

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Стефаненко Артем Вадимович

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

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

Донецк – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМИ МИКРОСОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА (обзор литературы) .....	15
1.1 Сахарный диабет 2 типа: вопросы эпидемиологии, патофизиологии и лечения.....	15
1.2 Микрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа	24
1.2.1 Общие вопросы.....	24
1.2.2 Диабетическая нефропатия.....	27
1.2.3 Диабетическая ретинопатия.....	29
1.2.4 Диабетическая нейропатия.....	32
1.3 Возможности ультразвукового исследования периферических нервов при диабетической периферической нейропатии.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1 Методы исследования.....	47
2.2 Характеристика больных.....	59
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ.....	74
3.1 Диабетическая нефропатия при СД 2 типа .....	74
3.2 Диабетическая ретинопатия при СД 2 типа .....	82
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ. ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	90
4.1 Диабетическая полинейропатия при СД 2 типа .....	90

4.2 Данные динамического наблюдения и факторы риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений при СД 2 типа .....	102
ГЛАВА 5. ОРГАНОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МИКРОСОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ СД 2 ТИПА.....	107
5.1 Клинический случай.....	128
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	141
ВЫВОДЫ.....	173
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	176
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	180

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

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 [2; 65; 66; 89]. Среди всех случаев диабета до 90-95 % приходится на долю СД 2 типа, что делает его доминирующим и в эпидемиологической структуре диабетических осложнений [80; 130; 141]. Ситуация с СД 2 типа обозначается в мире как глобальная неинфекционная пандемия [41; 89; 119]. По данным Международной Федерации Диабета [141], 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 [88; 89]. Эти эксперты оценивают ожидаемый риск развития СД 2 типа в течение жизни для мужчин величиной 32,8 %, для женщин – 38,5 % [89; 216]. 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 [61; 80]. Естественное течение СД 2 типа ассоциировано с возможностью развития различных острых (эпизоды гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярного гипергликемического состояния), а также хронических (макро- и микрососудистых) осложнений [6; 91; 111]. Хронические осложнения диабета являются весомым фактором инвалидизации и смертности при СД 2 типа [87; 158]. 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 [2; 17; 88]. Диабет в западных странах рассматривается как ведущая причина развития слепоты, он также является причиной до 40 % случаев развития терминальной почечной недостаточности [120; 127; 140; 209]. 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 [86; 180]. 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.) [9; 64; 58; 105; 145; 167; 176]. 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 [2; 88; 89; 113]. 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 [24; 66; 68; 88].

#### **Степень разработанности темы исследования**

Изучению проблемы диабетических микроангиопатий при СД 2 типа за последнее десятилетие было посвящено довольно много работ, которые позволили

получить немало важной информации [66; 111; 132]. 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 [195]. 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) [61; 81; 132]. Значительный объем данных получен по вопросам патофизиологии, методам диагностики и лечения больных с различными вариантами диабетических микроангиопатий [2; 25; 167]. В то же время, несмотря на многочисленные проведенные исследования, целый ряд аспектов проблемы микрососудистых осложнений при СД 2 типа требует продолжения исследований [66; 167]. 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 микрососудистых осложнений, возможности метода перинеурального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем в качестве компонента комбинированной лечебной тактики при ДПН) [65; 95; 137; 139; 166; 189].

С учетом этого, продолжение изучения проблемы микрососудистых 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 микрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

## **Задачи исследования**

1. У больных с продолжительностью течения СД 2 типа не менее 7 лет оценить особенности микрососудистых 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- $\alpha$ ), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и цистатин С, установить особенности их уровней в зависимости от наличия и этапа развития диабетических микрососудистых 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 микрососудистых 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

альбинурии, 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» ( $\alpha$ -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 скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с исходной стадией хронической болезни почек (ХБП) и уровнями цистатина С. Впервые установлено наличие ренопротекторного потенциала дапаглифлозина у лиц, исходно не имевших клинико-лабораторной симптоматики диабетической нефропатии. Показаны благоприятные эффекты различных применявшихся лечебных подходов на клинико-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.

### **Методология и методы исследования**

Проведено открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование (одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава

России протокол № 4 от 30 октября 2024 г.). Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России – ГБУЗ ДНР «Городская клиническая больница № 7 г. Донецка».

Диссертационная работа является составной частью межкафедральной научно-исследовательской работы №УН21.02.10 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клиничко-лабораторные и инструментальные особенности и лечебная тактика».

Методологической основой диссертационной работы послужил принцип системности, явившийся фундаментом для структурно-логической последовательности изучения микрососудистых осложнений при СД 2 типа. Методология работы заключалась в аналитической обработке литературных данных по теме диссертационного исследования, использовании методов научного познания. Были применены общие эмпирические методы (наблюдение, описание, измерение, сравнение), теоретические методы (анализ, синтез, классификация знаний, абстрагирование, индукция, дедукция), комплекс биохимических (изучение параметров гликемии, липидемии, азотемии, урикемии, биомаркеров определение альбумин-креатининового соотношения мочи) и инструментальных (оценка вибрационной и тактильной чувствительности, офтальмоскопия, УЗИ нервов, эхокардиография; дуплексное ультразвуковое сканирование периферических артерий) методов, математические и статистические методы.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выявленные достоверные связи микрососудистых осложнений при СД 2 типа между собой, с макрососудистыми осложнениями, а также с демографическими, клиничко-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» ( $\alpha$ -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 перинеурального 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 добавление к этим подходам перинеурального введения метилпреднизолона под УЗИ контролем для лиц, имеющих симптоматику компрессии МБН.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных основывается на значительном объеме проанализированных литературных источников по обсуждаемой теме, применении актуальных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, соответствующих целям и задачам диссертационной работы, а также применении актуальных методик статистического анализа. Целесообразность выводов и положений обосновывается полученными результатами исследований, проведенных в ходе научной работы. Выводы объективно и полноценно отражают полученные результаты. Таким образом, результаты проведенного исследования следует считать достоверными.

Материалы диссертации были представлены на Международных медицинских форумах Донбасса «Наука побеждает... 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 результатов исследования в практику**

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.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора является основополагающим, т.к. автор принимал активное участие на всех этапах работы. Диссертант самостоятельно провел литературный поиск по теме исследования и проанализировал полученную информацию, сформулировал цели и задачи работы, составил протокол исследования. Являясь практикующим клиницистом, диссертант лично проводил набор больных, оценивал клиничко-anamnestические данные пациентов, осуществлял анкетирование больных, самостоятельно проводил некоторые инструментальные исследования, в частности, УЗИ сосудов и нервов нижних конечностей, сосудов шеи, осуществлял лечение и динамическое наблюдение за больными. Автор самостоятельно систематизировал полученные данные, провел статистическую обработку, а также интерпретировал результаты исследования. Диссертант лично написал все главы данной работы, изложил выводы и сформулировал практические рекомендации. Основные результаты проведенного исследования были

опубликованы в рецензируемых изданиях, а также представлены в виде докладов и лекций в рамках научно-образовательных мероприятий регионального, общероссийского и международного уровней.

### **Публикации**

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

## ГЛАВА 1

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ С  
ДИАБЕТИЧЕСКИМИ МИКРОСОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ  
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА****(обзор литературы)****1.1 Сахарный диабет 2 типа: вопросы эпидемиологии, патофизиологии и  
лечения**

Диабетические микрососудистые осложнения (включая нефропатию, ретинопатию, нейропатию) представляют собой важнейшие хронические осложнения СД всех типов; они имеют высокую распространенность, часто представлены в различных комбинациях, оказывают глубокое негативное воздействие на прогноз и рассматриваются как самостоятельная серьезная медико-социальная проблема [7; 30; 66; 209]. Среди всех случаев диабета до 90-95 % приходится на долю СД 2 типа, что делает его доминирующим и в эпидемиологической структуре диабетических осложнений [61; 183]. Ситуация с СД 2 типа обозначается в мире как глобальная неинфекционная пандемия [80; 141]. По данным Международной Федерации Диабета [141], распространенность СД в мире составляет около 9,3 %, еще около 7,5 % населения имеют так называемые «дисгликемии» (куда входят нарушенная толерантность к глюкозе, метаболический синдром, а также умеренное повышение гликемии натощак, не достигающее критериев диагностики СД – в последнее время для обозначения этих состояний также используется понятие «предиабет») [29; 141]. 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 [88]. Эти эксперты оценивают ожидаемый риск развития СД 2 типа в течение жизни для мужчин величиной 32,8 %, для женщин – 38,5 % [88; 89]. 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 [80]. Естественное течение СД 2 типа ассоциировано с возможностью развития различных острых (эпизоды гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярного гипергликемического состояния), а также хронических (макро- и микрососудистых) осложнений [6; 26; 77; 105]. Хронические осложнения диабета являются весомым фактором инвалидизации и смертности при СД 2 типа [132; 154; 158]. 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 [17; 66; 126; 154; 158]. Диабет в западных странах является ведущей причиной развития слепоты, он также является причиной до 40 % случаев развития терминальной почечной недостаточности [30; 209]. Наиболее распространенными среди микрососудистых осложнений диабета являются различные формы диабетических нейропатий (диабетические периферические нейропатии – ДПН, диабетические вегетативные / автономные нейропатии), они же рассматриваются как наиболее весомые по затратам на лечение [12; 47; 119; 196].

Изучению проблемы диабетических микроангиопатий при СД 2 типа за последнее десятилетие было посвящено довольно много работ, которые позволили получить немало важной информации [111; 132]. 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 [195]. 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) [61; 81; 132]. Значительный объем

данных получен по вопросам патофизиологии, методам диагностики и лечения больных с различными вариантами диабетических микроангиопатий [2; 25; 167]. В то же время, следует признать, что многие аспекты этой обширной проблемы продолжают оставаться недостаточно исследованными [66; 167]. В литературных источниках констатируется дефицит информации по таким разделам, как связь отдельных вариантов микрососудистых осложнений с другими микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями диабета, особенности механизмов формирования, диагностики, прогнозирования, подходов к выбору оптимальных лечебных режимов [65; 166; 189]. В настоящем обзоре литературы представлены современные взгляды на эпидемиологию, патофизиологию и лечение диабетических микроангиопатий, более детально рассматриваются проблемы диабетической нефропатии и ДПН, анализируются взгляды на их патогенез, особенности течения, взаимоотношения с другими осложнениями диабета, а также на используемую лечебную тактику.

СД 2 типа – это хроническое метаболическое заболевание, обусловленное прогрессирующим снижением секреции инсулина бета-клетками островкового аппарата поджелудочной железы, обычно вследствие наличия инсулинорезистентности (под которой понимают дефект ответа тканей-мишеней на образованный инсулин) [2; 66; 134]. В развитии СД 2 типа важную роль отводят генетическим факторам, конкретный характер воздействия которых у разных больных с СД 2 типа достаточно широко варьирует [27; 217]. Наиболее распространенным является полигенный характер наследственной предрасположенности (т.е. определяемый не единственным, но сразу несколькими, нередко множеством, генов), при этом выявление отдельных причинных генов нередко затруднено, как и установление их вклада в развитие диабета [10; 217]. Значительно реже представлены моногенные формы диабета, когда его развитие ассоциировано с изменениями единственного гена [27; 151]. На риск развития СД 2 типа также оказывают влияние факторы, которые видоизменяют активность генов, не влияя на саму структуру ДНК: эти эпигенетические особенности могут формироваться во внутриутробном периоде – их возникновению способствуют как

недостаточное, так и избыточное питание *in utero* [28; 155]. Последние годы в литературе активно дискутируются вопросы возможной связи с генетическими и эпигенетическими факторами не только СД 2 типа в целом, но его отдельных клинико-лабораторных вариантов, включая более раннее развитие и более быстрое прогрессирование различных микрососудистых осложнений [28; 153; 155]. До настоящего времени пока единой точки зрения на этот сложный вопрос сформировать не удалось, однако считают возможным, что в перспективе СД 2 типа может быть разделен на несколько фенотипических подгрупп с различающимися генетическими особенностями [28].

Важнейшую роль в развитии СД 2 типа наряду с генетическими факторами также играют факторы, связанные с образом жизни [24; 102; 150]. К ним относят ожирение, особенно центральное (висцеральное) и длительное [70; 162; 216], малоподвижный образ жизни [162; 213], нездоровый рацион (чрезмерное количество калорий в рационе, переизбыток, употребление рафинированных углеводов, транс-жиров) [52; 131; 199; 216], психоэмоциональные стрессы (в семье, связанные со сменой места работы и др.) [201], вестернизацию (модернизацию, урбанизацию) образа жизни [66; 102]. Определенное место также отводят использованию лекарственных препаратов, например, глюкокортикоидов, тиазидных диуретиков; несколько повышают риск развития диабета также статины, однако их прием существенно улучшает сердечно-сосудистый прогноз [2; 66]. Среди метаболических детерминант, способствующих повышению риска развития СД 2 типа, отмечают нарушение толерантности к глюкозе [29], инсулинорезистентность [212; 215], гестационный диабет (в том числе у матери) [129; 151], низкий и излишне высокий вес при рождении [129], изменения микрофлоры (микробиома) кишечника [55], нарушения циркадных ритмов (сна и бодрствования) [62; 93]. Существенную роль в формировании как самого СД 2 типа, так и его хронических осложнений (макрососудистых и микрососудистых, включая ДПН) отводят также тесно ассоциированным с инсулинорезистентностью и диабетом АГ и дислипидемии [9; 58; 167; 198; 200].

Для лиц с СД 2 типа характерными считают 3 основных патофизиологических характеристики: резистентность периферических тканей (особенно мышечной, жировой, печеночной) к действию инсулина (инсулинорезистентность); дефекты секреции инсулина, в особенности в ответ на гипергликемию, однако абсолютное содержание инсулина в крови может быть как низким, так нормальным или высоким; увеличенное образование глюкозы в печени, приводящее к гипергликемии натощак [3; 25; 63; 156]. Кроме этого, у лиц с СД 2 типа могут выявляться следующие особенности: повышение уровней глюкагона, изменения секреции или действия инкретина, усиление липолиза в адипоцитах, повышение почечной канальцевой реабсорбции, нарушения механизмов регуляции метаболизма со стороны центральной нервной системы [66; 117; 167; 190; 202]. Многие специалисты считают, что в основе развития СД 2 типа лежит неспособность  $\beta$ -клеток островкового аппарата адаптироваться к сниженной инсулиночувствительности периферических тканей [167]. Хорошо известно, что наиболее ранним нарушением, выявляемым у лиц с предрасположенностью к СД 2 типа, является инсулинорезистентность; она может предшествовать возникновению клинических проявлений диабета за долгие годы [3; 29; 215]. У лиц, уже имеющих инсулинорезистентность, дополнительно увеличивать секреторную перегрузку  $\beta$ -клеток могут такие факторы, как малоподвижный образ жизни, хроническое переедание с избыточной массой тела [57; 71; 169]. Исходная генетическая предрасположенность при этом является фактором, определяющим частоту развития недостаточности функции  $\beta$ -клеток [28; 217].

Классические симптомы диабета включают снижение массы тела, полиурию, полидипсию и полифагию [2; 41; 134]. При СД 2 типа начало чаще в возрасте старше 30 лет, симптомы возникают относительно постепенно (в части случаев они небольшие по выраженности, смазанные, либо практически отсутствуют) [66; 134]. В последние десятилетия имеется отчетливая тенденция к развитию СД 2 типа в более молодом возрасте; в настоящее время не является редкостью его диагностика и у лиц моложе 20 лет [61; 141]. Имеющаяся у немалой части лиц с СД 2 типа невысокая выраженность клинических проявлений на

начальных этапах заболевания является причиной того, что многие такие больные в течение длительного времени остаются неосведомленными о наличии у них диабета, что, естественно, способствует запаздыванию диагностики и началу адекватных лечебных мероприятий [41; 61; 141].

Другие симптомы диабета неспецифичны и могут включать повышенную утомляемость, раздражительность, нарушения зрения, головную боль, слабость, медленное заживление ран, зуд кожи, повышение частоты инфекций (в т.ч. грибковых) слизистых и кожи, сексуальную дисфункцию у мужчин и др. [2; 66; 134]. Клиническая картина может также включать проявления острых осложнений диабета – диабетического кетоацидоза и гипогликемии [6; 26; 77]. И наконец, в клинической картине могут быть представлены хронические осложнения СД с соответствующей симптоматикой макрососудистых (ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, цереброваскулярные поражения) и микрососудистых (поражения глаз, почек, нервной системы, стоп) поражений [2; 54; 109; 111; 154].

Краеугольным камнем лечения больных с СД 2 типа (включая лиц с его различными хроническими осложнениями) является реальное воплощение широко известных рекомендаций по изменению образа жизни, которые в регулярно обновляющихся отечественных и международных рекомендациях постоянно детализируются [2; 24; 66; 150]. Ведущими из подходов к изменению образа жизни у лиц с СД 2 типа считают оптимизацию рациона с коррекцией массы тела и дозированные физические нагрузки; последние годы значительное внимание также уделяется программам, направленным на улучшение психосоциального состояния [33; 116; 128; 162; 201; 205]. Известна высокая эффективность изменений образа жизни в замедлении формирования манифестного диабета («СД 2 типа – потенциально предотвратимое заболевание»), в уменьшении темпа его прогрессирования, снижении риска развития осложнений и улучшении прогноза [2; 66; 150]. Изменения образа жизни у лиц с СД 2 типа рассматриваются как жизненно важные меры, но их действенное воплощение в большинстве случаев невозможно без эффективного образования больного и членов его семьи [24; 102].

Для обеспечения системного подхода к решению этой важнейшей задачи в богатых странах разработаны и действуют специальные государственные программы, эффективность которых в профилактике развития и прогрессирования диабета считается доказанной [182]. Распространение применения этих программ на государственном уровне в менее обеспеченных странах сдерживается экономическими причинами [119; 130; 182]. Детальное рассмотрение вопросов изменений образа жизни при СД 2 типа выходит за рамки настоящего обзора литературы, однако некоторые компоненты актуальных рекомендаций считаем важным привести.

Эксперты утверждают, что рациональное, сбалансированное и здоровое питание, с избеганием переизбытка – это наиболее недорогой и естественный подход к уменьшению клинических проявлений СД 2 типа и его осложнений, поддержанию уровня общего здоровья, достижению целевых уровней гликемии, артериального давления (АД) и липидемии [57; 152; 198]. Считают, что при действительном воплощении требований диетических рекомендаций степень снижения гликемии приближается к той, которая достигается при использовании сахароснижающих препаратов [33; 210]. Также указывается, что следование требованиями здорового питания может существенно уменьшить потребность в дорогостоящих препаратах [116; 152]. В дополнение к этим известным постулатам, авторы обновленных рекомендаций по лечению диабета подчеркивают большую пользу индивидуализированного подхода к выбору пищевого рациона для всех без исключения лиц с предиабетом и СД 2 типа [2; 152; 210]. В числе основных требований – существенное ограничение общего количества употребляемых углеводов, в особенности рафинированных; при потреблении углеводов допускаются в ограниченном количестве те, которые получены из природных источников, желательно при отсутствии кулинарной обработки или минимальном ее использовании; всячески следует устранять прием сладких напитков (включая фруктовые соки), заменяя их на низкокалорийные или бескалорийные, предпочтительно на воду; также советуют ограничивать обработанные мясные продукты (такие как колбасные изделия, копчености) [2; 33; 116]. Рекомендуют

увеличивать употребление овощей и фруктов (желательно не слишком сладких), пищевых волокон, бобовых, растительных белков, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, особенно длинноцепочечных, орехов, жирных сортов рыбы [2; 33; 116]. С учетом важной роли в контроле АД и уменьшении сердечно-сосудистого и почечного риска, эксперты настаивают на необходимости ограничения приема поваренной соли (<2,3 г натрия в сутки, что соответствует примерно 5 г поваренной соли) [67; 152]. Всячески поощряется полный отказ от курения [2; 66; 150]. Прием спиртного не должен превышать стандартных значений – 1 дозы (10 мл этанола) в сутки для женщин и 2 доз в сутки для мужчин; при этом особо подчеркивается необходимость в информировании больных с диабетом, употребляющих алкоголь, о клинических проявлениях гипогликемии, в т.ч. отсроченной (эпизоды которой его прием может провоцировать, особенно при лечении препаратами инсулина или сульфонилмочевины), а также о подходах к ее устранению и о необходимости ужесточить самоконтроль гликемии [20; 92; 203]. Лицам с избыточной массой тела и с ожирением рекомендуется снижение массы тела не менее чем на 5 % (лучше на 5-7 %, а оптимально – на 10-15 %) в сравнении с ее исходной величиной [150; 162; 212]. Признается значительная польза дозированной физической нагрузки – всем лицам с предиабетом и диабетом рекомендуется использовать физические нагрузки на воздухе умеренной / высокой интенсивности (такие, как быстрая ходьба) в объеме не менее 150 минут в неделю с распределением на 3 и более дней в неделю (в день от 10 до 75 минут); желательно не допускать более чем 2 дней в неделю с низкой активностью [162; 205]. В последних рекомендациях отмечается, что увеличение объема ходьбы всего на 500 шагов в день ассоциировано с 2-9 % снижением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности; а 5-6-минутная ежедневная быстрая ходьба может увеличивать ожидаемую продолжительность жизни примерно на 4 года [162; 213]. Считают весьма полезным перемежать периоды длительного сидения (например, за компьютером) через каждые 30 минут короткими (3-5 минут) периодами ходьбы или другой умеренной активности, что улучшает метаболизм глюкозы [213]. Признается также желательным использование упражнений с

усилием (с использованием собственного веса или резистивной нагрузки), что благоприятно воздействует на инсулиночувствительность и другие метаболические параметры [213]. Важно значение придается и нормализации периода сна. Отмечают, что как длительный (>8 часов в сутки), так и кратковременный (<6 часов в сутки) сон неблагоприятно воздействует на уровень гликированного гемоглобина (HbA1C); кроме того, нерегулярный сон (например при нередко ассоциированных с СД 2 типа инсомнии, синдроме обструктивного апноэ сна, синдроме беспокойных ног) также ухудшает контроль гликемии; далее, вечерние хронотипы циркадного распределения сна («сова», с поздним засыпанием и поздним пробуждением) более сильно ассоциированы с невысокой физической активностью и худшими уровнями гликемии, чем утренние хронотипы («жаворонок», с ранним засыпанием и ранним пробуждением) [62; 93].

