а в подгруппе Б 30 больных получали другие варианты сахароснижающего лечения.

Второе суб-исследование не было рандомизированным, оно проводилось у 98 больных с ДПН и варианты лечебных подходов зависели от особенностей нейропатии. Подгруппу 1 здесь составили лица, у которых имелись небольшие или умеренные изменения при УЗИ МБН, без клинических проявлений ДПН (35 человек) – эти больные наряду со стандартными рекомендациями по изменению образа жизни, а также с адекватной сахароснижающими и органопротекторными подходами, получали «патогенетически-ориентированную фармакотерапию», включавшую назначение препаратов α -липоевой кислоты в сочетании с бенфотиамином. Подгруппа 2 охватывала 36 больных с клиническими проявлениями ДПН, которым в дополнение к перечисленным для подгруппы 1 лечебным подходам назначались другие неинвазивные подходы, включая ипидакрин, средства, улучшающие кровоснабжение нервов, габапентиноиды, капсаицин. Подгруппу 3 составили лица с симптоматикой ДПН при наличии клинических проявлений компрессии МБН (27 больных) – им в дополнение к перечисленным выше подходам с целью уменьшения отека и сдавления нерва проводили перинеуральное введение метилпреднизолона под ультразвуковым контролем. У всех 98 больных в этом суб-исследовании для оценки эффективности лечения ДПН в динамике проводили осмотры невропатолога и УЗИ МБН спустя 1 ч и 48-72 ч после манипуляции, и далее не реже 1 раза в 2-3 месяца.

При оценке результатов лечения среди всех, завершивших наблюдение 104 человек выделяли тех, у которых такое лечение оказалось более эффективным и безопасным. Для этого оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде Δ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями). Более высокую эффективность и безопасность лечения констатировали при сочетании у больного следующих условий: (1) наличие к моменту завершения наблюдения благоприятных сдвигов ≥ 4 из 6 перечисленных выше параметров Δ на величину не менее их медианы (т.е. $\geq Me \Delta$); (2) отсутствие ухудшения или улучшение клинических проявлений ДПН (с учетом мнения врача и больного, по визуальной аналоговой шкале); (3) отсутствие клинически значимых побочных эффектов лечения.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007 с использованием параметрических и непараметрических методик, рекомендуемых для статистического анализа исследований в сфере медицины (Петри А., Сабин К., 2021). Непрерывные данные с нормальным распределением представлены как средние \pm стандартное отклонение;

категориальные данные представлены в виде процентов. Сравнение непрерывных данных выполняли с помощью t-теста Стьюдента или непараметрического теста U Манна-Уитни. Для установления факторов риска развития / прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений, а также критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии использовали критерий ϕ – угловое преобразование Фишера, а также критерий хи-квадрат Пирсона. Для всех примененных тестов уровень $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты исследования и их обсуждение. Средние уровни HbA1C в начале наблюдения были $8,13 \pm 1,18$ %. У многих больных были представлены различные факторы сердечно-сосудистого риска, часто имелись хронический психосоциальный стресс и СД 2 типа в семейном анамнезе. Во многих наблюдениях отмечались разнообразные многокомпонентные сочетания нескольких из рассмотренных факторов, что способствовало повышению их общего уровня сосудистого риска. Больные также характеризовались наличием широкого спектра осложнений диабета, которые часто были представлены в различных комбинациях (Рисунок 2). По крайней мере один из вариантов микрососудистых осложнений имел место в 77,9% наблюдениях.