Безусловно, важнейшее место в лечении больных с СД 2 типа занимает адекватное использование сахароснижающих медикаментозных средств, при соблюдении принципа регулярного контроля и самоконтроля гликемии [2; 132; 133]. Стандартной целевой величиной HbA1C считают его уровень в пределах 6,5-7,0 %, существенно реже для отдельных контингентов больных в качестве целевых значений могут использоваться уровни HbA1C 6,0-6,5 % или 7,5-8,0 % [2; 60; 75; 133]. Наиболее приемлемыми значениями глюкозы периферической крови натощак большинство экспертов считают концентрации 4,4-7,2 ммоль/л, а после приема пищи – не более 10,0 ммоль/л [2; 66; 133]. В настоящее время для лечения больных с СД 2 типа клиницисты располагают широким спектром сахароснижающих лекарственных препаратов [2; 133]. Не останавливаясь на их подробной характеристике, отметим, что в полной мере свою позицию одного из распространенных базовых сахароснижающих средств сохраняет представитель бигуанидов – метформин, для которого показаны отчетливый позитивный эффект на уровни гликемии, липидемии и АД, удовлетворительная переносимость, безопасность, умеренное снижение массы тела, доступность (дешевизна), а также положительные влияния на сердечно-сосудистый прогноз (исследование UKPDS); все эти особенности делают метформин основой комбинированной

сахароснижающей терапии, именно к нему при необходимости нередко добавляются другие классы препаратов [2; 42; 132; 173]. Особо следует подчеркнуть революционное появление за последнее десятилетие двух классов сахароснижающих средств – ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 и агонистов глюкагоно-подобного пептида-1, которые в крупных исследованиях (DAPA-HF, EMPA-REG, LEADER, SUSTAIN-6 и др.) наряду с позитивным влиянием на гликемию и удовлетворительной переносимостью показали значимые благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый и почечный прогноз – это сделало их одними из лидеров современной лечебной тактики при СД 2 типа [8; 21; 44; 82; 121; 125; 171; 174; 194]. Сдерживает более широкое применение этих важных классов лекарственных средств преимущественно их относительно высокая стоимость [130]. Достаточно широко используются в качестве компонентов комбинированного сахароснижающего лечения такие классы, как ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, препараты сульфонилмочевины, различные варианты препаратов и аналогов инсулина [2; 50; 82; 133]. Реже применяют тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы [2; 66; 132]. Адекватное назначение сахароснижающей терапии, обычно комбинированной, реже – монотерапии, позволяет удерживать уровни гликемии на целевых значениях, что играет важнейшую роль в замедлении развития осложнений диабета и в уменьшении темпа их прогрессирования [2; 132; 133].

## **1.2 Микрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа**

### **1.2.1 Общие вопросы**

Далее представлен материал, касающийся диабетических микрососудистых осложнений, но особое внимание обращено на рассмотрение вопросов патофизиологии, диагностики и лечения диабетической нефропатии и одного из видов диабетических нейропатий, а именно, диабетических периферических нейропатий. Следует отметить, что микрососудистые осложнения являются одной

из ведущих причин инвалидизации и смертности при СД 2 типа [132; 154; 158]. Они часто представлены у лиц с диабетом в различных комбинациях, т.е. у одного и того же больного имеются сочетания нефропатии с ретинопатией или с нейропатиями, причем вариации здесь могут быть самыми различными [39; 166; 189]. Обычно считается, что для развития диабетических микрососудистых осложнений должно пройти определенное время от момента диагностики СД 2 типа, однако сейчас показано, что даже при установлении диагноза диабета одно или сразу несколько вариантов этих осложнений уже присутствуют у весомой части больных [195]. В то же время, общепринятой является точка зрения на зависимость распространенности и степени тяжести диабетических микрососудистых осложнений от давности СД 2 типа и от степени его компенсации – чем продолжительнее диабет и чем хуже контроль гликемии – тем более высока доля лиц с каждым из вариантов микрососудистых осложнений и тем более значительной является их выраженность [11; 138].

Рисунок 1.1 иллюстрирует некоторые общие вопросы патогенеза микрососудистых осложнений при СД 2 типа во взаимосвязи с макрососудистыми осложнениями и некоторыми ассоциированными с диабетом коморбидными состояниями.



Рисунок 1.1 – Схематическое представление патогенеза микрососудистых осложнений при СД 2 типа

Ключевым фактором развития всех осложнений СД 2 типа признается длительная хроническая гипергликемия и тесно связанные с ней инсулинорезистентность, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, локальное хроническое субклиническое воспаление, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, дислипидемии [9; 58; 64; 105; 118; 167; 176]. Также важное значение имеют коагуляционные нарушения, дисбаланс рост-стимулирующих субстанций, нарушения систем вторичных внутриклеточных мессенджеров, изменения энергетического баланса клеток и другие факторы [91; 145; 167]. Несомненно, в развитии тех или иных осложнений диабета имеется довольно существенное разнообразие. На это, например, явно указывает тот факт, что некоторые лечебные подходы (включая как сахароснижающие, так и органопротекторные) оказываются высокоэффективными в профилактике и лечении одних осложнений СД 2 типа, не оказывая значимого эффекта на течение других его осложнений [2; 133]. Тем не менее, важнейшая роль персистирующей гипергликемии и сопутствующих ей метаболических нарушений в развитии всех микрососудистых осложнений СД 2 типа является общепризнанной [2; 132; 133].

Отдельно необходимо подчеркнуть существенный вклад в усугубление развивающегося при СД 2 типа комплекса негативных биологических процессов и таких важных факторов, как низкая приверженность к выполнению немедикаментозных и медикаментозных врачебных рекомендаций, и сопровождающий ее неудовлетворительный контроль гликемии [88; 182]. Все это при СД 2 типа – весьма распространенное явление. Нарушение предписаний по здоровому пищевому рациону, отсутствие необходимого самоконтроля гликемии (глюкометр, тест-полоски, дневник), нерегулярность приема лекарственных препаратов и визитов к врачу – существенно повышают риск развития всех микрососудистых осложнений диабета и повышают темп их прогрессирования [2; 88]. Важную роль в формировании осложнений при СД 2 типа отводят разноплановым взаимодействиям между ними [167]. Примерами таких взаимодействий могут быть развитие азотемии, электролитных нарушений, вторичного гиперпаратиреоза и анемии на этапах развития диабетической

нефропатии с глубокими негативными эффектами на все органы и системы, а также сочетание ДПН с периферическими сосудистыми нарушениями, что лежит в основе развития синдрома диабетической стопы [11; 31; 66; 170; 189].

### **1.2.2 Диабетическая нефропатия**

Понятием диабетической нефропатии обозначают комплекс изменений различных почечных структур с развитием гломерулярной гипертензии, узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, а также изменений канальцев, сосудов и интерстиция почек, причинно связанных с устойчивой гипергликемией, и проявляющихся альбуминурией / протеинурией с постепенным развитием АГ и снижения функции почек [15; 120; 181]. Отметим здесь, что это понятие совершенно не тождественно понятию инфекции мочевой системы (которая при СД 2 типа является весьма распространенной), диабетическая нефропатия – это отдельное, достаточно четко очерченное микрососудистое осложнение диабета (в ряде случаев у больного может быть представлено сочетание диабетической нефропатии и инфекции мочевой системы) [2; 120]. Среди больных с СД 2 типа доля лиц с диабетической нефропатией составляет около 40 %; ее развитие чаще отмечается примерно через 10-15 лет от начала диабета, однако довольно широко представлены и случаи с ее более ранним началом [30; 81]. Диабетическая нефропатия составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности в мире: ее удельный вес в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (диализ, трансплантация), достигает 40 % [30; 127]. Диабетическая нефропатия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза; ведущей причиной смерти лиц с диабетической нефропатией являются сердечно-сосудистые заболевания [37; 43; 87]. Основными факторами риска развития этого осложнения диабета считают АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение [2; 87; 120; 167; 198]. Необходимо отметить, что данные литературы касательно ассоциаций диабетической нефропатии с другими микрососудистыми осложнениями диабета

(ретинопатией, нейропатиями), а также с нередкими при СД 2 типа коморбидными нарушениями (неалкогольной жировой болезнью печени, гипотиреозом) достаточно широко варьируют [63; 166; 189]. В одних сообщениях отмечается достаточно высокая распространенность сочетания диабетической нефропатии с ретинопатией, с симметричной диабетической полинейропатией, с диабетическими вегетативными нейропатиями, с гипотиреозом и стеатозом печени, в других работах столь тесных связей диабетической нефропатии с перечисленными состояниями установить не удалось [1; 63; 166; 189]. Требуют дальнейшего изучения взаимоотношения диабетической нефропатии с особенностями течения СД 2 типа, уровнями индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, а также с липидемией и урикемией.

Диагностика диабетической нефропатии базируется преимущественно на клиничко-лабораторных данных (анамнез СД 2 типа, данные общеклинических исследований мочи, соотношение альбумин-креатинин мочи, оценка показателей общего анализа крови, уровней креатинина крови с подсчетом СКФ, определение HbA1C, параметров липидного спектра, электролитов, измерение АД, УЗИ почек, установление особенностей сердечно-сосудистого риска и др.) [2; 127; 142]. Прижизненное морфологическое исследование почечной ткани (биопсия почки) в этих случаях проводится редко – преимущественно если требуется проведение дифференциальной диагностики с другими гломерулярными поражениями (гломерулонефрит, амилоидоз). При отсутствии сомнений в наличии диабетической нефропатии гистологические особенности почечной ткани существенной дополнительной информации для выбора лечебной тактики обычно не предоставляют [2; 66; 127].

Начальный этап развития диабетической нефропатии (гломерулярная гиперфилтрация) протекает без клинических проявлений (и без альбуминурии), продолжительность этого бессимптомного периода может довольно широко варьировать [43; 99; 100; 104]. В последующем повышенные уровни СКФ снижаются до нормальных величин, увеличивается экскреция альбумина с мочой (развивается альбуминурия) [66; 99; 100]. Далее формируется явная диабетическая

нефропатия, характеризующаяся развитием протеинурии от минимальной до большой (в этом случае нередко имеет место нефротический синдром), возможно – микрогематурии, цилиндрурии, развитием или усугублением АГ. Постепенно снижается СКФ, вплоть до выраженной и тяжелой почечной недостаточности [66; 99; 100].

К числу основных компонентов лечебной стратегии у лиц с диабетической нефропатией относят: изменения образа жизни; контроль АД; блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14] (наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или сартанами при диабетической нефропатии сейчас появилась хорошая «доказательная база» для селективного нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов III поколения – финеренона) [96]; лечение гиперлипидемии [127]; назначение ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [101]; контроль гликемии (у больных с диабетической нефропатией на фоне СД 2 типа для замедления прогрессирования снижения функции почек большое значение сейчас придается применению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2, показавших в серьезных исследованиях значительные ренопротекторные эффекты) [121; 186; 193; 194; 207]. По мере ухудшения функции почек и развития более тяжелых стадий почечной недостаточности в лечении больных с ДНП все большее значение приобретают лечение анемии, нарушений фосфорно-кальциевого и водно-электролитного баланса, а в последующем – методы замещения функции почек – диализ и трансплантация [37; 66; 101; 127; 207].

### **1.2.3 Диабетическая ретинопатия**

Еще одним классическим микрососудистым осложнением при СД 2 типа является диабетическая ретинопатия [38; 66]. Это – одно из наиболее распространенных осложнений, с течением времени развивающееся практически у каждого больного диабетом, являющееся закономерным результатом прогрессирования связанных с СД нарушений в микроциркуляторном русле

сетчатки (нарушения перфузии, ишемия, гиперпродукция факторов сосудистого роста, неоваскуляризация, развитие макулярного отека) и приводящее к значительному снижению и потере зрительных функций [103; 140; 163; 187]. Эксперты отмечают, что начальные этапы развития диабетической ретинопатии присутствуют практически у всех больных с СД 2 типа [163; 187; 209]. До 45-60 % лиц с этим осложнением диабета не осведомлены о его наличии, вследствие чего не обследуются и не получают адекватного лечения [209]. Наиболее важным среди факторов риска диабетической ретинопатии считают неудовлетворительный контроль гликемии; показано, что риск устойчивой прогрессии диабетической ретинопатии у лиц с уровнями HbA1C в пределах 9-10 % в 5-7 раз выше, чем при значениях HbA1C 6-7 % [38; 187; 209]. В то же время, устойчивый контроль гликемии на целевых уровнях (обычно это уровни HbA1C 6,5-7,0 %) позволяет значительно уменьшить частоту развития микрососудистых осложнений при всех типах СД [38; 75; 187; 209]. Важно, чтобы достижение этих целевых уровней гликемии происходило на возможно более ранних этапах развития диабета. Это связано с тем, что имевшиеся ранее высокие уровни гликемии будут продолжать неблагоприятно влиять на сосудистый риск еще в течение длительного времени после момента достижения целевых значений гликемии [18; 114; 135; 172]. Кроме того, в числе факторов диабетической ретинопатии также – давность диабета, возраст его начала, АГ и дислипидемии (особенно гипертриглицеридемия) [66; 187]. Разночтение имеется в вопросе об ассоциации диабетической ретинопатии с другими микрососудистыми осложнениями диабета; в части сообщений такую устойчивую связь отмечают, в других для подтверждения ее наличия полагают необходимым проведение дополнительных исследований [166; 189].

Присущие диабету метаболические нарушения обуславливают развитие многочисленных изменений, оказывающих негативные эффекты на структуры сетчатки глаза [187]. Начальными этапами развития диабетической ретинопатии при этом являются потеря перicyтов сосудов сетчатки (клеток, осуществляющих опорную функцию для эндотелиальных сосудистых клеток), утолщение базальной эндотелиальной мембраны стенки сосудов, дефекты кровотока в сетчатке [103;

187]. Нарастание процесса утраты ретинальных перицитов приводит к тому, что стенка микрососудов становится более податливой (с последующим формированием микроаневризм) и хрупкой [187]. Важную роль в развитии диабетической ретинопатии отводят изменениям реологии крови (к которым предрасполагают ассоциированные с диабетом повышение агрегации тромбоцитов, интегрин-зависимое усиление адгезивных свойств лейкоцитов) и дисфункции эндотелия сосудов [5; 38; 144; 204]. Все эти изменения способствуют нарушению структуры и функции гемато-ретинального барьера и повышению проницаемости сосудов сетчатки [135; 140; 187]. В свою очередь, это обуславливает повышение риска развития ретинальных кровоизлияний, отека сетчатки, формирования плотных экссудатов [66; 187]. Развивающиеся со временем склеротические процессы и дальнейшее нарастание эндотелиальных поражений приводят к сужению сосудов сетчатки, уменьшению перфузии, а затем к облитерации капилляров и мелких сосудов [66; 140; 187]. Связанная с этим процессом ишемизация сетчатки служит мощным стимулятором повышения локальной продукции ангиогенных факторов роста, таких, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelium growth factor – VEGF) [5; 66]. Не останавливаясь в деталях на особенностях патофизиологии диабетической ретинопатии отметим, что важную роль в ее развитии играют такие факторы, как ишемия сетчатки с вовлечением центральной ямки; диабетический макулярный отек в области центральной ямки или рядом с ней; преретинальное или витреальное кровоизлияние; отслойка сетчатки; неоваскулярная глаукома [38; 66; 187]. Снижение зрения также может быть следствием косвенного влияния васкулопатии при диабете, например, окклюзии или эмболизации сосудов сетчатки на фоне ускоренного вследствие диабета их атеросклеротического поражения [39; 54; 163; 195]. Клинические проявления диабетической ретинопатии включают микроаневризмы, геморрагии, ватообразные очаги, твердые экссудаты, интратетинальные микрососудистые аномалии, а также венозные нарушения, включая петли, извитость и четкообразность [66; 103; 163].

### 1.2.4 Диабетическая нейропатия

Диабетические нейропатии рассматриваются как наиболее частое осложнение диабета, они представляют собой нейродегенеративный процесс, причинами которого являются микрососудистые и метаболические изменения в нервных волокнах вследствие хронического действия гипергликемии (при отсутствии других причин его возникновения) [7; 98]. При диабетических нейропатиях происходит преимущественное вовлечение сенсорных и вегетативных нервных волокон (в меньшей степени в патологический процесс вовлекаются моторные нервные волокна), проявляющееся разнообразными неспецифическими клиническими синдромами [7; 35; 84; 113; 191]. Диабетические нейропатии представлены диабетическими периферическими нейропатиями (ДПН), среди которых наиболее распространена дистальная симметричная полинейропатия, но могут быть и мононейропатии различных локализаций; также представлены диабетические вегетативные / автономные нейропатии (вариантами которых являются сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная, мочеполовая и другие) [47; 48; 191; 214]. Более подробно в дальнейшем остановимся на характеристике ДПН.

Периферические нейропатии весьма распространены, они регистрируются не менее чем у 8 % лиц общей популяции, их частота возрастает до 15 % среди лиц в возрасте >40 лет [73; 180]. В западных странах наиболее частой причиной периферических нейропатий являются предиабет и СД 2 типа (т.е. ДПН) [7; 180]. ДПН является наиболее частым среди хронических осложнений СД 2 типа, она существенно ухудшает качество жизни больных, неблагоприятно влияет на прогноз, она также рассматривается как наиболее весомый по затратам на лечение компонент клинической картины диабета [12; 94; 119; 130]. В целом подсчитано, что на лечение больных с СД и его осложнениями в мире ежегодно затрачивается около 10 % бюджета систем здравоохранения, что может составлять до 760 млрд. долларов США, при этом наиболее значимая часть этой огромной суммы приходится на долю затрат на лечение ДПН (конкретные данные оценки этой

суммы разнятся у разных авторов, но общая трактовка ее размера остается сходной) [119; 130]. Распространенность ДПН среди лиц с СД 2 типа достигает, в зависимости от подходов к ее диагностике 50-80 %, при этом в одних исследованиях прослеживается повышение этой цифры с увеличением длительности диабета, в то время как в других сообщениях такая связь не просматривается [73; 180]. Наиболее высокие значения распространенности ДПН у лиц с СД 2 типа при применении таких чувствительных методов, как конфокальная микроскопия роговицы (60 %), электронейромиография (до 65 %), количественное сенсорное тестирование (71 %), подошвенная термометрия (77 %) [23; 32; 74; 78; 79; 106; 147]. Достаточно значительной считается распространенность ДПН у лиц с предиабетом [108; 180]. Обсуждается проблема сочетания ДПН и других микрососудистых диабетических осложнений, здесь данные литературных источников в определенной степени противоречивы – от подтверждения тесной ассоциации между этими состояниями до мнения о высоких долях лиц, у которых изолированно присутствует какое-либо из этих осложнений [39; 94; 189].

До 75 % всех случаев ДПН приходится на долю дистальной симметричной полинейропатии [66; 139; 180]. Учитывая то, что в части случаев клинические проявления ДПН присутствуют уже на момент установления диагноза СД 2 типа, а также принимая во внимание частое бессимптомное ее течение на начальном этапе, эксперты указывают на необходимость проведения скрининга на наличие ДПН сразу в период диагностики диабета и в последующем на регулярной основе [12; 32; 86; 113]. Этому скринингу придается большое значение – показано, что наличие даже бессимптомных вариантов ДПН ассоциировано с повышением риска ампутаций в 1,7 раза, а при наличии повреждений нижних конечностей в сочетании с ДПН этот риск возрастает до 12-кратного [86; 108]. Серьезную проблему составляют и различные формы диабетической вегетативной нейропатии [47; 48]. Так, при 20-летней давности СД 2 типа распространенность сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии достигает 60 % и более, этот вид нейропатии рассматривается как важный фактор риска развития сердечно-сосудистой смертности [47; 48; 59]. Достаточно значима и распространенность иных форм

диабетической вегетативной нейропатии, все они могут оказывать заметное влияние на качество жизни больных с СД 2 типа [47; 48].

Несмотря на активное изучение, механизмы развития ДПН во многом являются дискуссионными [170]. Среди повреждающих факторов большое значение придается гипергликемии, в особенности устойчивой и длительной, наличие которой ассоциировано с гликированием структур нервов и нейротубулина, развитием полиольного отека, дефицита  $K^+Na^+$ -АТФ-азы и миоинозитола, высокой концентрацией ионов  $Na^+$  в аксонах, демиелинизацией и гибелью аксонов [16; 160; 170; 196]. Гиперинсулинемия при СД 2 типа может способствовать формированию гипертрофии стенки и спазму *vasa nervorum*, благоприятствовать процессам гиперкоагуляции и микротромбозирования снижению кровотока, эндоневральной гипоксии [66; 144; 145; 165; 170].

Определенную роль играет присущая СД 2 типа гипер- и дислипидемия, которая может приводить к активации перекисного окисления липидов, усилению оксидативного стресса, демиелинизации и деструкции аксонов, повреждению *vasa nervorum*, ишемизации нервов [84; 105; 139; 165; 170]. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) плазмы при СД 2 типа окисляются при участии активных форм кислорода до окисленных ЛПНП, которые связываются с лектиноподобными рецепторами 1-го типа (LOX1), Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и RAGE. Это запускает серию сигнальных каскадов, включая активацию каспазы 3 и дегенерацию ядерной ДНК, что в свою очередь опосредует дополнительное развитие воспаления и накопления кислородных радикалов, и в конечном итоге вызывает повреждение периферических нервных волокон [51; 58; 66; 84; 165; 170].

Негативную роль также могут играть эпизоды гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярности и лактатацидоза, способствующие развитию нарушений функции и структуры сенсомоторных и вегетативных нервных проводников [66; 170]. Модулирующие эффекты на течение ДПН оказывают наследственные факторы, возраст, сопутствующие болезни, вредные привычки, неблагоприятные социальные и иные факторы [180; 214].

Предиабет и диабет изменяют структуру как немиелинизированных, так и миелинизированных волокон [84; 108]. Наиболее ранние изменения происходят на уровне немиелинизированных С-волокон с начальной их дегенерацией и регенерацией, что приводит к боли, аллодинии и гиперестезии [66; 160]. Со временем дегенерация преобладает над регенерацией и происходит потеря С-волокон, что часто наблюдается у пациентов с предиабетом [66; 84]. Вероятно, что С-волокна более восприимчивы к метаболическим повреждениям в значительной степени из-за того, что им не хватает степени защиты и дополнительных питательных веществ, которые получают миелинизированные аксоны от Шванновских клеток [66; 84; 112]. По мере развития патологии мелких волокон в ходе ДПН начинают возникать легкая сегментарная демиелинизация аксонов и ремиелинизация [66; 84; 86; 196]. По мере прогрессирования процесса демиелинизация нарастает, развивается аксональная дегенерация миелинизированных волокон. Эта последовательность событий в развитии ДПН свидетельствует о потере защитного и питательного потока от Шванновских клеток к миелинизированным аксонам, что в конечном итоге приводит к потере аксонов [66; 84; 86; 112; 196]. Патологические изменения при ДПН имеют направление от дистального отдела нервных волокон к проксимальному, что соответствует клинической симптоматике (характер нарушений по типу «перчаток и носков») [86; 98]. Накапливающиеся данные показывают, что Шванновские клетки – это не просто «пассивная» защитная оболочка для аксонов, они обеспечивают метаболическую поддержку аксонов. У лиц с диабетом эта их функция нарушается [66; 84; 112]. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что все нервное волокно, от нейрона спинномозгового ганглия до периферических рецепторов, являются мишенью диабета [66; 160]. Механизм повреждения Шванновских клеток при диабете изучен недостаточно, но известно, что у этих больных имеет место нарушение переноса из Шванновских клеток в аксон рибосом, ответственных за внутриаксональную трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК), что оказывает негативное влияние на синтез

белков цитоскелета аксона и сопровождается нарушением аксонального транспорта белков на его периферии [66; 112].

При СД 2 типа, когда имеется чрезмерное поступление субстрата, образуется избыточное количество ацетил-коэнзима А, который метаболизируется в ацетилкарнитин, оказывающий токсичное действие на Шванновские клетки и нейроны [66; 112; 160; 196]. Накопленный ацетилкарнитин высвобождается из Шванновских клеток и способен вызывать дегенерацию аксонов, которая, как предполагается, связана с митохондриальной дисфункцией [66; 160]. Параллельно избыточное катаболизирование  $\beta$ -окислением свободных жирных кислот в ответ на гипергликемию, вызывает повреждение Шванновских клеток посредством генерации активных форм кислорода, системного и местного воспаления через активацию макрофагов с последующим продуцированием цитокинов и хемокинов [66; 91; 160; 165; 208].

Известно, что развитие гипергликемии сопровождается нарушением процессов окислительного фосфорилирования со значительным увеличением продукции активных форм кислорода [91; 165; 170]. С их избыточным количеством не справляются антиоксидантные системы Шванновских клеток и аксонов, что впоследствии приводит к митохондриальной недостаточности, метаболическому и окислительному повреждению Шванновских клеток и нейронов. Дисфункция митохондрий приводит к дефициту энергии, нарушению аксоплазматического тока, травматизации и разрыву аксонов [112; 165].

Повышенный уровень глюкозы вызывает гликирование многочисленных структур и функциональных белков с образованием конечных продуктов гликирования [64; 167]. Их избыточное накопление наблюдается в периферической нервной ткани при ДПН, что коррелирует с уменьшением количества нервных волокон [214]. Повышение уровней конечных продуктов гликирования приводит к изменению или потере функции белков, а взаимодействие этих субстанций со специфическими рецепторами к ним (RAGE) вызывает модификацию экспрессии генов внутриклеточной передачи сигналов [64; 66; 170]. В свою очередь, этот процесс сопровождается избыточным высвобождением провоспалительных

молекул и свободных радикалов. Накопление конечных продуктов гликирования в нервной ткани считается одной из основных причин возникновения ДПН [64; 66; 165; 167; 170].

В качестве дополнительного патологического механизма развития ДПН рассматриваются дефекты кровоснабжения периферических нервов [48; 94; 108]. У лиц с СД 2 типа могут наблюдаться изменения плотности эндоневральных капилляров, что трактуют как реакцию на вызванную диабетом ишемию. Кроме того, у больных диабетом снижается количество медиаторов образования сосудов, включая инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста нервов и ангиопоэтины [145].

У 30-50 % больных с ДПН возникает нейропатическая боль, реже может возникнуть аллодиния (боль вследствие воздействия раздражителей, обычно ее не вызывающих) и парестезии [2; 98; 160; 165]. Нейропатическая боль является наименее изученным звеном патогенеза ДПН. Она чаще встречается у женщин, ее появление обычно ассоциируется с тяжелым течением ДПН [98; 180]. В основе нейропатической боли лежит гипервозбудимость сенсорных нейронов [12; 66; 122]. Поврежденные вследствие гипергликемии сенсорные нейроны приобретают способность к повышенной возбудимости и генерируют потенциалы действия в отсутствие стимула (спонтанная, аберрантная активность). Эта аберрантная активность является решающим фактором поддержания нейропатической боли при ДПН [66; 165; 170]. Считается, что центральное место в патогенезе нейропатической боли занимает дисфункция ионных каналов, которая приводит к избыточной нейрональной активности, поддерживаемой сенсibilизированными ноцицепторами и эктопическими очагами в дегенерирующих нервных волокнах [7; 66]. Избыточная нейрональная активность сопровождается чрезмерной синаптической передачей в заднем роге спинного мозга, являющемся важной составной частью центральной антиноцицептивной системы [66; 180; 214]. При диабете наблюдаются нарушения в нисходящей системе модуляции боли (проведения болевых импульсов), что на фоне избыточной синаптической активности в заднем роге спинного мозга сопровождается усиленным потоком

болевых импульсов в центральную нервную систему, приводит к возникновению центральной сенситизации с образованием локусов (очагов) аномальной электрической активности [124; 177].

Достаточно сложным является вопрос о диагностике ДПН [86; 98]. Хотя на этот счет существуют четкие рекомендации отечественных и зарубежных специалистов [12; 32; 164], ряд компонентов здесь продолжает дискутироваться, включая чувствительность и специфичность различных диагностических подходов, целесообразность их дифференцированного использования с учетом доступности оборудования и квалификации диагноста [86]. В общих чертах, позиция экспертов в отношении скринингового обследования для выявления ДПН выглядит следующим образом. Всем больным необходимо выполнять оценку клинических проявлений ДПН на момент установления диагноза СД 2 типа, с последующим ежегодным подобным обследованием [113]. Скрининг для выявления ДПН также показан лицам с предиабетом (при наличии дисгликемии, включая нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемии натощак) при наличии у них клинических проявлений ДПН [86; 191]. Для скрининга используют оценку симптоматики и объективных признаков ДПН [86; 98; 191]. Оценка симптоматики ДПН должна включать тщательный сбор анамнеза и исследование температурной или болевой чувствительности и вибрационной чувствительности с использованием камертона 128 Гц. Всем больным необходимо выполнять ежегодное исследование с использованием монофиламента весом 10 г для оценки риска развития язв стопы и ампутации [66; 86; 191]. Электрофизиологическое исследование или направление к неврологу редко считается показанным на этапе скрининга, за исключением ситуаций наличия атипичных клинических признаков, неясного диагноза или подозрения на иную этиологию поражения [78; 79; 124; 177]. Атипичные признаки включают бóльшую выраженность моторной нейропатии по сравнению с сенсорной, быстрое начало или асимметрию проявлений [66; 86; 191].

Среди скрининговых подходов наиболее распространены различные анкеты, опросники и шкалы (NSS, DNS, NPQ, NIS-LL, MNDS, LANSS, DN4 и др.), исследования болевой, тактильной и температурной чувствительности [66; 98;

211]. Требуемыми специализированного оборудования, а поэтому более дорогими и менее доступными экспресс-методами, используемыми для выявления ДПН преимущественно в западных клиниках, являются автоматизированные системы Neuropad и Sudoscan (с оценкой судомоторной функции), а также системы качественной и количественной оценки порога болевой и температурной чувствительности [32; 98]. Значительный объем информации в отношении особенностей ДПН может быть получен при использовании электронейромиографии, конфокальной микроскопии роговицы и кожно-пункционной биопсии (Dermo Punch), использование которых в широкой практике также довольно ограничено [78; 79; 98; 106; 108].

### **1.3 Возможности ультразвукового исследования периферических нервов при диабетической периферической нейропатии**

В течение последних лет в качестве весьма информативного и относительно доступного инструментального метода диагностики ДПН завоевывает признание ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов [72; 84]. В ряде сообщений показано, что данные УЗИ МБН позволяют выявлять ранние доклинические этапы становления ДПН, что обеспечивает возможность своевременно корректировать терапевтическую тактику и повышать эффективность лечения ДПН [72; 76; 90]. В широкой отечественной клинической практике этот метод оценки больных с СД 2 типа пока распространения не получил [76]. Существует целый ряд нерешенных аспектов проблемы УЗИ периферических нервов у обсуждаемой категории больных. Так, недостаточно данных о взаимосвязи ультразвуковых особенностей нервов с отдельными клиническими проявлениями ДПН: одни исследователи сообщают о преимущественной ассоциации нейропатической боли с гипоехогенностью нервных стволов, другие указывают на ее связь с увеличением ППС нерва и обеднением его фасцикуляции [72; 90; 97; 107; 136]. Нет единства во взглядах на зависимость ультразвуковых

изменений нервов от клинико-лабораторных характеристик СД 2 типа [72; 136; 149].

Важную информацию о наличии и особенностях ДПН предоставляет электронейромиография (ЭНМГ) [78; 79]. ЭНМГ – современный и высокоинформативный метод диагностики, основанный на регистрации и изучении биоэлектрической активности нейро-мышечного аппарата в покое и при его активации [78; 79]. Электродиагностические исследования являются чувствительными, специфическими и проверенными мерами наличия полинейропатии [124]. Помимо возможностей ЭНМГ в верификации ДПН, показано, что метод позволяет выявить диагноз на субклинической стадии. Единичные современные отечественные публикации подтверждают эту возможность [12; 124].

Ряд авторов утверждают, что диагноз ДПН требует применения стимуляционного воздействия по крайней мере на два нерва, один из которых должен быть икроножным [72; 78]. Другие авторы полагают, что для исследования необходимо оценивать 3-4 нерва [124; 192]. Высказано мнение о приемлемости одностороннего исследования, учитывая симметричный характер состояния [79]. В этом случае предлагают проводить одностороннюю оценку двигательных реакций малоберцового, большеберцового и срединного нервов, сенсорных ответов икроножного и срединного нервов и F-волны большеберцового нерва; также могут быть проверены моторные и сенсорные реакции локтевого нерва. ЭНМГ-исследование неинвазивно, обеспечивает высокочувствительное измерение функционального состояния сенсорных и моторных нервных волокон. Включение ЭНМГ в оценку полинейропатии выводит ее диагностику на более высокий уровень специфичности [78; 79; 191; 192].

Клиническая картина симметричной ДПН весьма полиморфна [191; 196]. У некоторых больных она длительное время может протекать бессимптомно вплоть до момента развития диабетической стопы [146; 159]. Клинические симптомы различаются в зависимости от типа задействованных сенсорных волокон. Чаще всего ранние и впервые возникшие симптомы вызваны поражением тонких

нервных волокон и включают боль и дизестезию (неприятные ощущения жжения) [12; 191]. У 25 % пациентов с симметричной ДПН нейропатическая боль может быть первым симптомом болезни [32; 165]. Боль носит жгучий, стреляющий характер, может сопровождаться ощущением удара электрическим током. Часто боль сопровождается парестезиями, усиливается в ночное время суток [32; 165]. Нейропатическая боль имеет тенденцию к чрезмерному усилению при действии болевых раздражителей (гипералгезия), при контакте с одеждой, обувью, постельным бельем (аллодиния) [32; 66]. Нейропатическая боль может приобретать интенсивный характер, являясь причиной психических нарушений (тревожные расстройства, депрессия, аффективные нарушения и др.), снижения качества жизни, инвалидности [66; 201]. Вовлечение крупных нервных волокон при ДПН сопровождается возникновением онемения, парестезий без болей, снижением чувствительности в дистальных отделах конечностей [98; 108]. Больные жалуются, что в стопах возникают ощущения, что они «окутаны шерстью» и ходят в «толстых носках», что между полом и стопой имеется прокладка из толстой ткани [12; 66]. У них формируется сенситивная атаксия (появление шаткости в позе Ромберга при закрывании глаз), затруднено передвижение в темное время суток (нарушение зрительного контроля) [113; 170]. Характерно снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, а при длительном течении заболевания снижаются или выпадают коленные рефлексы. При большом стаже заболевания чувствительные расстройства могут определяться и в кистях. Нередко такие лица не предъявляют жалоб, и признаки поражения периферических нервных волокон выявляются при обследовании пациента. Как и в нижних конечностях, это может быть снижение болевой и вибрационной чувствительности [32; 113; 170]. В редких случаях возникают болевые ощущения, однако они носят существенно менее выраженный характер, чем в стопах [32; 66]. При длительном течении ДПН могут возникать нарушения в двигательной системе [113; 170]. Осмотр позволяет обнаружить атрофию мелких мышц стопы, таких как короткий абдуктор большого пальца, короткий разгибатель пальцев стопы (что может приводить к характерной форме пальцев: вид «когтистой лапы») [66; 191]. На более поздних стадиях атрофия может

затрагивать мышцы переднего отдела голени [66]. Следует отметить, что двигательные нарушения могут отсутствовать даже при тяжелом течении ДПН, что подчеркивает преимущественное вовлечение сенсорных волокон [113; 170]. Комбинация типичных жалоб и симметричного нарушения чувствительности в дистальных отделах ног, или наличие типичных объективных признаков при отсутствии жалоб у больного с СД 2 типа с большой вероятностью указывает на наличие ДПН и обычно не требует проведения дополнительного диагностического поиска [32]. В связи с тем, что почти у половины больных СД 2 типа вовлечение периферической нервной системы может протекать бессимптомно или малосимптомно, наличие ДПН может быть констатировано иногда лишь на этапе развития диабетического поражения стопы [32; 191]. В дифференциальной диагностике ДПН считают важным учитывать необходимость ее отграничения от других возможных причин дистальных полинейропатий [66; 98].

Несмотря на существование специализированных отечественных и международных рекомендаций, посвященных вопросам выбора оптимальной лечебной тактики при ДПН, многие аспекты этой проблемы остаются предметом дискуссий [32; 83; 157]. Среди лечебных мероприятий важное место традиционно отводят соблюдению стандартных для диабета немедикаментозных рекомендаций (диета, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки, отказ от курения) и настойчивому контролю гликемии [32; 110; 120]. Заметную роль могут играть ортопедические мероприятия (ортезирование), психотерапевтические подходы, физиотерапия, лечебная физкультура, массаж, акупунктура [32; 108; 120; 191]. Из медикаментозных подходов признание получили так называемая «патогенетически-ориентированная фармакотерапия» («pathogenetically oriented pharmacotherapy»), включающая  $\alpha$ -липоевую кислоту и бенфотиамин), габапентиноиды (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (дулоксетин, amitриптилин, венлафаксин), ингибитор холинэстеразы ипидакрин (в работах отечественных специалистов), опиоиды (трамадол, агонисты  $\mu$ -опиоидов оксикодон и тапентанол), топические анальгетики (капсаицин), а также их комбинации [32; 66; 71; 191].

В недавно опубликованных серьезных рандомизированных исследованиях (NATHAN 1 и BENDIP) антиоксидант –  $\alpha$ -липоевая кислота и тиаминовый дериват и ингибитор накопления конечных продуктов гликирования – бенфотиамин при использовании у лиц с ДПН на протяжении от 5-24 недель до 4 лет продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности и благоприятные эффекты на клинические проявления ДПН, включая боль (в том числе нейропатического характера), парестезии и онемение. Также были показаны их позитивные воздействия и на течение еще бессимптомных и малосимптомных вариантов ДПН [123; 178]. Механизмы позитивных эффектов этих препаратов обсуждаются, среди них рассматривается роль благоприятного влияния на такие важные в развитии ДПН патофизиологические процессы, как оксидативный стресс, изменения полиолового и гексокиназного путей метаболизма глюкозы, активация протеинкиназы С, накопление в тканях конечных продуктов гликирования [32; 71; 123; 178]. В то же время, не все препараты с антиоксидантными свойствами в равной степени эффективны при ДПН. Так, классический антиоксидант витамин Е в недавнем рандомизированном исследовании, длившемся 1 год, не смог продемонстрировать убедительного влияния на симптоматику ДПН [40]. Важно подчеркнуть, что основой профилактики и лечения ДПН во всех случаях должен быть адекватный и настойчивый контроль гликемии, поскольку без стабильного поддержания ее уровней на целевых величинах эффективность всех остальных лечебных мероприятий отчетливо снижается [66; 75].

Серьезной проблемой является лечение развернутых этапов ДПН, протекающих с явными клиническими проявлениями, включая болевые ощущения, парестезии, онемение, сенсорно-моторные и вегетативные нарушения [157; 164]. Предложены многочисленные фармакологические и нефармакологические подходы, со многими из них проводились рандомизированные исследования (с некоторыми – десятки таких исследований), результаты которых отражены в действующих сейчас рекомендациях по лечению ДПН [32; 164; 184]. Учитывая частое наличие у больных с диабетом многообразных клинически значимых сопутствующих заболеваний, особое значение при выборе перечисленных выше

весьма активных фармакологических средств приобретает отбор больных [164; 184]. Так, например, прегабалин и габапентин могут применяться при сниженной функции печени и (в сниженных дозах) при нарушении функции почек. Однако, их использование ассоциировано с повышением массы тела, возможностью развития отека, сонливости, головокружения [179; 184]. Эти препараты следует использовать с осторожностью у лиц, получающих пиоглитазон, а также у больных с манифестной хронической сердечной недостаточностью [179; 184]. Подобные предосторожности необходимы при использовании каждого из применяемых подходов [66]. Здесь же укажем на высокую распространенность и серьезность побочных эффектов от нестероидных противовоспалительных препаратов, кроме того, их эффективность при болевых формах ДПН вызывает значительные сомнения, ввиду всего этого применение их у этой категории лиц сейчас ограничено [32; 66; 164].

При недостаточной эффективности в дополнение к перечисленным могут применяться малоинвазивные мероприятия (чрескожная электрическая или электромагнитная стимуляция, перинеуральное введение растворов под ультразвуковым контролем для уменьшения отека, сдавления и воспаления нерва), а также хирургическое вмешательство для декомпрессии нерва [40; 69; 83; 122; 143]. При обсуждении лечения ДПН эксперты подчеркивают дефицит данных крупных исследований эффективности и безопасности предлагаемых подходов, констатируют широкий разброс методологии и критериев отбора больных в анализируемых работах, обращают внимание на неоднозначность трактовок получаемых результатов [40; 191]. Лишь в единичных сообщениях приводится информация о возможностях лечебных программ у бессимптомных и малосимптомных лиц с ДПН [83; 108].

В качестве одного из возможных дополнительных методов лечения ДПН (в составе комплекса используемых мероприятий) дискутируется место перинеурального введения лекарственных препаратов [83; 161; 168; 198]. Его в сочетании с другими лечебными подходами предлагают применять в особенности у лиц с ДПН при наличии симптомов компрессии периферических нервов [83; 161;

168; 198]. Хотя эта манипуляция рассматривается как альтернативный и вспомогательный подход и, хотя она не входит в официальные мировые рекомендации по лечению ДПН в силу отсутствия данных масштабных рандомизированных исследований, в целом ряде случаев она может обеспечивать получение приемлемого клинического результата [168; 198]. Благоприятное влияние перинеурального введения метилпреднизолона связывают с комбинацией противоотечного и противовоспалительного воздействия, с устранением сдавления нерва и уменьшением симптоматики ДПН [83; 85; 198]. Сообщают об удовлетворительной переносимости манипуляции без повышения артериального давления и гликемии [83; 85; 198]. С учетом достаточно высокой эффективности, удовлетворительной переносимости и доступности метода перинеурального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем, некоторые эксперты полагают, что он может более широко использоваться в комплексном лечении больных с ДПН при наличии симптоматики компрессии нервов, хотя для более обстоятельного суждения о месте этого подхода в комплексном лечении ДПН требуются дополнительные исследования [83; 198].

Завершая изложение материала настоящего обзора литературы, можем его кратко суммировать следующим образом. Как СД 2 типа в целом, так и его микрососудистые осложнения, в частности, представляют собой крайне актуальные мультидисциплинарные проблемы [7; 111; 138]. Микрососудистые осложнения диабета оказывают глубокое неблагоприятное влияние на прогноз, повышают риск инвалидизации и смертность, имеют ряд общих особенностей патофизиологии [66; 111; 138]. Несмотря на многочисленные проведенные исследования, целый ряд аспектов проблемы микрососудистых осложнений при СД 2 типа требует продолжения исследований [19; 21; 22; 45; 157]. 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 УЗИ периферических нервов) и лечению (такие как применение глифлозинов у лиц с начальными субклиническими вариантами диабетической нефропатии, эффекты этих препаратов на течение иных микрососудистых осложнений, возможности метода перинеурального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем в качестве компонента комбинированной лечебной тактики при ДПН).

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микрососудистые осложнения часто представлены у больных с СД 2 типа и являются одними из ведущих факторов отягощающих прогноз [111; 132]. Ряд аспектов этой проблемы, включая вопросы прогнозирования и выбора лечебной тактики, требуют дальнейшего изучения [66; 167]. Настоящая глава представляет использованные в данном исследовании методы и характеристику обследованных лиц; методология и объем работы соответствуют ее цели и задачам.

#### 2.1 Методы исследования

Проспективное наблюдение проводилось за 122 больными с СД 2 типа, который у всех этих лиц имел продолжительность не менее 7 лет. Среди них было 64 (52,5 %) мужчины и 58 (47,5 %) женщин, их средний возраст составил  $62,3 \pm 9,5$  года. Продолжительность наблюдения за больными была  $11,8 \pm 4,2$  месяца. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц, которые были сравнимы с основной группой по полу и возрасту. Диагноз СД 2 типа, а также его микрососудистых осложнений (диабетических нефропатии, ретинопатии, а также диабетической периферической нейропатии – ДПН) у всех больных устанавливали на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов [2; 32], при этом детально оценивали особенности диабетических микроангиопатий. На основании общепринятых подходов также констатировали наличие макрососудистых осложнений (перенесенные инфаркты миокарда – ИМ, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, фибрилляция предсердий – ФП, перенесенные мозговые инсульты, периферические сосудистые поражения) и ассоциированных с СД 2 типа коморбидных нарушений (неалкогольная жировая болезнь печени, гипотиреоз) [2; 138; 154].