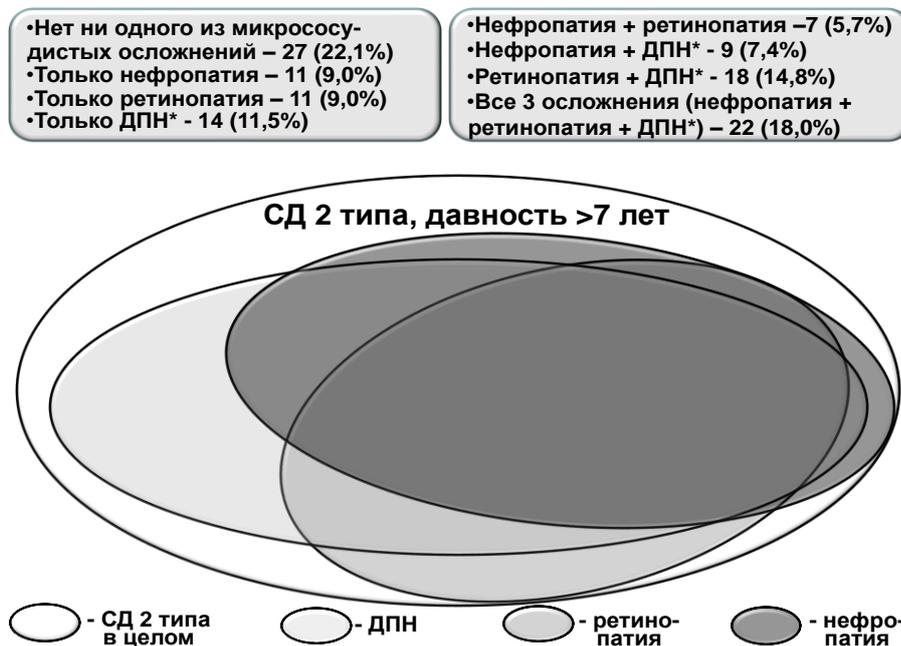


Рисунок 2 – Характеристика распределения разных видов микрососудистых осложнений и их сочетаний у 122 больных с СД 2 типа, абсолютное количество больных (% от их общего количества)

Примечание – * – ДПН с клиническими проявлениями.

Представленные данные касаются лиц, у которых наличие диабетических микроангиопатий было констатировано при использовании рутинных клинико-лабораторных и инструментальных методов. При применении более чувствительных методов диагностики доли лиц с этими осложнениями среди

наблюдавшихся больных оказывались значительно более высокими. Так, УЗИ изменения МБН, свидетельствующие о наличии ДПН, отмечены у 80,3% больных. При определении уровней цистатина С (который рассматривается как маркер нефропатии), его концентрации $>1,0$ мг/л определялись у 78,0% лиц. Эти данные могут свидетельствовать о том, что среди больных с СД 2 типа при его достаточно большой давности микрососудистые осложнения присутствуют у подавляющего большинства больных.

Клинико-лабораторные данные больных с диабетом характеризовались многочисленными отличиями от здоровых лиц, включая более высокие уровни АД, гликемии, инсулинорезистентности, липидемии, урикемии, азотемии, альбуминурии; целый ряд клинико-лабораторных особенностей отмечался у больных с различными микрососудистыми осложнениями диабета (таблица 1).

40,2% обследованных больных с СД 2 типа имели клинико-лабораторные проявления диабетической нефропатии. Стадия ХБП была у 22,4%, II стадия – у 24,5% и III стадия – у 53,1%. С нарастанием выраженности диабетической нефропатии оказались ассоциированы возраст больных, уровни АД, давность диабета, значения гликемии и инсулинорезистентности, урикемии, параметры сердечно-сосудистого ремоделирования. При увеличении стадии ХБП возрастали доли лиц, имевших другие микрососудистые осложнения диабета, включая ретинопатию и ДПН (рисунок 3).

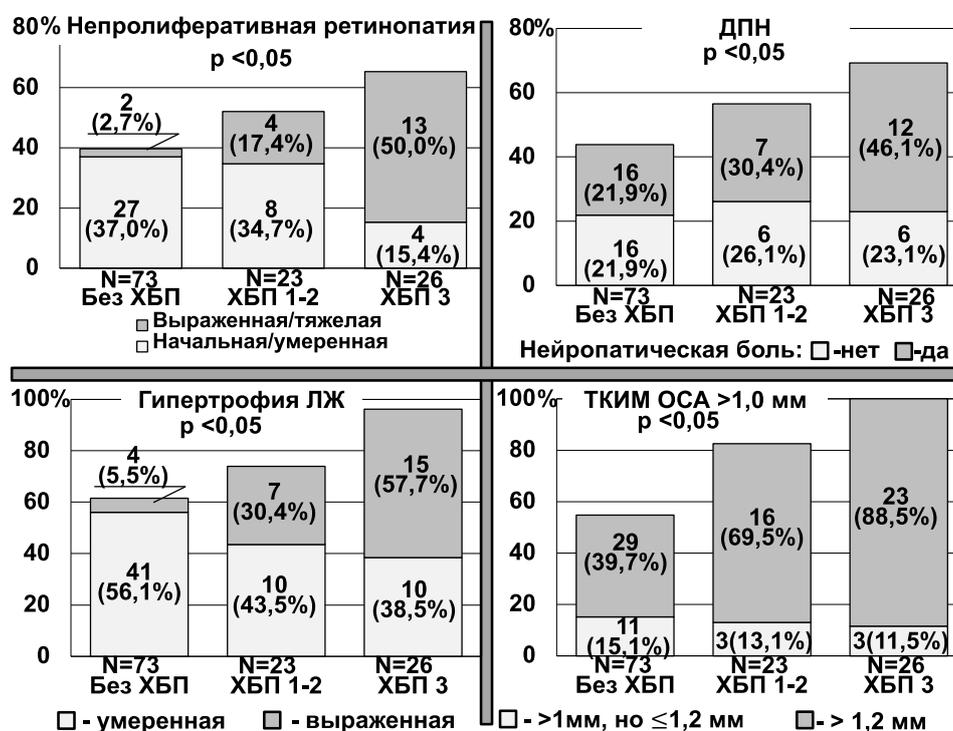


Рисунок 3 – Доли лиц с диабетической ретинопатией (слева сверху), ДПН (справа сверху), гипертрофией ЛЖ (слева внизу) и утолщением КИМ ОСА (справа внизу) в зависимости от наличия и стадии ХБП, абсолютное количество и % от количества больных в группе

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц, М ± стандартное отклонение

Показатели	Больные с СД 2 типа				Здоровые (n = 40)
	ДПН (n = 63)	Ретинопатия (n = 58)	Нефропатия (n = 49)	Всего (n = 122)	
Возраст, лет	67,7 ± 9,3 **	67,2 ± 8,7 **	66,5 ± 8,4 **	62,3 ± 9,5	61,7 ± 7,4
Индекс массы тела, кг/м ²	33,4 ± 2,7	32,8 ± 2,8	32,3 ± 2,7	32,6 ± 2,3 *	28,5 ± 2,9
Давность диабета, лет	12,0 ± 3,2 **	13,1 ± 2,6 **	12,3 ± 2,9 **	10,8 ± 3,3	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	155,9 ± 26,4	158,3 ± 22,7 **	163,8 ± 23,3 **	154,6 ± 25,9 *	135,2 ± 14
Диастолическое АД, мм рт.ст.	93,4 ± 16,5	98,5 ± 15,2 **	98,7 ± 14,8 **	94,4 ± 16,1 *	81,5 ± 10,9
Глюкоза, ммоль/л	9,76 ± 1,64 **	9,85 ± 1,77 **	9,83 ± 1,89 **	9,54 ± 2,31 *	4,96 ± 0,52
НьА1С, %	8,22 ± 0,89 **	8,24 ± 0,92 **	8,25 ± 0,94 **	8,13 ± 1,18 *	6,11 ± 0,34
НОМА-IR	5,13 ± 1,32 **	5,11 ± 1,29 **	5,08 ± 1,36 **	4,93 ± 1,36 *	2,19 ± 0,41
НОМА-B	53,6 ± 15,9 **	57,5 ± 16,8	54,2 ± 17,4	58,4 ± 17,6 *	88,7 ± 19,1
Гемоглобин, г/л	117,4 ± 12,7	116,5 ± 13,6	112,3 ± 11,4 **	119,7 ± 12,5 *	131,5 ± 9,8
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,87 ± 0,49	3,89 ± 0,48	3,92 ± 0,51	3,86 ± 0,49 *	3,27 ± 0,25
Триглицериды, ммоль/л	1,86 ± 0,24 **	1,92 ± 0,27 **	1,88 ± 0,25 **	1,78 ± 0,28 *	1,61 ± 0,23
Мочевая кислота, мкмоль/л	389,6 ± 50,4 **	385,3 ± 47,8 **	386,7 ± 49,3 **	371,3 ± 52,2 *	327 ± 45,4
Креатинин, мкмоль/л	136,4 ± 30,1 **	139,2 ± 27,2 **	147,3 ± 25,1 **	128,6 ± 29,8 *	115,7 ± 25
АСР, мг/г	321,7 ± 92,5**	359,3 ± 87,6 **	654,7 ± 125,6 **	278,9 ± 98,4 *	22,5 ± 8,3