У всех больных оценивали жалобы и анамнез (с установлением факторов сердечно-сосудистого риска), выполняли объективное исследование, проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные тесты. Забор

венозной крови для этих исследований производили натощак ( $\geq 12$  ч без приема пищи), больных инструктировали воздерживаться от физического и эмоционального перенапряжения в течение 12 часов и от курения – в течение 3-х часов до исследования. Определение уровней гликированного гемоглобина (HbA1C), общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, креатинина и мочевой кислоты выполняли фотометрическим методом с помощью анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан) и наборов производства Россия и Молдова. СКФ подсчитывали по формуле Кокрофта-Голта [87]. Наряду с оценкой общеклинических анализов мочи также определяли уровни суточных потерь белка с мочой и альбумин-креатининовое соотношение (ACR) мочи [142].

Для иммуноферментных исследований образцы крови после ее забора хранили при температуре ниже минус  $20^{\circ}\text{C}$  в течение не более 6 месяцев, не допуская повторного размораживания [46]. Уровни инсулина, вч-СРБ, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина 6 (IL-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и цистатина С в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител (наборы ИФА-Вектор-БЕСТ, Новосибирск, Россия). При выполнении иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция.

Индексы базальной инсулинорезистентности (НОМА-IR) и функции бета-клеток поджелудочной железы (глюкотоксичности) (НОМА-В) оценивали с помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) и подсчета индексов НОМА-IR и НОМА-В. При этом использовали формулы [2; 91]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)}}{22,5}$$

$$HOMA-B = \frac{20 \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)}}{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5}$$

У всех больных с целью установления особенностей имеющихся у них микрососудистых и макрососудистых осложнений СД 2 типа и распространенной коморбидности наряду с рутинными клинико-лабораторными исследованиями неоднократно в динамике проводили осмотры смежными специалистами, такими как нефролог, офтальмолог, невролог (с оценкой неврологического статуса и определением по общепринятым методикам состояния болевой, тактильной (10 G Diabetic Monofilament Tester, Wenzhou Caretek Medical Device Co., Ltd., Китай) и вибрационной (камертон по Ридель-Сейферу, частота 64-128 Гц, КаВе, Германия) чувствительности), а также кардиолог и хирург. Стадии выявленных нарушений устанавливались на основании общепринятых классификаций [2; 36; 103; 197]. Степень интенсивности болевых ощущений, обусловленных ДПН, 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) [211].

Всем больным в соответствии со стандартными рекомендациями [2; 88] выполняли электрокардиографические и эхокардиографические исследования, у 94 больных выполняли ультразвуковые исследования брахиоцефальных артерий, у 89 больных оценивали вазореактивность плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) (для этих исследований использовали систему «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА и аппараты «Хario SSA-660А», Toshiba, Япония, с использованием конвексного датчика с частотой 2-5 МГц, Canon Aplio 500, Canon, Япония, с использованием фазированного секторного датчика 5S1с частотой 2-5 МГц, GE LOGIQ V2 с использованием линейного датчика с частотой 10-12 МГц) [188]. Наличие и выраженность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), а также систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) констатировали на основании общепринятых подходов. Утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии констатировали при его величине >1,0

мм, а при значениях  $>1,2$  мм определяли его выраженное утолщение. Нормальной реакцией ПА в пробе с РГ считали прирост ее диаметра более чем на 10 % в сравнении с исходной величиной, при значениях этого прироста в пределах 5-10 % устанавливали умеренную степень нарушения вазореактивности, при еще более низких величинах – выраженную степень [188]. Ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства в соответствии со стандартным протоколом выполняли у всех больных, использовали ультразвуковые аппараты SSA-580A Nemio XG («TOSHIBA», Япония) с использованием конвексного датчика с частотой 3-6 МГц, SonoScape S20/S20 Pro (Китай) с использованием конвексного датчика с частотой 2-6 МГц.

Принимая во внимание высокую распространенность поражений МБН [34; 169] при ДПН и удобство его сонографической визуализации [49; 206], всем больным, а также 40 лицам контрольной группы выполняли в динамике УЗИ МБН. Его выполняли на аппаратах SonoScape S30 и GE LOGIC V2 с использованием линейных датчиков с частотой 10-12 МГц, с поддержанием на стабильных значениях глубины локации, ее фокуса и усиления (gain), при акустической мощности 100 % [49]. ППС нерва измеряли в стороне от участков, потенциально затрудняющих локацию, путем троекратного трассирования его внутреннего края по гиперэхогенному ободку в трех точках (в проекции бифуркации – на выходе из седалищного нерва, в малоберцовом канале и перед разделением на глубокую и поверхностную ветви), полученные три значения усредняли [149; 185]. Датчик располагали перпендикулярно поверхности, поиск нерва производился в движении. Нормальными значениями ППС МБН считали уровни  $\leq 12$  мм<sup>2</sup>, при величинах от 12 до 14,9 мм<sup>2</sup> констатировали незначительное увеличение этого показателя, при уровнях 15-20 мм<sup>2</sup> его считали умеренным, при  $>20$  мм<sup>2</sup> – выраженным [149; 185]. При анализе структуры нерва особое внимание обращали на выявление таких особенностей, как гипоехогенность, гипоехогенный ободок и обеднение фасцикуляции нерва, опираясь для установления этих характеристик на рекомендации [72; 84; 136]. Оценивали одно- и двусторонний характер вовлечения МБН. Дополнительно также определяли ультразвуковую структуру

большеберцового нерва для определения ее значимости в установлении наличия ДПН, при этом нерв лоцировали в месте, отстоящем примерно на 5 см проксимальнее медиального мышцелка [34; 169].

У 28 больных с клиническими проявлениями ДПН и у 19 лиц из контрольной группы выполнено ЭНМГ исследование; использовались стандартные подходы аппаратно-программный комплекс «Нейро-МВП-микро» (Россия). Стимуляционная ЭНМГ основывалась на регистрации и анализе вызванных электрических ответов мышцы, полученных путем прямой и непрямой электрической стимуляции нерва. Исследование М-ответа проводилось согласно общепринятым стандартам проведения стимуляционной ЭНМГ [78; 79]. Применялись одноразовые накожные электроды. Кожа в месте наложения электродов обрабатывалась 70 % этиловым спиртом. Активный электрод накладывался на моторную точку мышцы, референтный – на область сухожилия этой мышцы или на костный выступ, расположенный дистальнее активного электрода. Заземляющий электрод размещался между отводящим и стимулирующим электродами. Импеданс под электродами устанавливался от 5 до 10 кОм. Стимулирующий биполярный электрод накладывался в проекции нерва, иннервирующего данную мышцу в месте наиболее поверхностного его расположения. При этом катод располагался дистальнее, а анод – проксимальнее. Стимуляция проводилась прямоугольными импульсами длительностью от 0,2 мс до 1 мс, частотой 1 Гц, постепенно увеличивая силу тока, пока амплитуда получаемого моторного ответа не перестанет нарастать. Для правильной оценки амплитудных и скоростных показателей использовалось супрамаксимальное (на 25-30 % выше максимального) значение стимула.

Анализируемым параметром в исследовании М-ответа являлось изучение его амплитуды (мВ), которая отражала количество и синхронность активации двигательных единиц мышцы. Анализ амплитуды М-ответа осуществлялся по негативному пику. Норма амплитуды –  $>3,0$  мВ [78; 79].

В ходе проспективного наблюдения за больными продолжительностью  $11,8 \pm 4,2$  месяцев осуществляли оценку клинико-лабораторных и

инструментальных параметров в динамике, определяли случаи с развитием проявлений диабетических микрососудистых осложнений у тех больных, которые при первом обследовании таковых еще не имели, а также случаи с увеличением степени выраженности уже имевшихся диабетических микрососудистых осложнений. При этом анализировали для диабетической нефропатии случаи с увеличением уровней ACR в 2 и более раза по сравнению с его начальной величиной и / или снижением значений СКФ на 10 % и более по сравнению с ее начальным уровнем [66; 87; 142]; для диабетической ретинопатии – случаи с появлением ее признаков *de novo* у лиц, ранее их не имевших, а также случаи с нарастанием стадии ретинопатии в соответствии с классификационной шкалой ETDRS и международной классификацией диабетической ретинопатии, а также увеличения степени тяжести диабетического макулярного отека [103; 197]; для ДПН – случаи с возникновением клинических проявлений ДПН у тех больных, которые ранее их не имели, случаи отчетливого увеличения интенсивности симптоматики ДПН (с увеличением выраженности боли по ВАШ на 2 и более баллов и / или появлением нейропатической боли у тех, кто ранее этого проявления не имел), а также с увеличением ППС МБН на 30 % и более от исходной ее величины [211].

Всем 122 больным с СД 2 типа предписывалось соблюдение стандартных рекомендаций по изменению образа жизни, включая сбалансированное здоровое питание, ограничение поваренной соли, снижение избыточной массы тела, умеренную регулярную физическую активность, устранение курения, ограничение употребления спиртного и др.), а также применение адекватных сахароснижающих и органопротекторных лечебных подходов (в соответствии с имеющимися у них клиническими ситуациями), предусмотренных действующими отечественными и международными рекомендациями по лечению больных с СД 2 типа и его осложнениями [2; 88; 89; 182]. Целевые уровни HbA1C составляли 6,5-7,0 % [2; 75]. Во всех случаях при использовании соответствующих лечебных подходов учитывали наличие общепринятых противопоказаний, при выборе дозировок

лекарственных средств основывались на инструкциях производителя и имеющихся рекомендациях [2].

Разработанный протокол проспективного исследования применения различных вариантов органопротекторной терапии у больных с диабетическими микроангиопатиями был утвержден локальным комитетом по биоэтике. Критериями включения в это исследование явились: возраст 40-80 лет, наличие установленного диагноза СД 2 типа с наличием микрососудистых осложнений (с клиническими проявлениями или без таковых), применение адекватной сахароснижающей и органопротекторной терапии, отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению используемых органопротекторных средств, наличие информированного согласия. Критериями исключения из исследования были: СД 1 типа, перенесенный в течение последних 2 месяцев острый коронарный синдром / ИМ либо инсульт, неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, тяжелые нарушения ритма или проводимости, злокачественные новообразования, ХСН IV функционального класса по NYHA, выраженное снижение функции почек (хроническая болезнь почек – ХБП 4-5 стадий), невозможность регулярных посещений врача, наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств.

После учета всех перечисленных критериев, в дальнейшее наблюдение вошли 116 больных. При последующем наблюдении из исследования по причине недостаточно высокой приверженности к лечению выбыли 12 больных (ни в одном из этих случаев причиной прекращения участия в исследовании не было связано с развитием побочных эффектов лечения). Таким образом, запланированный период применения различных режимов органопротекторной терапии продолжительностью не менее 6 месяцев завершили 104 больных. Рисунок 2.1 схематично представляет протокол проспективного исследования применения различных вариантов органопротекторной терапии у больных с диабетическими микроангиопатиями и распределение по лечебным группам этих 104 больных, завершивший 6-месячный период наблюдения.

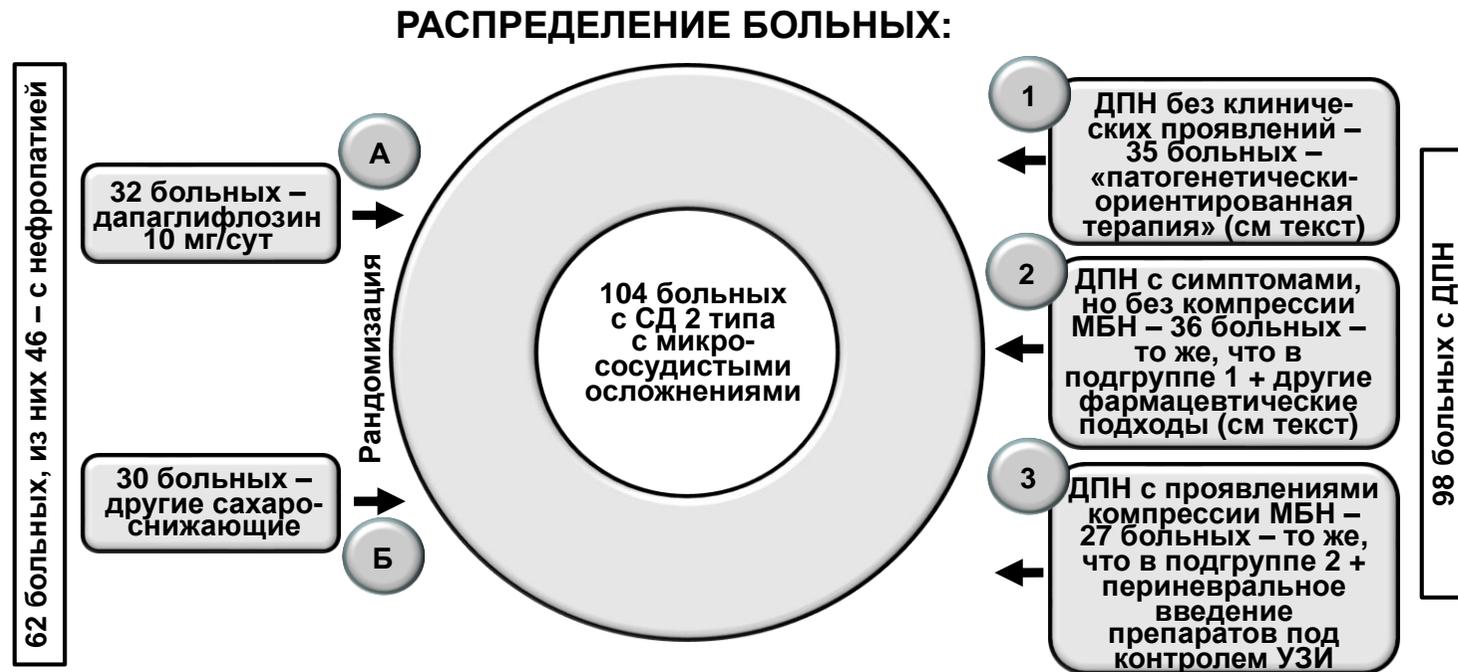
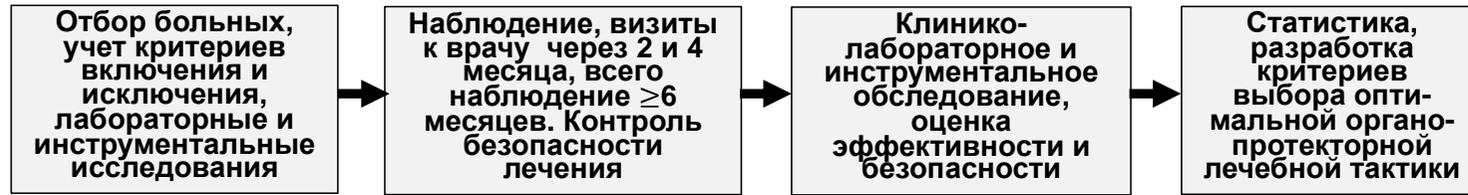


Рисунок 2.1 – Схема протокола проспективного исследования применения органопротекторной терапии у лиц с диабетическими микрососудистыми осложнениями (обозначения подгрупп представлены в окружностях)

Как видно из данного рисунка, в зависимости от особенностей имевшихся у больных с СД 2 типа микрососудистых осложнений, было предусмотрено проведение двух суб-исследований, носивших перекрестный характер (одно из них было рандомизированным, с использованием для этого метода конвертов). В первое из этих суб-исследований вошли 62 больных (среди которых у 46 имелась диабетическая нефропатия); после рандомизации они были разделены на 2 подгруппы, в том числе в подгруппе А – 32 человека (22 из них с нефропатией) в структуре сахароснижающей терапии получали препарат из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 – дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, а в подгруппе Б – 30 больных (24 с нефропатией) получали другие варианты сахароснижающего лечения, без включения дапаглифлозина. 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 адекватными сахароснижающими и органопротекторными подходами, получали «патогенетически-ориентированную фармакотерапию», включавшую назначение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты (600-1200 мг/сут) в сочетании с бенфотиамином (600 мг/сут). Подгруппа 2 охватывала 36 больных с клиническими проявлениями ДПН, которым в дополнение к перечисленным для подгруппы 1 лечебным подходам назначались другие неинвазивные подходы, рекомендуемые таким больным (более детально представлены в главе 5 и на рисунке 5.3). И наконец, подгруппу 3 составили лица с симптоматикой ДПН при наличии клинических проявлений компрессии МБН (27 больных) – им в дополнение ко всем перечисленным выше подходам в лечении ДПН с целью уменьшения отека и сдавления нерва, а также с целью противовоспалительного действия в комплексе лечебных мероприятий использовалось перинеуральное введение метилпреднизолона (в части случаев – в сочетании с анестетиком) под ультразвуковым контролем. У всех 98 больных в этом суб-исследовании для

оценки эффективности лечения ДПН в динамике проводили осмотры невропатолога и УЗИ МБН не реже 1 раза в 2-3 месяца.

Перинеуральное введение лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем проводили 27 больным с симптоматикой компрессии МБН [83; 161]. Место для введения препаратов выбирали по топографо-анатомическим ориентирам для общего МБН в верхнем мышечно-малоберцовом канале, т.е. в точке, расположенной на 2 см каудальнее и дорсальнее головки малоберцовой кости. Для ультразвукового контроля использовали сканер Aplio 500 с линейным датчиком 7,5-12,0 МГц. Стандартным одноразовым шприцом с иглой 23G, подкожно под углом 45° под ультразвуковым контролем вводили 20 мг метилпреднизолона (в 18 случаях в сочетании с анестетиками новокаином или лидокаином) в зону периневрия. Стремилась разместить дистальный конец иглы максимально близко к участку с наиболее выраженными эхографическими изменениями, исключая при этом травматизацию нерва. Для контроля безопасности проведенной процедуры УЗИ нерва повторяли спустя 1 ч и 48-72 ч после манипуляции.

Результаты лечения оценивали как отдельно для каждого из перечисленных суб-исследований, так и в целом, в их совокупности. При этом данные динамического наблюдения сопоставляли с исходными клинико-лабораторными и инструментальными показателями больных. Базируясь на таких сравнениях, оценивали безопасность и степень эффективности проводимых режимов органопротекторного лечения. Для определения критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с диабетическими микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа среди всех завершивших наблюдение 104 человек выделяли тех, у которых такое лечение оказалось более эффективным (с благоприятными метаболическими эффектами и положительным влиянием на течение микрососудистых осложнений) и безопасным. Для этого оценивали изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде  $\Delta$ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), в том числе  $\Delta$  HbA1C,  $\Delta$  индекса НОМА-IR,  $\Delta$  индекса массы тела,  $\Delta$  ACR,  $\Delta$  СКФ,  $\Delta$  ППС МБН. Более высокую

эффективность и безопасность лечения констатировали при сочетании у больного следующих условий: (1) наличие к моменту завершения наблюдения благоприятных сдвигов  $\geq 4$  из 6 перечисленных выше параметров  $\Delta$  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.

С целью систематизации сбора клинико-лабораторных и инструментальных данных и упрощения учета результатов наблюдения за больными была разработана формализованная карта пациента, утвержденная, как и весь протокол исследования, локальной комиссией по биоэтике (см. рисунок 2.2).

<b>Паспортные данные:</b> ФИО _____ Пол _____ ИМТ _____ N ИБ _____ Возраст _____ Диагноз _____ Факторы СС риска _____ Макрососудистые _____	<b>СД 2 типа:</b> Давность _____ HbA1C _____ Сахароснижающие препараты _____ Эпизоды гипогликемии _____ НОМА-IR _____ НОМА-B _____ Липиды _____ Мочевая кислота _____ вч-СРБ _____ II-6 _____ TNF- _____	<b>Нефропатия:</b> Стадия ХБП _____ Креатинин _____ СКФ _____ Альбуминурия _____ Альбумин/креатинин мочи (ACR) _____ Цистатин С _____
<b>ДПН:</b> Нейропатическая боль _____ Аллодиния _____ Парестезии _____ Интенсивность боли, ВАШ _____ Вибрационная, тактильная, болевая чувствительность, синдром «беспокойных ног», ахилловы рефлексы _____ УЗИ МБН: 1-2 стор поражение _____ ППС _____ Эхогенность _____ Ободок _____ Фасцикуляция _____		<b>Ретинопатия:</b> Стадия _____ ETDRS _____ Макулярный отек _____ VEGF _____
<b>Диабетическая стопа:</b> Wagner _____	<b>НАЖБП</b>	<b>Гипотиреоз</b>

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОПРОТЕКТОРНЫХ ПОДХОДОВ  
ПРИ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ СД 2 ТИПА**

<b>Критерии включения:</b> _____	<b>СД / нефропатия:</b> <b>Подгруппы</b> А - с дапаглифлозином _____ Б - без дапаглифлозина _____ Наблюдение, динамика показателей _____ _____	<b>ДПН: Подгруппы</b> 1 – ДПН без симптомов _____ 2 – ДПН с симптомами _____ 3 – Симптомы сдавления МБН _____ Наблюдение, динамика показателей _____
<b>Критерии исключения:</b> _____		
<b>Учет побочных эффектов и результатов, обработка</b>		

Рисунок 2.2 – Схема формализованной карты истории болезни пациента, использованная в процессе наблюдения за больными с диабетическими микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек; МБН – малоберцовый нерв.

Как видно из данного рисунка, представленная формализованная карта объединяла паспортные данные больного, информацию о факторах сердечно-сосудистого риска и о макрососудистых осложнениях диабета, общие клиничко-лабораторные сведения об имевшемся у него СД 2 типа, а также подробные данные о микрососудистых осложнениях, включая нефропатию, ретинопатию и ДПН (в том числе данные УЗИ МБН). В карте также была представлена информация о соответствии больного разработанным критериям включения и исключения, а также о принадлежности его к подгруппам в зависимости от особенностей, предусмотренных протоколом исследования; включены данные динамической оценки клиничко-лабораторных и инструментальных параметров в процессе наблюдения, параметров безопасности и общая оценка результатов исследования органопротекторных подходов при микрососудистых осложнениях СД 2 типа.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007 с использованием параметрических и непараметрических методик, рекомендуемых для статистического анализа исследований в сфере медицины [13; 56]. 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 Манна-Уитни (при необходимости). С целью установления факторов риска развития / прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений, а также критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с диабетическими микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа использовали критерий  $\phi$  – угловое преобразование Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий хи-квадрат Пирсона. Для всех примененных тестов уровень  $p < 0,05$  считали значимым.