Примечание. * – различия между группами здоровых и с СД 2 типа достоверны, $p < 0,05$; ** – различия с общей группой СД 2 типа достоверны, $p < 0,05$; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; АСР – альбумин-креатининовое соотношение мочи.

Диабетическая ретинопатия имела место у 47,5% больных с СД 2 типа, во всех случаях она была представлена как непролиферативная. Среди больных с диабетической ретинопатией у 37,9% она относилась к начальной стадии, у 29,3% – к умеренной, у 32,8% – к выраженной или тяжелой стадиям. Диабетический макулярный отек начальной степени был представлен у 22,4% больных. С нарастанием стадии диабетической ретинопатии демонстрировали связь такие факторы, как возраст, АД, значения гликемии, индексы НОМА-IR и НОМА-V, уровни мочевой кислоты, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, ACR, VEGF. Также с наличием и стадией диабетической ретинопатии были ассоциированы сердечно-сосудистые осложнения диабета и особенности сосудистого ремоделирования. Обращают на себя внимание данные оценки уровней VEGF у наблюдавшихся больных с СД 2 типа. В среднем они оказались статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. При этом достоверно более высокими концентрации VEGF были даже у больных без проявлений диабетической ретинопатии.

Клинические проявления дистальной симметричной ДПН имелись у 51,6% больных, при этом болевые ощущения разной степени выраженности отмечены в 42,6% случаев, нейропатическая боль – в 28,5%, парестезии и онемение – в 22,1%, снижение вибрационной, тактильной и болевой чувствительности – в 37,7%, 29,5% и 26,2%, соответственно, снижение ахилловых рефлексов – в 34,4%, развитие «синдрома беспокойных ног» – в 24,6%. Среди больных с СД 2 типа нормальные сонографические характеристики МБН были отмечены лишь в 19,7% случаев; в остальных наблюдениях имелись различные изменения, включая увеличение ППС нерва, снижение его эхогенности и обеднение фасцикуляции. Клинические особенности ДПН и сонографические характеристики МБН демонстрировали тесную связь между собой, а также с возрастом больных, давностью диабета, гликемией, инсулинорезистентностью, холестеринемией, триглицеридемией, урикемией, наличием АГ и макрососудистых осложнений СД 2 типа, а также с уровнями провоспалительных цитокинов.

В течение периода наблюдения длительностью почти год развитие *de novo* / прогрессирование диабетической нефропатии отмечено в 15,6% случаев, ретинопатии – в 17,2%, ДПН – в 14,8%. Доля лиц с такой динамикой клинико-лабораторных и инструментальных параметров имела значимую связь с наличием и степенью выраженности соответствующих микрососудистых осложнений в начале наблюдения. Проведенный на основании этих данных статистический анализ позволил обосновать факторы риска развития / прогрессирования микрососудистых осложнений при СД 2 типа, что может быть использовано для повышения качества прогнозирования течения диабета. Для диабетической нефропатии к таким факторам были отнесены возраст больных > 65 лет, давность диабета > 10 лет, наличие АГ 2 или 3 степени, наличие курения, уровни HbA1C $\geq 8,0\%$, СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²; мочевой кислоты > 380 мкмоль/л, значения ACR ≥ 550 мг/г; цистатина С $\geq 1,1$ мкг/мл. Факторами риска развития / прогрессирования диабетической ретинопатии

явились возраст больных > 65 лет, наличие АГ 2 или 3 степени, уровни HbA1C $\geq 8,0\%$, индекса НОМА-IR $\geq 5,0$, триглицеридов $> 1,8$ ммоль/л, VEGF > 350 пг/мл, а также исходное наличие умеренной / выраженной / тяжелой ретинопатии. К факторам риска развития / прогрессирования ДПН отнесены: возраст больных > 65 лет, давность диабета > 10 лет, наличие АГ 2 или 3 степени, индекс массы тела < 33 кг/м², значения HbA1C $\geq 8,0\%$, мочевой кислоты > 380 мкмоль/л, величина ППС МБН > 12 мм², повышенные уровни провоспалительных биомаркеров (вч-СРБ $> 6,5$ МЕ/л и / или IL-6 $> 8,5$ пг/мл и / или TNF-альфа $> 8,0$ пг/мл), а также исходное наличие ДПН с нейропатической болью и симптомами компрессии МБН.

В первом из запланированных суб-исследований органопротекторной терапии была отмечена удовлетворительная переносимость дапаглифлозина; имевшие место у 5 из 32 больных эпизоды дизурии были умеренными и транзиторными. Несмотря на сравнимую степень выраженности сахароснижающего эффекта в выделенных подгруппах, подгруппа А (получавших дапаглифлозин) в сравнении с подгруппой Б (не принимавших этого препарата) демонстрировала статистически более выраженные благоприятные эффекты на уровни индекса массы тела, АД, инсулинорезистентность, значения СКФ и альбуминурии, а также на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования. Более выраженные позитивные эффекты на состояние функции почек и уровни альбуминурии проводимое лечение оказывало у лиц, исходно имеющих III стадию ХБП в сравнении с менее выраженными стадиями ХБП или отсутствием нефропатии, при исходных уровнях ACR > 300 мг/г в сравнении с их меньшими значениями, а также при концентрациях цистатина С $> 1,4$ мкг/мл в сравнении с их меньшими уровнями. В то же время, уменьшение альбуминурии, а также улучшение азотвыделительной функции почек наблюдались в ходе лечения и среди лиц, исходно не имевших клинико-лабораторной симптоматики диабетической нефропатии. Не получено данных о влиянии лечения с использованием дапаглифлозина на течение других микрососудистых осложнений диабета – ретинопатии и ДПН.

Во втором суб-исследовании констатирована удовлетворительная переносимость всех вариантов использованной лечебной тактики, включая «патогенетически-ориентированную фармакотерапию» ДНП (α -липоевая кислота, бенфотиамин), другие неинвазивные подходы (ипидакрин, средства, улучшающие кровоснабжение нервов, габапентиноиды, капсаицин), а также перинеуральное введение лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем. Отмечена сравнительно более высокая доля лиц с развитием побочных эффектов на фоне использования нестероидных противовоспалительных препаратов (45,4%) и антидепрессантов (28,0%). «Патогенетически-ориентированная фармакотерапия», применявшаяся в качестве изолированного подхода у 35 больных в подгруппе 1 способствовала

улучшению ультразвуковых характеристик МБН. В подгруппе 2 использование в добавление к «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» других неинвазивных подходов ассоциировалось с развитием тенденции к снижению как выраженности симптоматики ДПН, так и степени ультразвуковых изменений МБН.

Перинеуральное введение метилпреднизолона под контролем УЗИ, которое применялось в сочетании с другими методами лечения у 27,6% больных, в подгруппе 3 продемонстрировало удовлетворительную переносимость (с отсутствием как локальных, так и системных аллергических реакций и инфекционных осложнений, повышения АД и гликемии), а также достаточно явственную эффективность. У лиц с симптоматикой ДПН с компрессией МБН применение этого метода позволило добиться клинического эффекта с уменьшением парестезий, онемения, болевого синдрома, а также слабости разгибателей стопы; в 85,2% этот эффект сохранялся в течение полугода, а в 63,0% – удерживался около года после манипуляции. Также отмечалось отчетливое снижение выраженности ультразвуковых изменений МБН, что выражалось в уменьшении его ППС, а также в тенденции к улучшению характеристик его эхогенности и фасцикуляции.