## 2.2 Характеристика больных

Таблица 2.1 представляет подразделение наблюдавшихся в настоящей работе больных с СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями, а также лиц контрольной группы, по полу, возрасту и значениям индекса массы тела.

Таблица 2.1 – Характеристика обследованных по полу, возрасту и значениям индекса массы тела, абсолютное количество (% от общего количества в группе)

Характеристики обследованных	Больные с СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями (n = 122)	Контрольная группа (n = 40)
Пол:		
Мужчины	64 (52,5)	22 (55,0)
Женщины	58 (47,5)	18 (45,0)
Возраст, лет:		
< 50	9 (7,4)	5 (12,5)
50-59	44 (36,1)	14 (35,0)
60-69	52 (42,6)	15 (37,5)
70 и более	17 (13,9)	6 (15,0)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> :		
< 30	23 (18,9)	24 (60,0) *
30-34,9	73 (59,8)	13 (32,5)
35 и более	26 (21,3)	3 (7,5)

Примечание: \* – различия в распределении долей лиц с разными величинами индекса массы тела между группами больных и лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из представленной таблицы, больные с СД 2 типа и лица контрольной группы не демонстрировали значимых различий в распределении по полу и возрасту,  $p > 0,05$ . Среди больных отмечалось незначительное преобладание мужчин. При рассмотрении возрастных групп можно отметить отчетливое превалирование среди больных с СД 2 типа лиц в возрасте 60-69 лет (42,6 %) и 50-59 лет (36,1 %) в сравнении с более молодыми (7,4 %) и более пожилыми (13,9 %) лицами. Структура подразделения обследованных по индексу

массы тела имела статистически значимые отличия между группами больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы. Так, в группе больных значения этого показателя < 30, 30-34,9 и 35 и более кг/м<sup>2</sup> составили соответственно 18,9 %, 59,8 % и 21,3%, в то время как в группе практически здоровых лиц – соответственно 60,0 %, 32,5 % и 7,5%, т.е. в контрольной группе отчетливо меньшими были доли лиц с ожирением I и II степени, различия между группами оказались достоверными, при  $p < 0,05$ .

Средняя давность СД 2 типа от установления этого диагноза была  $10,8 \pm 3,3$  года; она составляла от 7 до < 10 лет у 42 (34,4 %) больных, от 10 до < 13 лет у 57 (46,7 %) и 13 и более лет – у 23 (18,9 %). Средние уровни HbA1C в начале наблюдения были  $8,13 \pm 1,18$  %; они составляли 6,5-6,99 % в 14 (11,5 %) наблюдениях, 7-7,49 % – в 23 (18,9 %), 7,5-7,99 % – в 21 (17,2 %) и 8 % и более – в 64 (52,4 %) наблюдениях.

Среди использовавшихся больными с СД 2 типа сахароснижающих препаратов были представлены метформин в 74 (60,7 %) случаях, препараты сульфонилмочевины – в 41 (33,6 %), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в 20 (16,4 %), препараты и аналоги инсулина – в 32 (26,2 %). Эпизоды гипогликемии в течение последнего месяца перед началом наблюдения имелись у 18 (14,8 %) больных, они относились к 1-2 степени у 11 (9,0 %) и к 3 степени – у 7 (5,4 %) больных. Представленные данные позволяют характеризовать вошедших в исследование больных с достаточно длительным течением диабета как имеющих в большинстве случаев неудовлетворительный контроль гликемии, использовавших в целом достаточный спектр сахароснижающих препаратов (однако, вероятно, в недостаточной дозировке или нерегулярно, с относительно невысокой приверженностью к немедикаментозным и медикаментозным врачебным рекомендациям).

Таблица 2.2 показывает сравнение долей лиц с различными факторами сердечно-сосудистого риска (которые также нередко представляют собой и факторы риска микрососудистых осложнений при СД 2 типа, т.е. являются

универсальными сосудистыми факторами риска) у лиц основной и контрольной групп.

Таблица 2.2 – Характеристика факторов сердечно-сосудистого риска у обследованных лиц, абсолютное количество (% от общего количества в группе)

Факторы сердечно-сосудистого риска	Больные с СД 2 типа с микрососудистыми осложнениями (n = 122)	Контрольная группа (n = 40)
СД 2 типа	122 (100,0)	-
АГ	103 (84,4) *	18 (45,0)
Гипер- и дислипидемии	97 (79,5) *	11 (27,5)
Гиподинамия	85 (69,7) *	9 (22,5)
Психосоциальный стресс	94 (77,0) *	26 (65,0)
СД 2 типа в семейном анамнезе	41 (33,6) *	3 (7,5)
АГ и / или ИБС в семейном анамнезе	72 (59,0) *	10 (25,0)
Гиперурикемия	36 (29,5) *	5 (12,5)
Курение	53 (43,4) *	8 (20,0)
Хроническая болезнь почек	49 (40,2)	-

Примечание. \* – различия между группами больных и лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ .

Из этой таблицы видно, что структура распределения указанных факторов риска была значительно более неблагоприятной у больных с СД 2 типа в сравнении с практически здоровыми лицами сравнимого возраста и пола. Среди больных с диабетом в сравнении с лицами контрольной группы статистически значимо выше оказались доли тех, кто имел АГ (84,4 % против 45,0 %), гипер- и дислипидемии (79,5 % против 27,5 %), гиподинамию (69,7 % против 22,5 %), у кого имел место хронический психосоциальный стресс (77,0 % против 65,0 %), у кого в семейном анамнезе были представлены СД 2 типа (33,6 % против 7,5 %), либо АГ и / или ИБС (59,0 % против 25,0 %), у кого имела место гиперурикемия (29,5 % против 12,5 %), а также курящих (43,4 % против 20,0 %), все  $p < 0,05$ . Хроническая болезнь почек

(представленная диабетической нефропатией) отмечалась в 40,2 % наблюдений при СД 2 типа, она отсутствовала во всех случаях среди лиц контрольной группы.

У многих лиц с СД 2 типа имелись разнообразные многокомпонентные сочетания нескольких из рассмотренных факторов, что, несомненно, способствовало повышению их общего уровня сосудистого (как макрососудистого, так и микрососудистого) риска. Обратим внимание на весьма высокую долю лиц, имевших среди обсуждаемых факторов риска психосоциальный стресс – их в обеих группах оказалось существенно более половины. Представляется, что столь высокая распространенность этого фактора риска сопряжена с проживанием большинства вошедших в работу лиц (как больных, так и практически здоровых) в условиях длительного военного конфликта, включая постоянное воздействие таких мощных психотравмирующих факторов, как экспозиция сложных условий жизни вблизи линии боевого соприкосновения, личные и имущественные утраты, разлука с близкими, необходимость переездов / миграций и др.

Рисунок 2.3 демонстрирует распределение долей лиц с макрососудистыми осложнениями и коморбидными состояниями среди 122 больных с СД 2 типа.

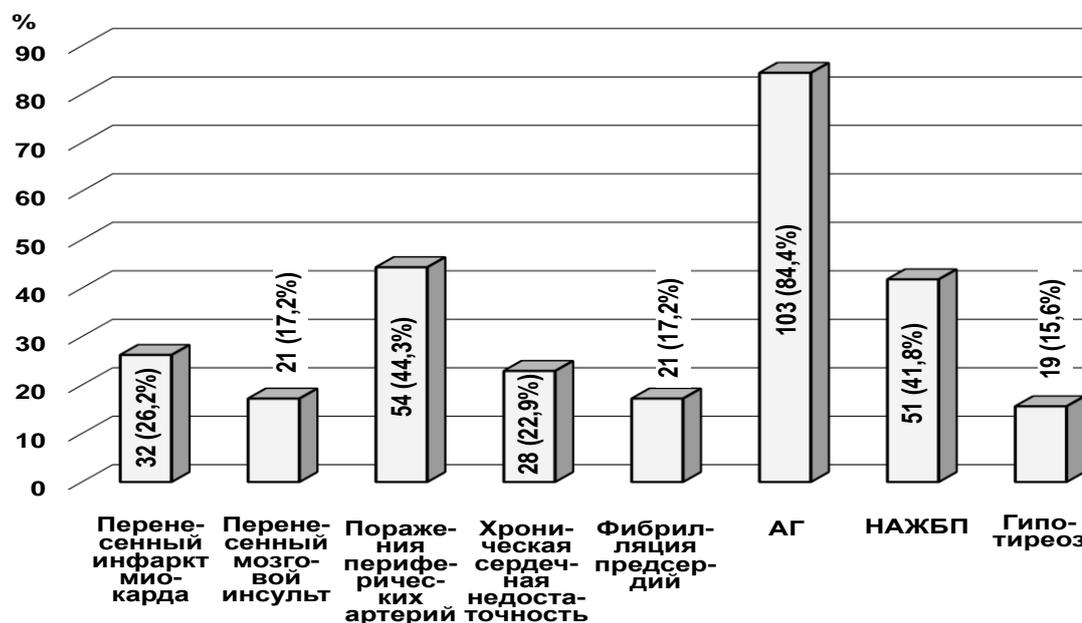


Рисунок 2.3 – Доли лиц с различными макрососудистыми осложнениями и коморбидными состояниями среди 122 больных с СД 2 типа, абсолютное количество (% от их общего количества)

Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Как видно, различные представленные на этом рисунке нарушения определялись с достаточно высокой частотой, что вполне соответствует достаточно длительному течению СД 2 типа (не менее 7 лет). Так, ИМ в анамнезе имелся у 26,2 % больных, мозговой инсульт в анамнезе – у 17,2 %, поражения периферических артерий определялись в 44,3 % наблюдений. Клинические проявления ХСН были в 22,9 % (в том числе II функционального класса – в 15 – 12,3 % случаев и III функционального класса – в 13 – 10,6 %). ФП отмечалась у 17,2 % больных (она была пароксизмальной в 6 – 4,9 % случаях, персистирующей – в 5 – 4,1 % и постоянной – в 10 – 8,2 %). АГ была представлена у 84,4 % больных (в том числе I стадии у 18 – 14,8 %, II стадии – у 68 – 31,1 % и III стадии – у 47 – 38,5 %; 1 степени у 23 – 18,9 %, 2 степени – у 56 – 45,9 % и 3 степени – у 25 – 20,6 %). Неалкогольная жировая болезнь печени имела в 41,8 % наблюдений, гипотиреоз – в 15,6 % случаев.

У подавляющего большинства лиц с СД 2 типа определялись те или иные микрососудистые осложнения диабета, часто представленные в различных сочетаниях. Это иллюстрирует рисунок 2.4. Он показывает характеристику микрососудистых осложнений, выявленных при использовании стандартного клиничко-лабораторного и инструментального исследования, у обследованных больных.

Среди 122 больных с СД 2 типа при давности диабета >7 лет по крайней мере один из вариантов микрососудистых осложнений имел место в 95 (77,9 %) наблюдениях, лишь в 27 (22,1 %) случаях такие осложнения при использовании стандартного клиничко-лабораторного и инструментального исследования не были выявлены. Диабетическая нефропатия была представлена у 49 (40,2 %) больных, в том числе с ХБП I стадии – в 11 (9,0 %), ХБП II стадии – в 12 (9,8 %) и ХБП III стадии – в 26 (21,3 %). Диабетическая ретинопатия отмечалась в 58 (47,5 %) наблюдениях, во всех случаях она была непролиферативной, в том числе начальной и умеренной стадий в 39 (32,0 %), выраженной и тяжелой стадий – в 19 (15,5 %); в 45 (36,9 %) случаях диабетический макулярный отек не был представлен, в остальных 13 (10,7 %) он имелся, но был клинически незначимым. Симптоматика

ДПН присутствовала в 63 (51,6 %) случаях, в том числе в 35 (28,7 %) наблюдениях имели место проявления нейропатической боли. Клинические проявления синдрома диабетической стопы были отмечены в 16 (13,1 %) случаях, из них 10 (8,2 %) характеризовались наличием поражений 1-2 степени по классификации Wagner [31], а 6 (4,9%) – имели более тяжелые поражения стоп (3 степень и выше по этой классификации).

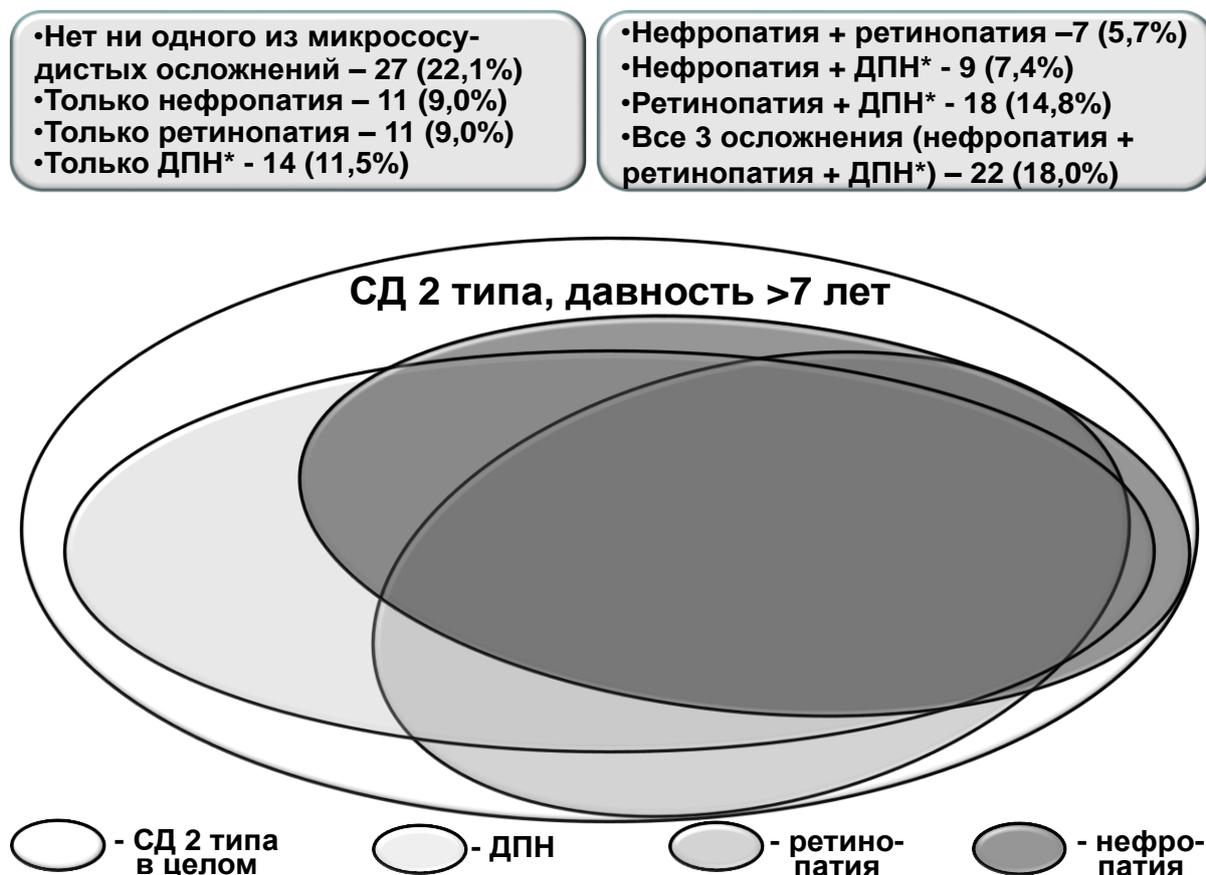


Рисунок 2.4 – Характеристика распределения разных видов микрососудистых осложнений и их сочетаний у 122 больных с СД 2 типа, абсолютное количество больных (% от их общего количества)

Примечание. \* – ДПН с клиническими проявлениями.

В подавляющем большинстве случаев различные микрососудистые осложнения диабета присутствовали в различных комбинациях (см. рисунок 2.3) – всего в 56 случаях (45,9 %), в т.ч. сочетания из 2 вариантов таких осложнений были

у 34 (27,9 %) больных, а все 3 варианта микрососудистых осложнений диабета отмечались в 22 (18,0 %) наблюдений. Лишь в 39 (32,0 %) случаях микрососудистые осложнения были представлены как изолированные варианты, включая нефропатию в 11 (9,0 %), ретинопатию – в 11 (9,0 %) и ДПН – в 14 (11,5 %).

Следует отметить, что представленные выше 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. Например, при оценке структурных особенностей МБН по данным УЗИ (как показано далее в настоящей работе), изменения, свидетельствующие о наличии ДПН (включая ранние и развернутые ее варианты) были отмечены у 98 из 122 больных, что составило 80,3 %. А при иммуноферментном определении уровней цистатина С (который рассматривается как маркер нефропатии [1; 53; 95]), его концентрации  $> 1,0$  мг/л определялись у 64 из 82 больных (78,0 %), у которых это исследование было проведено. 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 (хотя у части из них на начальных, доклинических этапах).

Таблица 2.3 представляет клинико-лабораторную характеристику больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы. С учетом направленности данного исследования на микрососудистые осложнения диабета, в этой таблице также отдельно приведены данные для лиц, имеющих различные виды этих осложнений, выявленных при использовании стандартного клинико-лабораторного и инструментального исследования.

Как показано в этой таблице, в целом больные с СД 2 типа не отличались от группы практически здоровых лиц по средним величинам возраста, однако уровни других параметров показывали статистически значимые отличия между этими группами.

Таблица 2.3 – 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 <sup>2</sup>	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-В	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
ACR, мг/г	321,7 ± 92,5**	359,3 ± 87,6 **	654,7 ± 125,6 **	278,9 ± 98,4 *	22,5 ± 8,3

Примечания: \* – 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; ACR – альбумин-креатининовое соотношение мочи.

У больных с СД 2 типа в сравнении с лицами контрольной группы достоверно более высокими оказались средние значения индекса массы тела (соответственно  $32,6 \pm 2,3$  против  $28,5 \pm 2,9$  кг/м<sup>2</sup>), систолического АД ( $154,6 \pm 25,9$  против  $135,2 \pm 14,0$  мм рт.ст.), диастолического АД ( $94,4 \pm 16,1$  против  $81,5 \pm 10,9$  мм рт.ст.), глюкозы крови ( $9,54 \pm 2,31$  против  $4,96 \pm 0,52$  ммоль/л), HbA1C ( $8,13 \pm 1,18$  против  $6,11 \pm 0,34$  %), величины индекса НОМА-IR ( $4,93 \pm 1,36$  против  $2,19 \pm 0,41$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности ( $3,86 \pm 0,49$  против  $3,27 \pm 0,25$  ммоль/л), триглицеридов ( $1,78 \pm 0,28$  против  $1,61 \pm 0,23$  ммоль/л), мочевой кислоты ( $371,3 \pm 52,2$  против  $327,0 \pm 45,4$  мкмоль/л), креатинина крови ( $128,6 \pm 29,8$  против  $115,7 \pm 25,0$  мкмоль/л), а также АСР мочи ( $278,9 \pm 98,4$  против  $22,5 \pm 8,3$  мг/г); но у них достоверно более низкими были величины индекса НОМА-В ( $58,4 \pm 17,6$  против  $88,7 \pm 19,1$ ) и гемоглобина крови ( $119,7 \pm 12,5$  против  $131,5 \pm 9,8$  г/л), все  $p < 0,05$ . Значимые особенности клинико-лабораторных параметров были отмечены и в зависимости от наличия у больных диабетических микрососудистых осложнений. Как видно из таблицы 2.3, у лиц с различными вариантами микрососудистых осложнений были выше, чем в общей группе лиц с СД 2 типа, средние значения возраста, давности диабета, глюкозы крови, HbA1C, индекса НОМА-IR, урикемии, триглицеридемии, азотемии и АСР, все  $p < 0,05$ . Кроме того, у лиц с ретинопатией и нефропатией достоверно выше, чем среди больных с СД 2 типа в целом были уровни систолического и диастолического АД, при нефропатии – были отчетливо ниже значения гемоглобина крови, а при ДПН – значимо ниже величины индекса НОМА-В, для всех этих сравнений  $p < 0,05$ . Не было отличий между лицами с разными микрососудистыми осложнениями и общей группой СД 2 типа в средних уровнях индекса массы тела и холестерина липопротеидов низкой плотности,  $p > 0,05$

При электрокардиографическом исследовании, выполнявшемся во многих случаях в динамике, у лиц с СД 2 типа регистрировались такие нарушения, как единичная наджелудочковая экстрасистолия в 48 (39,3 %) наблюдениях, единичная желудочковая экстрасистолия – в 35 (28,7 %), различные формы ФП – в 21 (17,2 %). Признаки гипертрофии ЛЖ, по данным этого исследования, имели место в 78

(63,9 %) случаях, признаки ранее перенесенного ИМ – в 32 (26,2 %), в том числе с патологическим зубцом Q – в 19 (15,6 %) случаях.

Таблица 2.4 демонстрирует данные эхокардиографического исследования у больных с СД 2 типа и у лиц контрольной группы.

Таблица 2.4 – Данные эхокардиографического исследования у больных с СД 2 типа и у лиц контрольной группы, М ± стандартное отклонение

Параметры	Больные с СД 2 типа (n = 122)	Контроль- ная группа (n = 40)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,84 ± 0,72 *	5,18 ± 0,36
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	4,47 ± 0,50 *	3,68 ± 0,31
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138,9 ± 22,6 *	112,8 ± 17,5
Фракция выброса ЛЖ, %	52,2 ± 10,4 *	61,7 ± 7,5
Отношение Е / А трансмитрального кровотока	0,71 ± 0,22 *	0,88 ± 0,17
Время изоволюмического расслабления IVRT, мс	91,8 ± 34,1	93,1 ± 21,2
Время замедления ранне-диастолического кровотока DT, мс	234,5 ± 69,8 *	213,4 ± 44,1
Поперечный размер левого предсердия, см	3,96 ± 0,56 *	3,81 ± 0,63
Размер корня аорты, см	4,11 ± 0,69 *	3,68 ± 0,47

Примечание. \* – различия между группами больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ .

Между этими группами обследованных имелись отчетливые различия в средних значениях большинства эхокардиографических параметров. Например, среди лиц с СД 2 типа в сравнении с практически здоровыми лицами статистически значимо более высокими оказались средние значения как конечно-диастолического размера ЛЖ (5,84 ± 0,72 против 5,18 ± 0,36 см), так и его конечно-систолического размера (4,47 ± 0,50 против 3,68 ± 0,31 см), индекса массы миокарда ЛЖ (138,9 ± 22,6 против 112,8 ± 17,5 г/м<sup>2</sup>), времени замедления ранне-диастолического кровотока (234,5 ± 69,8 против 213,4 ± 44,1 мс), поперечного

размера левого предсердия ( $3,96 \pm 0,56$  против  $3,81 \pm 0,66$  см), а также размера корня аорты ( $4,11 \pm 0,69$  против  $3,68 \pm 0,47$  см), все  $p < 0,05$ . Кроме того, у лиц с диабетом в сравнении с контрольной группой отчетливо ниже были уровни фракции выброса ЛЖ ( $49,8 \pm 11,3$  против  $62,3 \pm 5,9$  %), и отношения Е/А трансмитрального кровотока ( $0,73 \pm 0,23$  против  $0,86 \pm 0,19$ ), все  $p < 0,05$ . Значения времени изоволюмического расслабления между этими группами отчетливо не различались,  $p < 0,05$ .

Установленные у наблюдавшихся больных с СД 2 типа эхокардиографические особенности соответствуют ожидаемым, с учетом наличия у многих из них АГ, хронической ИБС, ХСН, а также ассоциированных с ними гипертрофии и дилатации ЛЖ, нарушений его систолической и диастолической функции. Следует подчеркнуть, что данные особенности характеризуют развитие у этой категории больных процесса структурно-функционального преобразования (ремоделирования) камер сердца, в основе которого лежит комбинация диабетической и ишемической кардиомиопатии [59; 148]. Все эти нарушения, в свою очередь, могут играть немаловажную роль в формировании и микрососудистых осложнений диабета [59; 66].

Кроме отмеченных выше кардиальных особенностей, в работе выполнена оценка параметров структуры и функции сосудов, на основании ультразвуковых исследований брахиоцефальных артерий (у 94 больных), а также определения вазореактивности ПА в пробе с РГ (у 89 больных). Таблица 2.5 иллюстрирует результаты УЗИ брахиоцефальных артерий у лиц с СД 2 типа и у лиц контрольной группы.

Как видно из этой таблицы, данные УЗИ брахиоцефальных артерий у больных с СД 2 типа и у лиц контрольной группы демонстрировали целый ряд статистически значимых отличий, что позволяет констатировать наличие у лиц с диабетом проявлений макрососудистого ремоделирования. Структурно-функциональные особенности, выявленные у лиц с СД 2 типа при этом исследовании (включая более высокие в сравнении со здоровыми средние величины толщины КИМ общей сонной артерии, скоростных показателей

кровотока в сонных артериях, а также индексов резистивности и пульсативного, все  $p < 0,05$ ), укладываются в картину изменений стенки крупных сосудов у лиц с длительно протекающим СД 2 типа при его частом сочетании с АГ, а также ассоциированными сердечно-сосудистыми, сосудисто-мозговыми и периферическими сосудистыми нарушениями. Утолщение КИМ общей сонной артерии было отмечено у 85 (69,6 %) больных с СД 2 типа, при этом в 17 (13,9 %) оно было выраженным.

Таблица 2.5 – Данные УЗИ брахиоцефальных артерий у больных с СД 2 типа и у лиц контрольной группы,  $M \pm$  стандартное отклонение

Параметры	Слева		Справа	
	СД 2 типа (n=94)	Контроль (n=40)	СД 2 типа (n=94)	Контроль (n=40)
ТКИМ ОСА, мм	1,29 ± 0,27 *	0,86 ± 0,23	1,28 ± 0,30*	0,85 ± 0,25
Vmax ОСА, см/с	74,8 ± 16,5 *	65,4 ± 15,7	75,8 ± 17,7 *	66,7 ± 16,9
Vmax ВСА, см/с	68,5 ± 13,1 *	57,5 ± 13,4	69,2 ± 12,8 *	57,7 ± 13,9
Vmin ВСА, м/с	26,3 ± 6,2	23,7 ± 5,8	25,6 ± 5,9	24,3 ± 6,1
ТАМАХ ВСА, см/с	43,4 ± 11,3 *	35,9 ± 10,3	43,1 ± 12,7 *	35,2 ± 9,8
ИР	0,77 ± 0,16 *	0,62 ± 0,13	0,75 ± 0,18 *	0,64 ± 0,12
ПИ	1,46 ± 0,36 *	1,15 ± 0,30	1,45 ± 0,38 *	1,13 ± 0,25

Примечания: \* – различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя у больных с СД 2 типа и у лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; Vmax – максимальная скорость кровотока; Vmin – минимальная скорость кровотока; ТАМАХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока; ИР – индекс резистивности; ПИ – пульсативный индекс.

Результаты исследования вазореактивности ПА в пробе с РГ приведены в таблице 2.6. Эти данные также согласуются с наличием у больных с достаточно большой продолжительностью СД 2 типа, с нередко неудовлетворительным контролем гликемии, макрососудистыми осложнениями и проявлениями ремоделирования стенки сосудов. Так, у лиц с СД 2 типа в сравнении с лицами

контрольной группы статистически значимо ниже в сравнении с практически здоровыми лицами была выраженность реакции ПА в пробе с РГ (с достоверно менее значительным нарастанием диаметра этого сосуда и индекса резистивности, выраженным как в абсолютном, так и в относительном выражении, на всех этапах выполнения пробы, все  $p < 0,05$  – см. таблицу 2.6). Нарушение вазореактивности ПА в этой пробе среди лиц с СД 2 типа имело местов 94 (77,0%) случаях, в том числе выраженное – в 29 (23,8%).

Таблица 2.6 – Результаты исследования вазореактивности плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) у больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	СД 2 типа (n = 89)		Контроль (n = 40)	
	Диаметр ПА, мм	ИР	Диаметр ПА, мм	ИР
Исходно	4,17 ± 0,53 *	0,91 ± 0,14	4,67 ± 0,64	0,82 ± 0,15
РГ, 15 секунд	4,34 ± 0,52 *	0,88 ± 0,16 *	4,93 ± 0,56 §	0,75 ± 0,12
% изменений, 15 секунд	4,08 ± 0,81 *	- 3,22 ± 0,73 *	5,57 ± 1,72	- 8,42 ± 1,84
РГ, 90 секунд	4,36 ± 0,86 *	0,85 ± 0,12 *	5,14 ± 0,51 § §§	0,67 ± 0,10 § §§
% изменений, 90 секунд	4,56 ± 1,03 * §§	- 6,51 ± 1,13 * §§	10,1 ± 2,62 §§	- 18,22 ± 3,91 §§

Примечания: ИР – индекс резистивности; \* – различия значений между группами больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ ; § – различия величин соответствующего показателя в сравнении с исходным достоверны,  $p < 0,05$ ; §§ – различия между соответствующими результатами пробы с РГ через 15 и 90 секунд достоверны,  $p < 0,05$ .

У 28 больных с клиническими проявлениями ДПН и у 19 лиц контрольной группы выполняли игольчатую ЭНМГ, результаты этого исследования представлены в таблице 2.7. Как видно из этой таблицы, средние значения всех представленных в ней показателей ЭНМГ МБН в группе больных с сахарным диабетом второго типа и наличием клинических признаков ДПН статистически значимо отличались от аналогичных в контрольной группе. Так, если скорость распространения возбуждения в группе с ДПН справа и слева составляла  $31,9 \pm 8,4$

и  $27,7 \pm 6,9$  м/с, то в контрольной группе она была достоверно выше (соответственно  $42,4 \pm 5,1$  и  $45,9 \pm 4,5$  м/с),  $p < 0,05$ .

Таблица 2.7 – Результаты ЭНМГ у больных с СД 2 типа с клиническими проявлениями ДПН и лиц контрольной группы,  $M \pm$  стандартное отклонение

Показатели	СД 2 типа с ДПН (28 больных)	Контрольная группа (19 больных)
Скорость распространения возбуждения справа	$31,9 \pm 8,4^*$	$42,4 \pm 5,1$
Скорость распространения возбуждения слева	$27,7 \pm 6,9^*$	$45,9 \pm 4,5$
Амплитуда М-ответа (мВ) справа	$0,6 \pm 0,1^*$	$5,3 \pm 0,4$
Амплитуда М-ответа (мВ) слева	$0,7 \pm 0,1^*$	$4,7 \pm 0,3$
Латентность (%) справа	$10,3 \pm 0,6^*$	$5,4 \pm 0,4$
Латентность (%) слева	$9,7 \pm 0,5^*$	$4,9 \pm 0,3$

Примечание. \* – различия значений между группами больных с СД 2 типа и лиц контрольной группы достоверны,  $p < 0,05$ .

Также статистически значимо отличались амплитуда М-ответа:  $0,6 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,1$  мВ для группы пациентов с СД и ДПН и  $5,3 \pm 0,4$ ,  $4,7 \pm 0,3$  мВ для контрольной группы,  $p < 0,05$ . Также статистически значимо отличались латентность М-ответа  $0,6 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,1$  % для группы пациентов с СД и ДПН и  $5,3 \pm 0,4$ ,  $4,7 \pm 0,3$  % для контрольной группы,  $p < 0,05$ .

В заключение считаем важным подытожить материал данной главы.

- Отобранные для настоящего исследования группы больных с СД 2 типа и практически здоровых лиц по объему, демографическим и клиническим характеристикам соответствовали цели и задачам работы. Используемые клиничко-лабораторные и инструментальные методы позволяли на современном уровне оценивать особенности ассоциированных с диабетом микрососудистых и макрососудистых осложнений, исследовать их взаимосвязи между собой и с характером течения СД 2 типа.

- Вошедшие в работу больные с СД 2 типа имели достаточно большую продолжительность диабета, нередко характеризовались неудовлетворительным

контролем гликемии, а также наличием других многообразных факторов сосудистого риска; на этой основе у большинства из них развился широкий спектр микрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия, ДПН), которые часто были представлены в различных комбинациях. Среди этих больных были велики и доли лиц с различными макрососудистыми осложнениями СД 2 типа, а также с ассоциированными с диабетом коморбидными состояниями.

- Клинико-лабораторные данные больных с СД 2 типа 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.

- Больные с СД 2 типа демонстрировали отчетливые проявления сердечно-сосудистого ремоделирования, что выявлялось по данным эхокардиографического исследования (гипертрофия и дилатация ЛЖ, изменения его систолической и диастолической функции, дилатация левого предсердия), ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии, изменения скоростных параметров), а также нарушением вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

### **ГЛАВА 3**

## **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

Гломерулярные и ретинальные поражения относят к классическим микрососудистым осложнениям СД 2 типа, во многом определяющим высокий риск инвалидизации и смертности больных [105; 111]. Настойчивое изучение этих осложнений диабета за последние годы позволило достичь существенных успехов в установлении их патогенеза, характера течения и в выработке лечебных подходов [2; 115; 121; 132], однако целый ряд важных вопросов в этой области требует продолжения исследований. Так, недостаточно изучены ранние этапы становления этих микрососудистых осложнений, неоднозначны данные об их связи с уровнями различных биомаркеров, с другими микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями диабета, а также с характером течения СД 2 типа, включая его давность и степень компенсации [95; 139; 166; 189]. Настоящая глава представляет данные об особенностях диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии у вошедших в работу лиц с СД 2 типа.

### **3.1 Диабетическая нефропатия при СД 2 типа**

Во всех случаях диагноз диабетической нефропатии, в соответствии с рекомендациями отечественных и международных экспертов [2; 127], устанавливался на основании клинико-лабораторных данных; ни в одном из наблюдений не было стандартных показаний к проведению пункционной биопсии почки. При обследовании 122 больных с СД 2 типа при его давности не менее 7 лет проявления диабетической нефропатии были отмечены в 49 наблюдениях, что составило 40,2 % от общего количества лиц с диабетом.

Среди этих 49 больных с диабетической нефропатией I стадия ХБП определена у 11 (22,4 %), II стадия ХБП – у 12 (24,5 %) и III стадия – у 26 (53,1 %). При первом обследовании в клинике нефротический синдром (с уровнями протеинурии  $> 3,0$  г/сутки, гипо- и диспротеинемией, гиперхолестеринемией и отеками) имел место в 15 (30,6 %) наблюдениях; в 14 (28,6 %) случаях протеинурия была умеренной (1,0-3,0 г/сутки); в 20 (40,8 %) – минимальной ( $< 1,0$  г/сутки). В осадке мочи в 36 (73,5 %) случаях эритроцитурия не была представлена, в 13 (26,5 %) наблюдениях имела место минимальная эритроцитурия. Гиалиновая цилиндрурия присутствовала у 22 (44,9 %) больных; клеточные цилиндры в осадке мочи ни в одном из наблюдений представлены не были. АГ различной выраженности отмечена среди больных с диабетической нефропатией в 46 (93,8 %) случаев. В 17 (34,7 %) наблюдениях диабетическая нефропатия сочеталась с инфекциями мочевыводящих путей (представленными эпизодами обострений хронического необструктивного пиелонефрита), имевшими в части случаев рецидивирующий характер с соответствующими клинико-лабораторными проявлениями; у всех этих больных общепринятые меры профилактики и лечения оказывались достаточно эффективными.

Приведенные выше данные характеризуют лиц, имевших манифестные клинико-лабораторные проявления диабетической нефропатии (все они имели стандартные признаки наличия ХБП, включавшие в первую очередь наличие альбуминурии и/или снижения функции почек). Для выявления больных, у которых это микрососудистое осложнение диабета представлено еще ранним, доклиническим (т.е. без альбуминурии и без снижения функции почек) этапом, в данной работе у 82 из 122 лиц с СД 2 типа изучены уровни цистатина С, который рассматривается различными экспертами в качестве чувствительного современного маркера состояния функции почек [1; 95]. Среди этих 82 больных были все 49 лиц с клинико-лабораторными проявлениями ХБП, а также 33 больных с СД 2 типа при отсутствии альбуминурии и снижения функции почек (т.е. без признаков, которые позволяли бы отнести их в категорию лиц с ХБП). Также уровни цистатина С определяли у контрольной группы 40 практически здоровых

лиц. Средние значения концентраций цистатина С среди больных с СД 2 типа ( $1,22 \pm 0,41$  мг/л) статистически значимо превосходили таковые в контрольной группе ( $0,81 \pm 0,22$  мг/л),  $p < 0,05$ . При анализе индивидуальных значений этого биомаркера отмечено, что среди категории из 33 больных с диабетом без признаков ХБП оказалось 15 больных, у которых концентрации цистатина С составляли не менее 1,0 мг/л, т.е. превышали нормальные значения (как по данным литературы [1], так и при анализе контрольной группы лиц, где ни в одном из случаев не было значений  $> 0,95$  мг/л). Таблица 3.1 демонстрирует средние уровни некоторых показателей у больных с СД 2 типа, имевших ранние этапы развития диабетической нефропатии (включая как лиц с ХБП I и II стадий, так и лиц с величинами цистатина  $C \geq 1,0$  мг/л).

Таблица 3.1 – Средние значения некоторых параметров у больных с СД 2 типа на ранних этапах развития диабетической нефропатии,  $M \pm$  стандартное отклонение

Параметры	Больные с СД 2 типа			
	Цистатин С < 1,0 мг/л (n = 18)	Цистатин С ≥ 1,0 мг/л (n = 15)	ХБП I стадии (n = 11)	ХБП II стадии (n = 12)
Возраст, лет	$58,4 \pm 7,0$	$59,7 \pm 6,9$	$61,0 \pm 6,6$	$69,9 \pm 6,4$ * ** #
Диастолическое АД, мм рт.ст	$86,4 \pm 8,3$	$94,7 \pm 9,2$ *	$95,2 \pm 10,7$ *	$101,4 \pm 11,2$ * **
Давность СД 2 типа, лет	$8,4 \pm 2,4$	$8,7 \pm 2,1$	$9,0 \pm 2,3$	$12,6 \pm 2,4$ * ** #
НbA1C, %	$7,88 \pm 0,74$	$8,18 \pm 0,79$	$8,39 \pm 0,74$ * **	$8,41 \pm 0,76$ * **
НОМА-IR	$4,13 \pm 1,06$	$4,69 \pm 0,92$ *	$5,07 \pm 0,84$ * **	$5,24 \pm 0,90$ * ** #
НОМА-В	$58,7 \pm 16,8$	$59,2 \pm 17,5$	$59,1 \pm 17,7$	$57,5 \pm 16,2$
Гемоглобин, г/л	$129,7 \pm 13,5$	$128,4 \pm 12,6$	$124,5 \pm 10,7$	$113,7 \pm 9,3$ * ** #
Креатинин, мкмоль/л	$107,5 \pm 21,3$	$123,8 \pm 22,0$ *	$125,2 \pm 19,7$ *	$149,2 \pm 20,4$ * ** #

Продолжение таблицы 3.1

Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,26 ± 0,37	5,69 ± 0,39 *	6,09 ± 0,34 **	6,88 ± 0,32 * ** #
Левое предсердие, поперечный размер, см	3,57 ± 0,34	3,92 ± 0,36 *	4,29 ± 0,37 **	4,68 ± 0,39 * ** #
% изменений ПА в пробе с реак-тивной гиперемией, 90 секунд	5,43 ± 0,74	4,86 ± 0,65 *	4,41 ± 0,61 **	3,76 ± 0,49 * ** #

Примечания: различия достоверны в сравнении: \* – с лицами с уровнями цистатина С <1 г/л, \*\* – с лицами с уровнями цистатина С ≥1 мг/л; # – с лицами с ХБП I стадии, p < 0,05.

Как видно из этой таблицы, средние значения многих представленных в ней показателей демонстрировали существенные различия в зависимости от наличия и выраженности диабетической нефропатии. Лишь по уровню индекса НОМА-В статистически значимых отличий между выделенными в таблице подгруппами не отмечалось, все p > 0,05. В то же время, у лиц с ХБП II стадии достоверно более высокими, чем при ХБП I стадии, а также при отсутствии диабетической нефропатии оказались величины возраста, диастолического АД, давности диабета, индекса НОМА-IR, креатинина, конечно-диастолического размера ЛЖ и поперечного размера левого предсердия, но отчетливо более низкими – уровни гемоглобина и процента изменений диаметра ПА в пробе с РГ, все p < 0,05. Обратим внимание на значимо более высокие уровни HbA1C у больных с наличием ранних этапов ХБП в сравнении с теми, у кого клинико-лабораторные проявления ХБП отсутствовали, p < 0,05. Давность диабета оказалась наибольшей у лиц с ХБП II стадии в сравнении с другими анализировавшимися подгруппами.

Полагаем важным отметить, что те из больных с диабетом, у которых не отмечалось ни альбуминурии, ни снижения СКФ, но которые имели несколько повышенные уровни цистатина С, демонстрировали в сравнении с теми, у кого значения этого биомаркера были ниже, несколько более высокие величины HbA1C, НОМА-IR, (все – недостоверно), а также креатинина крови, диастолического АД,

размеров левых камер сердца (все  $p < 0,05$ ); кроме того, у них хуже была реакция ПА в пробе с РГ,  $p < 0,05$ .

Такое «пограничное» положение этой категории больных может отражать ранний, доклинический этап развития различных диабетических осложнений (включая диабетическую нефропатию, а также сердечно-сосудистое ремоделирование); в этой трактовке таких данных следует принять во внимание тот факт, что уровни цистатина С рассматриваются не только как маркер почечного поражения, но также отражают наличие и степень выраженности эндотелиальной дисфункции [1; 53].

Рисунок 3.1 показывает средние значения некоторых клиничко-лабораторных показателей в различных группах больных в зависимости от наличия диабетической нефропатии и ее особенностей (данные представлены для 82 больных с СД 2 типа и 40 здоровых лиц, у которых оценивались уровни цистатина С). Как отмечено выше, содержание этого биомаркера у больных с СД 2 типа в целом оказалось статистически значимо выше в сравнении с контрольными лицами. При анализе данных в отдельных категориях больных с СД 2 типа отмечено, что даже у тех из них, кто имел концентрации цистатина С  $< 1,0$  мг/л, средние величины этого показателя ( $0,92 \pm 0,25$  мг/л), были также достоверно выше, чем у здоровых,  $p < 0,05$ ; ожидаемо концентрации цистатина С демонстрировали отчетливо более высокие значения при повышении стадии ХБП при диабетической нефропатии, составив соответственно при ХБП I стадии –  $1,08 \pm 0,27$  мг/л, при II стадии –  $1,22 \pm 0,32$  мг/л и при III стадии –  $1,59 \pm 0,38$  мг/л, для различий между стадиями все  $p < 0,05$ .

Рассмотрим уровни ACR в этих категориях обследованных (см. рисунок 3.1). Как отмечалось ранее, средние уровни этого параметра при СД 2 типа в целом оказались достоверно более высокими в сравнении со здоровыми лицами,  $p < 0,05$ . Весьма показательно, что у больных с СД 2 типа даже при уровнях цистатина С  $< 1,0$  величины ACR были несколько выше ( $24,4 \pm 6,8$  мг/г), чем у здоровых ( $22,5 \pm 8,3$  мг/г), далее они возрастали при увеличении уровней цистатина С даже в отсутствие явного ХБП (до  $28,9 \pm 7,1$  мг/г),  $p < 0,05$ ; у лиц же с манифестной

диабетической нефропатией величины альбуминурии были значительно более высокими, причем уровни АСР при II ( $687,5 \pm 129,2$  мг/г) и III ( $665,6 \pm 132,2$  мг/г) стадиях ХБП оказались выше, чем при I стадии ( $593,2 \pm 116,5$  мг/г),  $p < 0,05$ .