Полученные в исследовании результаты после соответствующей статистической обработки позволили разработать и обосновать критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа. Общими для диабетической нефропатии и ДПН критериями при этом явились: уровни HbA1C < 8,0%; индекса НОМА-IR < 5,0; мочевой кислоты < 380 мкмоль/л; отсутствие курения; отсутствие АГ 2 или 3 степени; применение метформина. Для лиц с диабетической нефропатией в добавление к перечисленным выше признакам критериями прогнозирования эффективности органопротекторной терапии явились также уровни СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²; значения ACR < 550 мг/г; цистатина С < 1,1 мкг/мл; а также использование в лечебной тактике дапаглифлозина. Для лиц с ДПН, кроме общих критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии, дополнительными такими критериями явились относительно невысокие уровни провоспалительных биомаркеров (вч-СРБ ≤ 6,5 МЕ/л и / или IL-6 ≤ 8,5 пг/мл и / или TNF-альфа ≤ 8,0 пг/мл); использование «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» в сочетании с консервативным лечением (для лиц с клиническими проявлениями ДПН); применение в добавление к этим подходам перинеурального введения препаратов под УЗИ контролем (для лиц с ДПН, имеющих симптоматику компрессии МБН).

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у лиц с СД 2 типа установлены факторы риска развития и прогрессирования диабетических микрососудистых

осложнений, а также установлены критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии.

1. У наблюдавшихся пациентов с СД 2 типа при давности диабета > 7 лет проявления диабетической нефропатии имелись в 40,2%, диабетическая ретинопатия представлена в 47,5%, симптомная ДПН – в 51,6% случаев; еще более высокими были доли лиц с начальными, субклиническими этапами этих нарушений. В подавляющем большинстве случаев микрососудистые осложнения диабета присутствовали в виде различных комбинаций и часто сочетались с его макрососудистыми осложнениями.

2. Среди больных с диабетической нефропатией I стадия ХБП была у 22,4%, II – у 24,5%, III – у 53,1%; нефротический синдром имел место в 30,6% случаев, минимальная эритроцитурия – в 26,5%, гиалиновая цилиндрурия – в 44,9%, сочетание с инфекцией мочевыводящих путей – в 34,7%. Диабетическая ретинопатия во всех случаях была непролиферативной, относилась к начальной стадии в 37,9%, к умеренной – в 29,3%, к выраженной или тяжелой – в 32,8%.

3. Дистальная симметричная ДПН характеризовалась наличием болевых ощущений в 42,6%, в том числе нейропатической боли – в 28,7%, парестезиями в 22,1%, снижением вибрационной, тактильной и болевой чувствительности 26,2-37,7%, клинических проявлений компрессии МБН – в 42,9% случаев. Выраженность боли в 23,0% была ≥ 5 баллов по ВАШ. Изменения при УЗИ МБН, включая увеличение его ППС, нарушения эхогенности и обеднение фасцикуляций, имели место у 80,3% больных с диабетом, в том числе у ряда лиц с отсутствием симптомов ДПН; выраженность этих нарушений возрастала по мере увеличения клинических проявлений нейропатии.

4. Факторами риска развития / прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений явились в целом: возраст > 65 лет, давность СД 2 типа > 10 лет, АГ 2 или 3 степени, курение, уровни HbA1C $\geq 8,0\%$, мочевой кислоты > 380 мкмоль/л; для диабетической нефропатии также – значения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², ACR ≥ 550 мг/г; цистатина С $\geq 1,1$ мкг/мл; для диабетической ретинопатии – уровни НОМА-IR $\geq 5,0$, триглицеридов $> 1,8$ ммоль/л, VEGF > 350 пг/мл, а также исходное наличие умеренной / выраженной / тяжелой ретинопатии; для ДПН – индекс массы тела < 33 кг/м², величина ППС МБН > 12 мм², повышенные уровни провоспалительных биомаркеров, исходное наличие нейропатической боли и симптомов компрессии МБН.

5. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности диабетических микрососудистых осложнений демонстрировали тесные взаимосвязи между собой, связи с возрастом больных, давностью диабета, гликемией, инсулинорезистентностью, липидемией, урикемией, наличием АГ и макрососудистых осложнений СД 2 типа, а также с уровнями цистатина С, VEGF и провоспалительных цитокинов.

6. Общими для диабетической нефропатии и ДПН критериями прогнозирования эффективности органопротекторной терапии явились исходное отсутствие выраженной гипергликемии и значительной инсулинорезистентности, отчетливой гиперурикемии, курения и АГ 2-3 степени, а также применение метформина.

7. При диабетической нефропатии, кроме этого, к критериям прогнозирования эффективности органопротекторной терапии отнесены отсутствие выраженного снижения функции почек и значительной протеинурии, отсутствие существенного повышения уровней цистатина С и использование дапаглифлозина в составе лечебной тактики.

8. У больных с ДПН дополнительными критериями прогнозирования эффективности органопротекторной терапии оказались относительно невысокие уровни провоспалительных биомаркеров, использование «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» в сочетании с консервативным лечением для лиц с клиническими проявлениями ДПН, применение в дополнение к этим подходам перинеурального введения метилпреднизолона под УЗИ контролем для лиц, имеющих симптоматику компрессии МБН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам-терапевтам, врачам общей практики и семейным врачам, эндокринологам, нефрологам, неврологам, офтальмологам, кардиологам амбулаторных и стационарных лечебных учреждений для улучшения подходов к лечению больных с СД 2 типа рекомендуется учитывать установленные факторы риска развития и прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений, а также использовать у этих лиц разработанные критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии. С целью повышения качества прогнозирования в число планируемых диагностических методов рекомендуется включать исследование уровней липидемии, урикемии, концентраций цистатина С крови, индексов инсулино-резистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-В, оценку альбумин-креатининового соотношения мочи, проведение УЗИ МБН, определение вибрационной, тактильной и болевой чувствительности, проведение офтальмоскопии, эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, пробу с реактивной гиперемией, а также, при возможности, электронейромиографию и оценку уровней VEGF, вч-СРБ, IL-6, TNF- α .

2. Повышение риска развития / прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений следует констатировать: (1) для диабетической нефропатии – при возрасте больных > 65 лет, давности диабета > 10 лет, наличии АГ 2 или 3 степени, у курящих, при уровнях HbA1C \geq 8,0%, СКФ \leq 60 мл/мин/1,73 м²; мочевой кислоты > 380 мкмоль/л, значения ACR \geq 550 мг/г; цистатина С \geq 1,1 мкг/мл; (для диабетической ретинопатии – также

при возрасте > 65 лет, наличии АГ 2 или 3 степени, при значениях HbA1C $\geq 8,0\%$, индекса НОМА-IR $\geq 5,0$, триглицеридов > 1,8 ммоль/л, VEGF > 350 пг/мл, а также исходном наличии умеренной / выраженной / тяжелой ретинопатии; (3) для ДПН – возраст больных > 65 лет, давность диабета > 10 лет, наличие АГ 2 или 3 степени, индекс массы тела < 33 кг/м², значения HbA1C $\geq 8,0\%$, мочевой кислоты > 380 мкмоль/л, величина ППС МБН > 12 мм², повышенные уровни провоспалительных биомаркеров (вч-СРБ > 6,5 МЕ/л и / или IL-6 > 8,5 пг/мл и / или TNF- α > 8,0 пг/мл), а также исходное наличие ДПН с нейропатической болью и симптомами компрессии МБН.

3. Рекомендуется у больных с СД 2 типа более широкое использование ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера-2 дапаглифлозина, способного обеспечивать комплекс рено-, вазо- и кардиопротекторных эффектов; назначение этого препарата благоприятно влияет на уровни альбуминурии и скорость клубочковой фильтрации на всех этапах развития диабетической нефропатии (включая как наиболее ранние, так и развернутые, с манифестной клинической картиной).