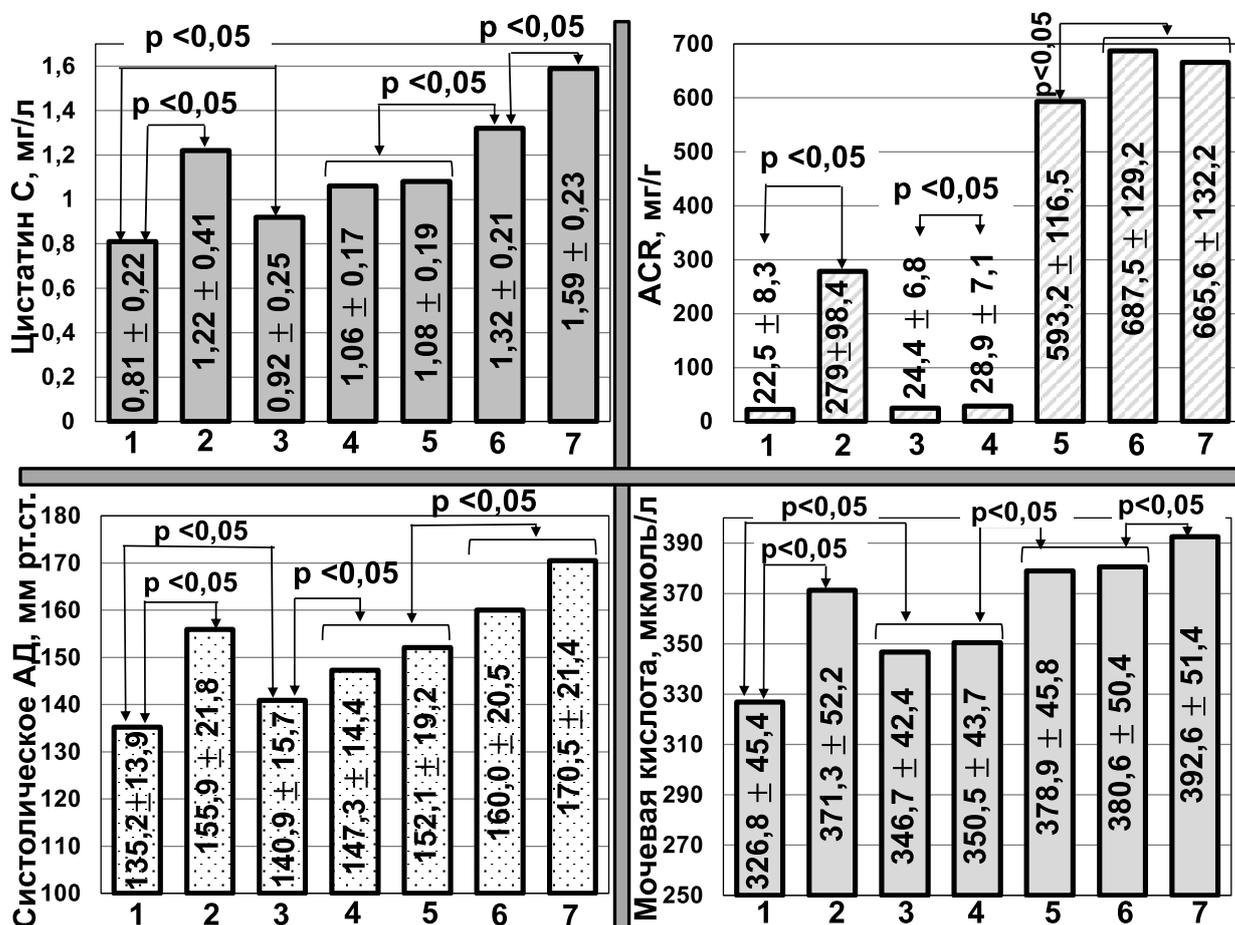


Рисунок 3.1 – Значения некоторых клиничко-лабораторных показателей в различных группах больных в зависимости от наличия диабетической нефропатии и ее особенностей,  $M \pm$  стандартное отклонение

Примечания: группы обследованных (у которых оценивались уровни цистатина С) – 1 – здоровые ( $n = 40$ ); 2 – больные с СД 2 типа в целом ( $n = 82$ ); 3 – больные с СД 2 типа без ХБП, при уровнях цистатина С  $< 1,0$  мг/л ( $n = 18$ ); 4 – больные с СД 2 типа, без ХБП, но при уровнях цистатина С  $\geq 1,0$  мг/л ( $n = 15$ ); 5 – СД 2 типа, ХБП I стадии ( $n = 11$ ); 6 – СД 2 типа, ХБП II стадии ( $n = 12$ ); 7 – СД 2 типа, ХБП III стадии ( $n = 26$ ); достоверность различий указана стрелками.

Отчетливую связь с наличием и особенностями диабетической нефропатии демонстрировали и уровни АД, и концентрации мочевой кислоты в крови (Рисунок 3.1). Так, средние величины обоих этих показателей показывали неуклонное

возрастание по мере увеличения уровней цистатина С (которые в данной ситуации параллельны нарастанию степени выраженности почечного поражения). Уровни систолического АД при СД 2 типа и концентрациях цистатина С  $<1,0$  мг/л составили  $140,9 \pm 15,7$  мм рт.ст., при более высоких его уровнях в отсутствие явной ХБП – уже  $147,3 \pm 14,4$  мм рт.ст., при ХБП I стадии –  $152,1 \pm 19,2$  мм рт.ст., при ее II стадии –  $160,0 \pm 20,5$  мм рт.ст., и наконец, при III стадии ХБП –  $170,5 \pm 21,4$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ . Подобные же отличия отмечены и для значений мочевой кислоты (Рисунок 3.1).

На рисунке 3.2 продемонстрированы доли лиц с диабетической ретинопатией (у всех наблюдавшихся лиц она относилась к непролиферативной), ДПН, гипертрофией ЛЖ и утолщением КИМ общей сонной артерии в зависимости от наличия и стадии ХБП среди общего количества 122 наблюдавшихся в данной работе больных с СД 2 типа. Как видно из этого рисунка, наличие и выраженность диабетической нефропатии показывали статистически значимую связь со всеми этими параметрами. Так, у больных с ХБП III стадии в сравнении с теми, кто имел ХБП I-II стадий и особенно с теми, у кого клинико-лабораторные критерии ХБП не были представлены, были выше не только доли лиц с диабетической ретинопатией в целом (соответственно 65,4 %, 52,1 % и 39,7 %), но также и доли тех, кто имел диабетическую непролиферативную ретинопатию выраженной и тяжелой степени (соответственно 50,0 %, 17,4 % и 2,7 %), все  $p < 0,05$ .

Также среди больных с ХБП III стадии по сравнению с ХБП I-II стадий и лицами без ХБП оказались достоверно более высокими доли больных как с ДПН в целом (соответственно 69,2 %, 56,5 % и 54,8 %), так и тех, у кого в клинической картине присутствовали проявления нейропатической боли (соответственно 46,1 %, 30,4 % и 21,9 %), также все  $p < 0,05$ . Наличие ХБП у лиц с СД 2 типа, а особенно ХБП III стадии, было ассоциировано и с достоверной тенденцией к увеличению долей лиц с гипертрофией ЛЖ (в особенности, ее выраженной степени), а также с утолщением КИМ общей сонной артерии (также более значительного по выраженности),  $p < 0,05$  (Рисунок 3.2).

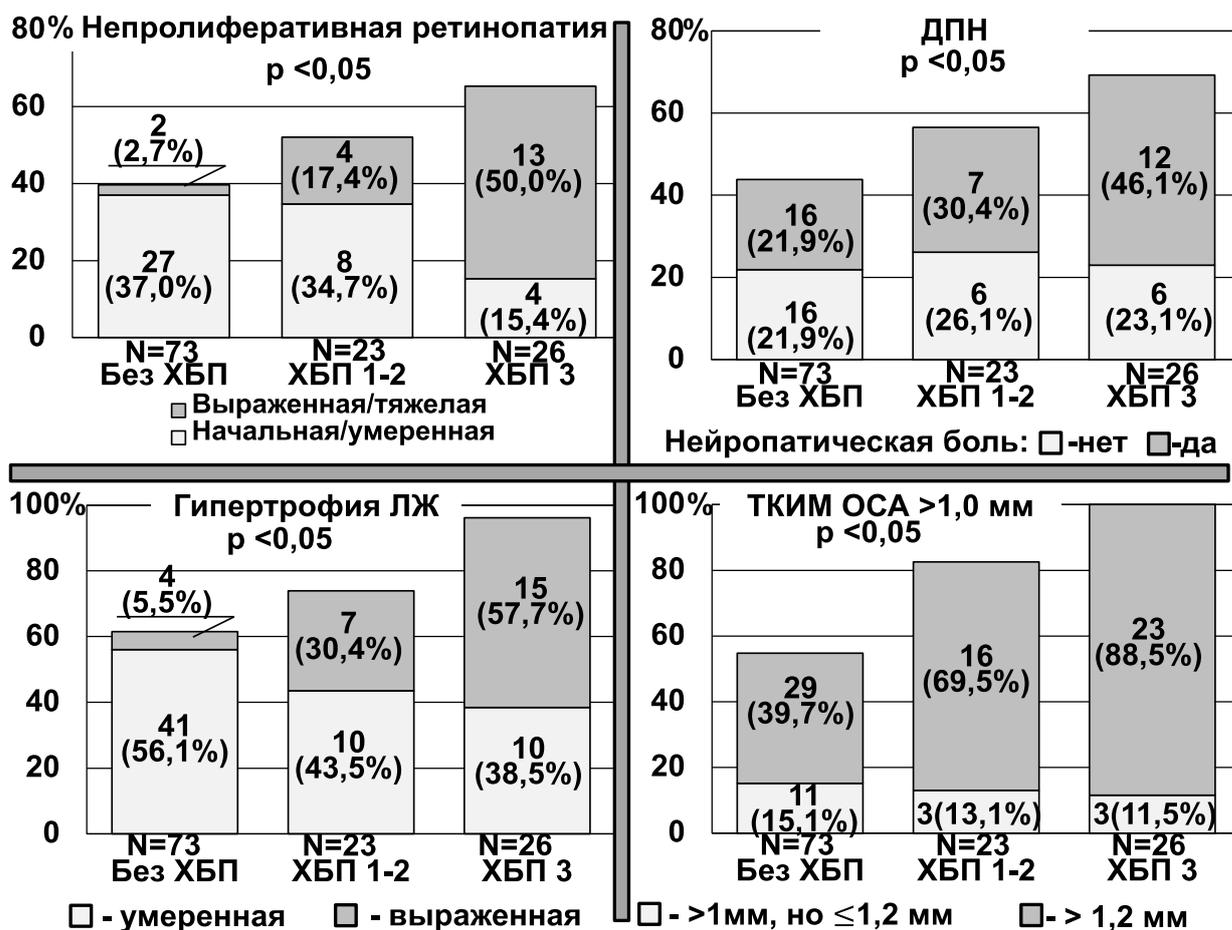


Рисунок 3.2 – Доли лиц с диабетической ретинопатией (слева вверху), ДПН (справа вверху), гипертрофией ЛЖ (слева внизу) и утолщением комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА, справа внизу) в зависимости от наличия и стадии ХБП, абсолютное количество и % от количества больных в группе

Кроме того установлено, что больные, имевшие диабетическую нефропатию с ХБП III стадии и I-II стадии в сравнении с теми больными с СД 2 типа, у кого нефропатия отсутствовала, характеризовались более высокими долями лиц с перенесенным ИМ (соответственно 12 человек – 46,1% и 9 – 39,1% против 11 – 15,1%), с фибрилляцией предсердий (8 больных – 30,8% и 6 – 26,1% против 7 – 9,6%), с клиническими проявлениями ХСН (10 – 38,4% и 7 – 30,4% против 11 – 15,1%), с диастолической дисфункцией ЛЖ (24 – 92,3% и 19 – 82,6% против 40 – 54,8%), с поражениями периферических артерий (16 – 61,5% и 13 – 56,5% против 25 – 34,2%), а также с АГ (25 – 96,2% и 20 – 86,9% против 58 – 79,4%), все  $p < 0,05$ .

В то же время не было отмечено связей между диабетической нефропатией и такими ассоциированными с СД 2 типа сопутствующими состояниями, как перенесенные мозговые инсульты, гипотиреоз и неалкогольная жировая болезнь печени, все  $p > 0,05$ .

### **3.2 Диабетическая ретинопатия при СД 2 типа**

Все больные с СД 2 типа, вошедшие в данную работу, были консультированы (во многих случаях неоднократно) офтальмологом, при этом диагностика диабетической ретинопатии и выделение ее особенностей проводились на основании общепринятых подходов. Наличие этого микрососудистого осложнения констатировано в 58 (47,5 %) случаях среди 122 больных с СД 2 типа, имевших продолжительность течения диабета не менее 7 лет.

Среди этих 58 больных с диабетической ретинопатией она у всех характеризовалась как непролиферативная, причем в 39 (67,2 %) случаях относилась к начальной (по классификационной шкале Early Treatment Retinopathy Study – ETDRS 14-35) или умеренной (ETDRS 43) стадиям, в 19 (32,8 %) – к выраженной (ETDRS 47) или тяжелой (ETDRS 53) стадиям. Начальная стадия диабетической непролиферативной ретинопатии имела в 22 (37,9 %) наблюдениях и, по данным осмотров офтальмолога, была представлена незначительным количеством микроаневризм и микрогеморрагий; в 10 (17,2 %) случаях при офтальмоскопии выявлялись также твердые и мягкие экссудаты. Умеренная стадия ретинопатии отмечена в 17 (29,3 %) наблюдениях, офтальмоскопически она характеризовалась умеренным количеством микроаневризм и микрогеморрагий и/или наличием умеренно выраженных интравитреальных микрососудистых аномалий в 1 квадранте. Проявлений диабетического макулярного отека у лиц с начальной и умеренной ретинопатией не было. Выраженная и тяжелая диабетическая непролиферативная ретинопатия имела место у 19 (32,8 %) из наблюдавшихся больных; она характеризовалась наличием множественных микроаневризм и микрогеморрагий не менее чем в 2-3

квадрантах, множественными интравитреальными микрососудистыми аномалиями и четкообразностью венул хотя бы в одном из квадрантов; в 13 (22,4 %) наблюдениях имели место проявления диабетического макулярного отека начальной степени (на удалении от центра макулы).

С целью оценки особенностей относительно более раннего этапа развития диабетической ретинопатии проведено сравнение значений некоторых клинико-лабораторных показателей у больных с СД 2 типа без этого микрососудистого осложнения и у тех лиц, кто имел начальную и умеренную его стадии, что представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Средние значения некоторых параметров у больных с СД 2 типа при отсутствии диабетической ретинопатии, а также при ее начальной и умеренной стадиях,  $M \pm$  стандартное отклонение

Параметры	Проявления диабетической ретинопатии		
	Отсутствуют (n = 64)	Начальная стадия (n = 22)	Умеренная стадия (n = 17)
Возраст, лет	57,7 ± 6,9	65,4 ± 6,4 *	72,3 ± 6,7 * **
Диастолическое АД, мм рт.ст	88,4 ± 10,9	97,3 ± 11,2 *	102,9 ± 10,7 * **
Давность СД 2 типа, лет	8,9 ± 2,5	11,7 ± 2,4 *	13,6 ± 2,7 * **
НОМА-IR	4,55 ± 0,92	4,93 ± 1,04 *	5,48 ± 1,07 * **
НОМА-B	59,6 ± 12,1	59,3 ± 13,9	55,2 ± 10,6 *
Холестерин общий, ммоль/л	5,79 ± 1,19	5,84 ± 1,16	5,92 ± 1,14
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,78 ± 0,62	3,82 ± 0,54	3,91 ± 0,57
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,88 ± 0,21	0,87 ± 0,32	0,71 ± 0,22 *
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,5 ± 39,7	379,4 ± 42,3 *	426,2 ± 43,0 * **
ACR, мг/г	67,3 ± 52,7	269,5 ± 78,2 *	401,9 ± 82,4* **

Примечания: различия достоверны: \* – с группой лиц, не имеющих диабетической ретинопатии, \*\* – между больными с умеренной и начальной диабетической ретинопатией,  $p < 0,05$ ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Как показано в таблице, представленные в ней категории больных не имели отчетливых различий по средним величинам общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности,  $p > 0,05$ . В то же время, по другим вошедшим в данную таблицу показателям статистически значимые различия в зависимости от наличия и стадии ретинопатии имели место. Так, среди больных с умеренной стадией диабетической ретинопатии достоверно более высокими, чем у лиц с начальной ее стадией, и еще более высокими, чем при отсутствии этого микрососудистого осложнения, оказались средние величины возраста (соответственно  $68,3 \pm 7,4$  лет для умеренной ретинопатии,  $64,4 \pm 7,5$  лет для начальной ретинопатии и  $59,1 \pm 7,3$  лет для ее отсутствия), диастолического АД (соответственно  $98,6 \pm 15,5$ ,  $95,4 \pm 14,9$  и  $90,2 \pm 13,7$  мм рт.ст.), давности диабета ( $13,6 \pm 2,7$ ,  $11,7 \pm 2,4$  и  $8,9 \pm 2,5$  лет), индекса НОМА-IR ( $5,17 \pm 1,23$ ,  $4,81 \pm 1,25$  и  $4,68 \pm 1,19$ ), мочевой кислоты ( $386,1 \pm 49,3$ ,  $379,4 \pm 48,2$  и  $363,2 \pm 45,9$  мкмоль/л) и ACR ( $353,2 \pm 89,3$ ,  $307,1 \pm 88,4$  и  $67,3 \pm 52,7$  мг/г), все  $p < 0,05$ . Также у больных с умеренной диабетической ретинопатией достоверно ниже, чем при отсутствии ретинопатии оказались уровни индекса НОМА-В ( $57,2 \pm 16,4$  против  $59,3 \pm 16,1$ ) и содержание холестерина липопротеидов высокой плотности ( $0,75 \pm 0,31$  против  $0,89 \pm 0,27$  ммоль/л),  $p < 0,05$ .

Далее представлены данные изучения концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), повышенные уровни которого, по данным различных авторов, ассоциированы с развитием и ускоренным прогрессированием различных микрососудистых и макрососудистых осложнений СД 2 типа, в том числе диабетической ретинопатии [5]. Содержание этого биомаркера определяли у 78 больных с диабетом (включая всех 58 человек с диабетической ретинопатией различных стадий и 20 человек с СД 2 типа без ретинопатии), а также у 35 здоровых лиц.

На рисунке 3.3 показано сравнение средних уровней VEGF, триглицеридов крови, систолического АД и HbA1C в различных группах лиц, у которых оценивались уровни VEGF (как здоровых, так и с СД 2 типа, в том числе с учетом наличия и стадии диабетической ретинопатии).

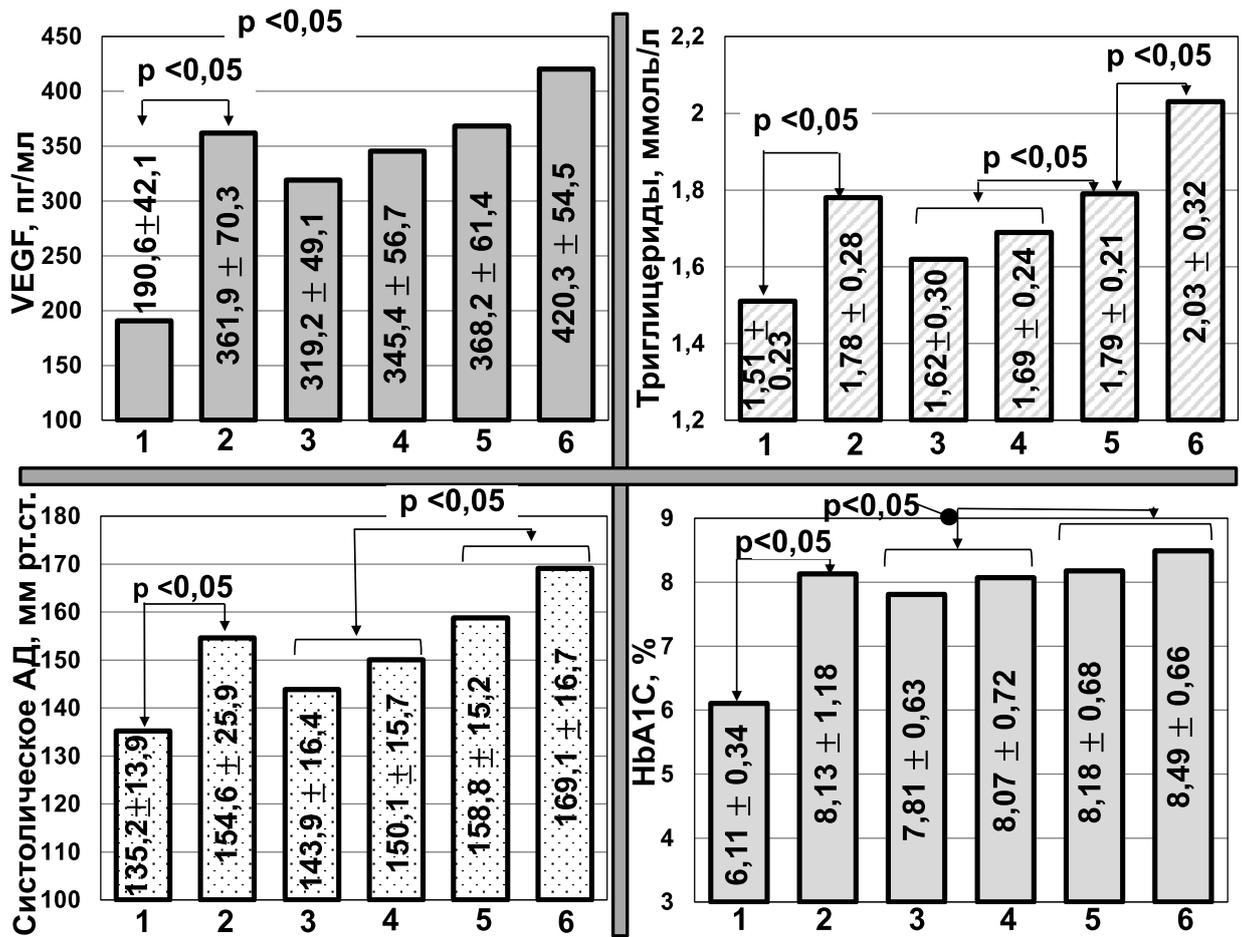


Рисунок 3.3 – Значения некоторых клинико-лабораторных показателей в различных группах больных в зависимости от наличия диабетической ретинопатии и ее стадии, М ± стандартное отклонение

Примечания: группы обследованных (у которых оценивались уровни VEGF) – 1 – здоровые (n = 35); 2 – больные с СД 2 типа в целом (n = 78); 3 – больные с СД 2 типа без ретинопатии (n = 20); неproлиферативная ретинопатия: 4 – начальная (n = 22); 5 – умеренная (n = 17); 6 – выраженная / тяжелая (n = 19); достоверность различий указана стрелками.