4. В комплексном лечении больных с ДПН наряду с «патогенетически-ориентированной фармакотерапией» (α -липоевая кислота, бенфотиамин), другими неинвазивными подходами (ипидакрин, средства, улучшающие кровоснабжение нервов, габапентиноиды, капсаицин), может быть использовано перинеуральное введение метилпреднизолона под ультразвуковым контролем (для лиц, имеющих симптоматику компрессии МБН).

5. При выборе лечебных подходов у больных СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями рекомендуется использование разработанных и обоснованных критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии. При этом целесообразно принимать во внимание особенности гликемии, инсулинорезистентности, урикемии, состояния функции почек, характер проводимой сахароснижающей терапии и особенности лечения ДПН, уровни провоспалительных биомаркеров.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диабетические поражения стоп [Чуков А.Б., Луценко Ю.Г., **Стефаненко А.В.**] – Сахарный диабет; под ред. Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А. А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Глава 22. – С. 474-501.

2. Ультразвуковые особенности малоберцового нерва при сахарном диабете 2 типа [Текст] / **А.В. Стефаненко**, А.Э. Багрий, А.О. Орехова, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, Е.Р. Стефаненко // Актуальные проблемы медицины. – 2024. – Т. 47, № 2. – С. 143-157 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

3. Возможности повышения эффективности органопротекторной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа: фокус на ренопротекцию

[Текст] / **А. В. Стефаненко**, А. Э. Багрий, Е. С. Михайличенко [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 5. – С. 103-111 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

4. Эффективность различных подходов в лечении периферических нейропатий у лиц с сахарным диабетом 2-ого типа. [Текст] / **А. В. Стефаненко**, А. Э. Багрий, А. О. Орехова, В.А. Ефременко, Е.С. Михайличенко, Е.В. Супрун, С.А. Реброва, Е.Р.Стефаненко // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 4. – С. 115-124 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

5. Особенности макро- и микрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа (обсервационное исследование «случай-контроль») [Текст] / А. Э. Багрий, **А. В. Стефаненко**, Е. С. Михайличенко [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 6. – С. 154-162 [**ВАК РФ, РИНЦ**].

6. Роль ультразвуковой диагностики в исследовании периферической полинейропатии нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа [Текст] / А. Э. Багрий, **А. В. Стефаненко**, Е. Р. Стефаненко [и др.] // Сборник тезисов VI Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». – Донецк, 2022. – С. 53-54.

7. Багрий А.Э. Изменения периферических нервов нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа по данным ультразвукового исследования [Текст] / А. Э. Багрий, **А. В. Стефаненко**, Е. Р. Стефаненко / Сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – Москва, 2023.– С. 121.

8. Эффективность малоинвазивных методов лечения диабетической периферической нейропатии, осложненной компрессионно-ишемическим синдромом малоберцового нерва, под ультразвуковым контролем [Текст] / Е. Р. Стефаненко, А. Э. Багрий, **А. В. Стефаненко** [и др.] // Трансляционная медицина. Тезисы «Инновации в эндокринологии – 2024». – Санкт-Петербург, 2024. – С. 35.

9. Изменения ультразвуковых характеристик малоберцовых нервов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, как признаки развития и прогрессирования диабетической периферической нейропатии [Текст] / А. Э. Багрий, **А. В. Стефаненко**, Орехова О. А. [и др.] // Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии с международным участием» (ИТЭ 2024) 21-24 мая 2024 года. – Москва, 2024. – С. 91.

10. Малоинвазивный метод лечения диабетической периферической нейропатии, осложненной компрессионно-ишемическим синдромом малоберцового нерва [Текст] / А. Э. Багрий, **А. В. Стефаненко**, А. О. Орехова, В.А. Ефременко, Е. С. Михайличенко, Е. Р. Стефаненко // Сборник тезисов VIII Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». – Донецк, 2024. – С. 78.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПН – диабетическая полинейропатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
М-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МБН – малоберцовый нерв
НОМА-В – индекс глюкозотоксичности
ППС – площадь поперечного сечения
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭНМГ – электронейромиография
IL-6 – интерлейкин-6
TNF- α – Tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли-альфа