Как видно из этого рисунка, между выделенными категориями лиц продемонстрированы статистически значимые различия по всем этим показателям. Так, концентрации VEGF у больных с СД 2 типа оказались достоверно выше, чем у лиц контрольной группы (361,9 ± 70,3 против 190,6 ± 42,1 пг/мл), а среди больных с диабетом содержание этого биомаркера демонстрировало стабильное возрастание от значений 319,2 ± 49,1 пг/мл у лиц без ретинопатии к 345,4 ± 56,7 пг/мл при начальной ее стадии, далее к 368,2 ± 61,4 пг/мл – при умеренной стадии и наконец – к 420,3 ± 54,5 пг/мл – при выраженной и тяжелой стадиям ретинопатии, все  $p < 0,05$ . Близкая по характеру картина различий между выделенными

категориями отмечалась и для содержания триглицеридов крови. Средние их уровни у больных с СД 2 типа были достоверно более высокими, чем у практически здоровых лиц ( $1,78 \pm 0,28$  против  $1,51 \pm 0,23$  ммоль/л); а у больных с диабетом они демонстрировали прогрессирующий рост по мере появления ретинопатии и нарастания ее выраженности: от отсутствия ( $1,62 \pm 0,30$  ммоль/л) до начальной ( $1,69 \pm 0,24$  ммоль/л) и умеренной ( $1,79 \pm 0,21$  ммоль/л), и далее к выраженной и тяжелой ретинопатии ( $2,03 \pm 0,32$  ммоль/л),  $p < 0,05$ .

Наличие и степень диабетической ретинопатии также демонстрировали статистически значимую связь (Рисунок 3.3) с уровнями систолического АД (от  $143,9 \pm 16,4$  мм рт.ст. при отсутствии ретинопатии к  $150,1 \pm 15,7$  мм рт.ст. при начальной,  $158,8 \pm 15,2$  мм рт.ст. при умеренной и  $169,1 \pm 16,7$  мм рт.ст. при выраженной и тяжелой ретинопатии), а также со значениями гликемии (величины HbA1C составили  $7,81 \pm 0,63\%$  при отсутствии ретинопатии,  $8,07 \pm 0,72\%$  – при начальной,  $8,18 \pm 0,68\%$  – при умеренной и  $8,49 \pm 0,66\%$  – при выраженной и тяжелой ретинопатии), все  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.4 показывает сравнение долей лиц с АГ, перенесенным ИМ, нарушением вазореактивности ПА в тесте с РГ и утолщением КИМ общей сонной артерии среди общей группы больных с СД 2 типа (122 человека) в зависимости от наличия и стадии диабетической ретинопатии.

Каждая из этих клиничко-инструментальных характеристик демонстрировала статистически значимую связь с диабетической ретинопатией. При этом у больных с выраженной и тяжелой стадиями ретинопатии в сравнении с начальной и умеренной ее стадиями и, в особенности, с отсутствием ретинопатии оказались отчетливо более высокими не только доли лиц с АГ в целом (соответственно 100,0 %, 89,7 % и 76,5 %), но также и доли тех, кто имел АГ 3 степени (соответственно 68,4 %, 25,6 % и 3,1 %), все  $p < 0,05$ . Также среди лиц с выраженной и тяжелой ретинопатией по сравнению с теми, у кого она была начальной или умеренной и больными с СД 2 типа без ретинопатии были существенно выше доли как тех, кто ранее переносил ИМ (соответственно 47,4 %, 30,8 % и 17,2 %), так и тех, у кого ИМ в анамнезе был повторным (соответственно 31,6 %, 12,8 % и 12,5 %),  $p < 0,05$ .

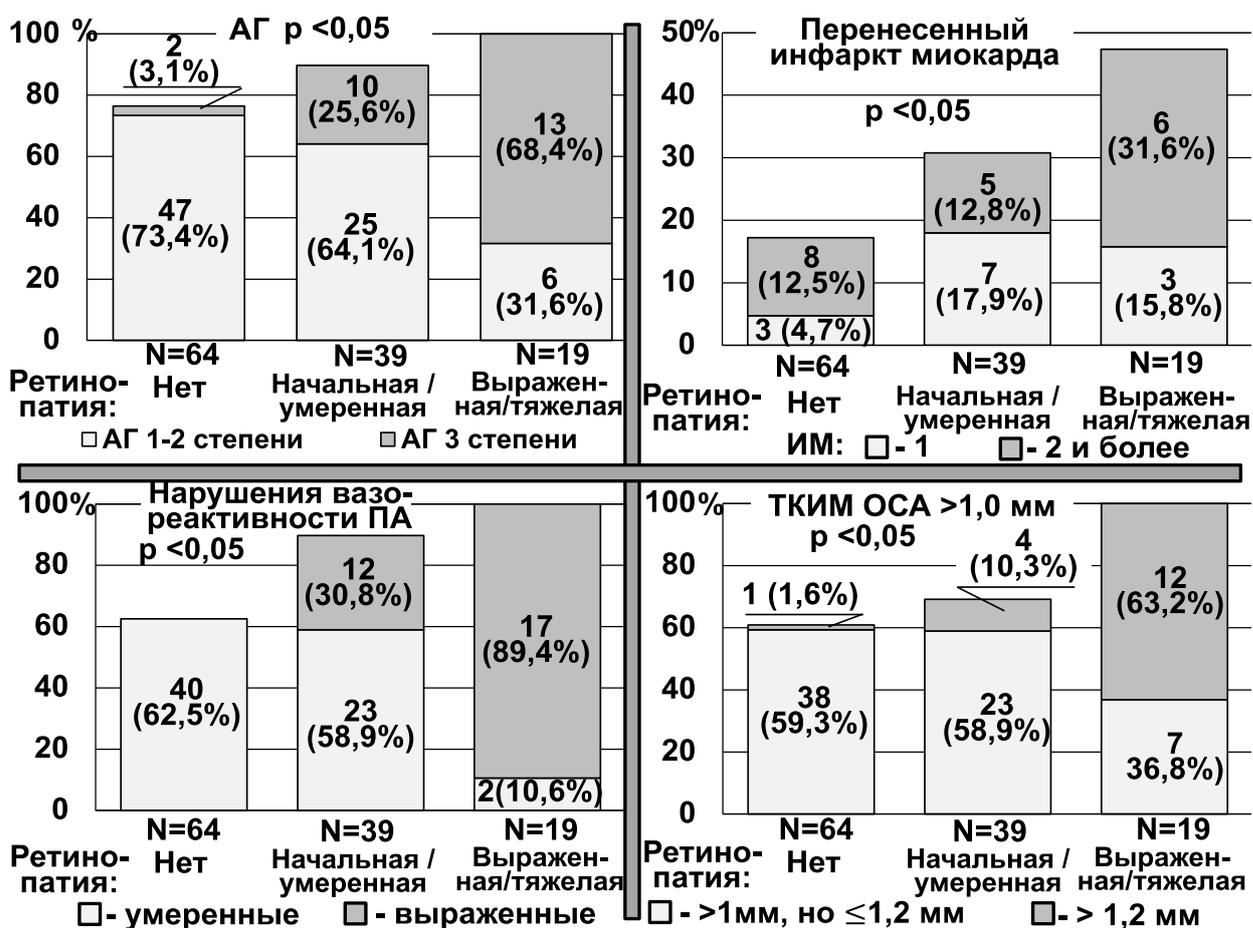


Рисунок 3.4 – Доли лиц с АГ (слева сверху), перенесенным ИМ (справа сверху), нарушением вазореактивности ПА в тесте с РГ (слева внизу) и утолщением комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА, справа внизу) в зависимости от наличия и стадии диабетической ретинопатии, абсолютное количество и % от количества больных в группе

Диабетическая ретинопатия также ассоциировалась со структурно-функциональными проявлениями сосудистого ремоделирования: при выраженной и тяжелой ретинопатии выше, чем при начальной и умеренной ретинопатии, и при отсутствии ретинопатии оказались доли лиц с нарушениями вазореактивности ПА в пробе с РГ – в целом (соответственно 100,0 %, 89,7 % и 62,5 %), с выраженными нарушениями этой вазореактивности (соответственно 89,4 %, 30,8 % и 0 %), с утолщением КИМ общей сонной артерии – в целом (соответственно 100,0 %, 69,2 % и 60,9 %), а также с выраженным его утолщением (соответственно 63,2 %, 10,3 % и 1,6 %),  $p < 0,05$ .

Заключая представление материала настоящей главы, можем сделать следующее его обобщение.

- Клинико-лабораторные проявления диабетической нефропатии отмечены у 40,2 % среди 122 больных с СД 2 типа. Из тех, кто имел диабетическую нефропатию, около 1/3 характеризовались наличием нефротического синдрома, 1/4 – минимальной эритроцитурией, менее чем у половины определялась гиалиновая цилиндрурия. АГ имела в подавляющем большинстве случаев. Около 1/3 больных с диабетической нефропатией также имели проявления мочевого инфекции. Среди лиц с диабетической нефропатией около 1/2 относились к 3 стадии ХБП, еще 1/4 – ко 2 стадии ХБП.

- При оценке уровней цистатина С среди больных с СД 2 типа без клинико-лабораторных признаков ХБП (при стандартном обследовании) были выявлены лица с повышенными концентрациями этого биомаркера, что может свидетельствовать о наличии у них раннего, доклинического, этапа формирования диабетической нефропатии. Эти больные, в сравнении с теми лицами с СД 2 типа без нефропатии, кто имел нормальные значения цистатина С, демонстрировали более высокие величины креатинина крови, диастолического АД, размеров левых камер сердца, у них хуже была реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

- С нарастанием выраженности диабетической нефропатии оказались ассоциированы возраст больных, уровни АД, давность диабета, значения гликемии и инсулинорезистентности, урикемии, структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистого ремоделирования (гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛЖ и левого предсердия, утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии, нарушение реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией). При увеличении стадии ХБП возрастали доли лиц, имевших другие микрососудистые осложнения диабета, включая ретинопатию и ДПН.

- 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 она примерно у 2/3 относилась к начальной или

умеренной стадиям, около 1/3 имели ее выраженную или тяжелую стадии. Офтальмоскопическая картина у этих больных соответствовала стадиям ретинопатии. Диабетический макулярный отек начальной степени был представлен менее чем у 1/4 больных.

- С нарастанием стадии диабетической ретинопатии демонстрировали связь такие факторы, как возраст, АД, значения гликемии, индексы НОМА-IR и НОМА-B, уровни мочевого кислоты, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, ACR, VEGF. Также с наличием и стадией диабетической ретинопатии были ассоциированы как сердечно-сосудистые осложнения диабета, включая АГ и перенесенный инфаркт миокарда, так и особенности сосудистого ремоделирования (утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии, нарушение ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией).

## ГЛАВА 4

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У ЛИЦ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ. ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ДПН рассматривается как наиболее частое микрососудистое осложнение СД 2 типа, она существенно влияет на качество жизни больных и отдаленный прогноз [12; 94; 119; 130]. ДПН считается важнейшей причиной не менее чем 2/3 всех случаев нетравматических ампутаций конечностей у лиц с диабетом [86; 108]. Среди осложнений диабета ДПН является одним из наиболее весомых в отношении экономических затрат на лечение [119; 130]. Отечественные и международные эксперты констатируют определенный прогресс в изучении ДПН за последнее десятилетие [7; 98; 157], однако многие вопросы, касающиеся ее патогенеза, диагностики, прогнозирования и выбора адекватной лечебной тактики, требуют продолжения исследований [32; 83; 157]. Актуальным является улучшение подходов к прогнозированию и других микрососудистых осложнений диабета, учитывая их тесную патофизиологическую и клиническую взаимосвязь [94; 189]. В настоящей главе представлены клиничко-лабораторные (включая уровни провоспалительных цитокинов) особенности больных с ДПН, а также характеристика данных УЗИ МБН у лиц с СД 2 типа в зависимости от наличия и симптоматики ДПН. На основании данных проспективного наблюдения за больными анализируются факторы риска развития микрососудистых осложнений у лиц с СД 2 типа.

### 4.1 Диабетическая полинейропатия при СД 2 типа

Для установления наличия и особенностей ДПН в настоящей работе у всех больных с СД 2 типа выполнялись консультации невролога (в большинстве случаев неоднократные), с оценкой болевой, тактильной и вибрационной

чувствительности. Диагностика ДПН базировалась на общепринятых подходах [86; 98]. У всех больных с СД 2 типа и у 40 практически здоровых лиц контрольной группы выполняли УЗИ МБН. У 28 больных с ДПН и у 19 лиц контрольной группы также выполняли ЭНМГ. Описание всех этих методов приведено в главе 2.1.

Клинические проявления дистальной симметричной ДПН имели место у 63 из 122 больных с СД 2 типа (51,6 %). По данным неврологических осмотров, они характеризовались наличием в дистальных отделах нижних конечностей дизестезий в 29 (23,8 %) наблюдениях, болевых ощущений различного характера и выраженности – в 52 (42,6 %), в том числе нейропатической боли – в 35 (28,7 %), гипералгезии – в 16 (13,1 %), аллодинии – в 11 (9,0 %), парестезиями и ощущением онемения – в 27 (22,1 %), снижением вибрационной чувствительности – в 46 (37,7 %), снижением тактильной чувствительности – в 36 (29,5 %), снижением болевой чувствительности – в 32 (26,2 %), снижением ахилловых рефлексов – в 42 (34,4 %), развитием «синдрома беспокойных ног» – в 30 (24,6 %) случаев. Клинические проявления компрессии МБН, включавшие слабость разгибателей стопы с ее свисанием при ходьбе, сенсорные расстройства переднелатеральной области голени и стопы (стойкое онемение), а также болезненные парестезии и болевой синдром, имели место в 27 (42,9 %) случаях. Выраженность болевых ощущений составляла <5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 24 (19,7 %) наблюдениях и была 5 и более баллов по этой шкале в 28 (23,0 %) случаях.

Электронейромиографически больные с ДПН в сравнении с лицами контрольной группы характеризовались достоверно более низкими значениями скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответа и статистически значимо более высокими уровнями резидуальной латентности.

Далее охарактеризуем сонографические особенности МБН у обследованных лиц, в зависимости от наличия и симптоматики ДПН.

Ни у одного из здоровых лиц при УЗИ МБН не было отмечено увеличения его ППС до уровня  $12 \text{ мм}^2$  и более, также ни у одного из них не регистрировались такие особенности, как гипозхогенность структуры нерва, его гипозхогенный ободок и обеднение фасцикуляции. Основываясь на этих данных оценки лиц

контрольной группы, а также данных литературных источников [34; 49; 175], к нормальным сонографическим характеристикам МБН в настоящем исследовании отнесены ППС нерва  $< 12 \text{ мм}^2$  в сочетании с отсутствием гипоэхогенности его структуры, отсутствием гипоэхогенного ободка нерва и отсутствием обеднения его фасцикуляции, данные характеристики схематически изображены на рисунке 4.1. Среди обследованных лиц с СД 2 типа нормальные сонографические характеристики МБН были отмечены лишь в 24 (19,7 %) случаях, во всех этих наблюдениях отсутствовали и клинические проявления ДПН. Изменения при УЗИ МБН, такие как утолщение, обеднение фасцикуляции и гипоэхогенный ободок (схематическое изображение описываемых изменений представлено на рисунке 4.2), имели место у 98 (80,3 %) больных с СД 2 типа, причем 35 из них (28,7 %) клинических проявлений ДПН не имели, у 28 (23,0 %) эти проявления присутствовали, но не включали нейропатической боли, а еще у 35 (28,7 %) нейропатическая боль в структуре симптоматики ДПН присутствовала.

При УЗИ МБН нормальные значения его ППС ( $< 12 \text{ мм}^2$ ) были отмечены, как указано выше, у 24 (19,7 %) больных с СД 2 типа, увеличение ППС различной степени выраженности присутствовало у 98 (80,3 %). При этом увеличение ППС нерва характеризовалось как небольшое (от 12 до  $14,9 \text{ мм}^2$ ) у 24 (19,7 %), как умеренное (от 15 до  $20 \text{ мм}^2$ ) у 53 (43,4 %) и как выраженное ( $>20 \text{ мм}^2$ ) – у 21 (17,2 %) больного. Эхогенность МБН была нормальной в 71 (58,2 %) случаях, наличие гипоэхогенного ободка отмечено в 19 (15,6 %), гипоэхогенность структуры нерва определялась в 32 (26,2 %) случаях. Фасцикуляция МБН была сохранной в 67 (54,9 %) и обедненной в 55 (45,1 %) наблюдениях. Одностороннее вовлечение МБН имело место у 19 (15,6 %) больных, двусторонний характер поражения МБП зарегистрирован у 79 (64,8 %) больных. Сочетание поражения МБН и большеберцового нерва по данным УЗИ отмечено в 34 (27,9 %) случаях.

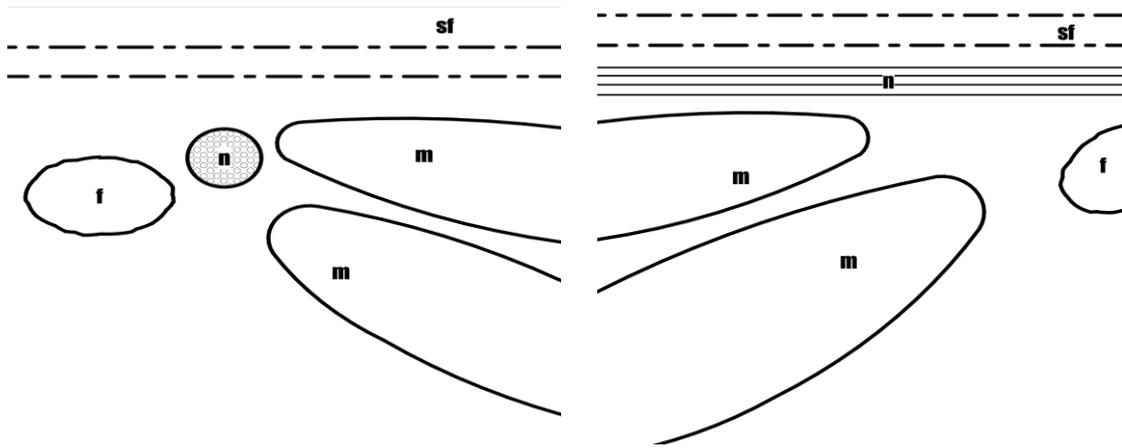


Рисунок 4.1 – Схематическое изображение МБН в норме: а – в поперечном сечении (МБН не утолщен, фасцикуляция выраженная (структура по типу «соль-перец»), присутствует гиперэхогенный ободок); б – в продольном сечении (МБН не утолщен, нормальной архитектоники и эхогенности). Sf – подкожно-жировая клетчатка; m – длинная и короткая малоберцовые мышцы; n – МБН; f – малоберцовая кость

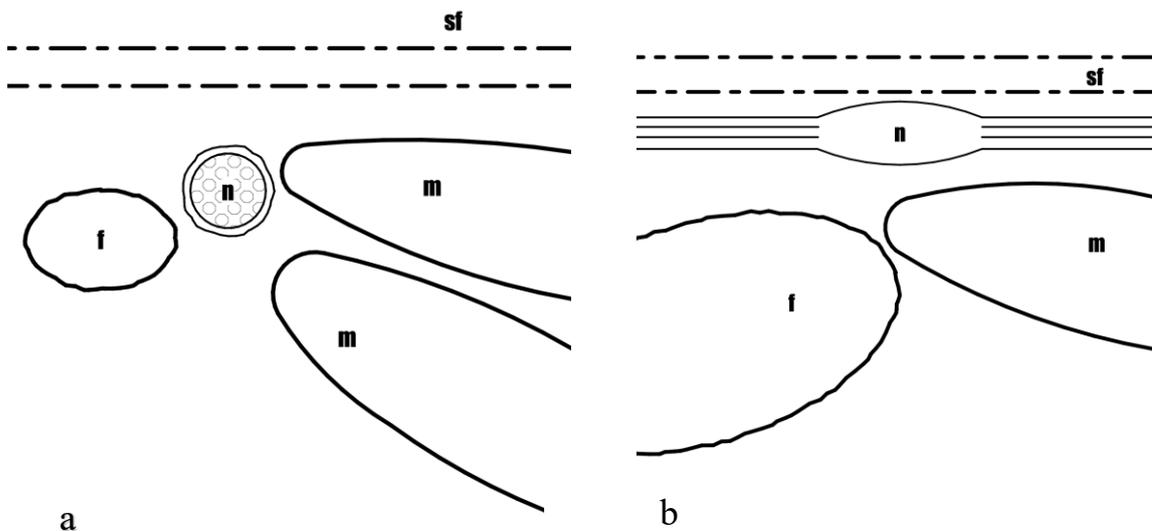


Рисунок 4.2 – Схематическое изображение МБН при ДПН: а – в поперечном сечении (МБН утолщен, обедненная фасцикуляция, гипоехогенный ободок); б – в продольном сечении (МБН утолщен, архитектоника нарушена). Sf – подкожно-жировая клетчатка; m – длинная и короткая малоберцовые мышцы; n – МБН; f – малоберцовая кость

С целью оценки раннего этапа развития ДПН выполнено сравнение между собой нескольких категорий бессимптомных в отношении проявлений ДПН

больных с СД 2 типа. Таблица 4.1 представляет сравнение средних величин ряда клинико-лабораторных и инструментальных параметров среди лиц с нормальной сонографической картиной МБН (24 человека), имевших только увеличение ППС МБН (16 человек) и тех, у кого увеличение ППС МБН сочеталось с иными сонографическими его изменениями (19 больных).

Таблица 4.1 – Средние значения некоторых параметров у больных с СД 2 типа при отсутствии клинических проявлений ДПН в зависимости от наличия изменений при УЗИ МБН, М ± стандартное отклонение

Параметры	Изменения при УЗИ МБН:		
	Отсутствуют (n = 24)	Только увеличение ППС МБН (n = 16)	Увеличение ППС МБН + иные # (n = 19)
Возраст, лет	54,6 ± 9,1	54,9 ± 8,6	60,2 ± 7,1 * **
Давность СД, лет	7,3 ± 1,6	9,8 ± 1,8 *	12,1 ± 2,3 * **
Систолическое АД, мм рт.ст	138,8 ± 17,5	154,2 ± 18,0 *	170,6 ± 18,8 * **
НОМА-IR	4,17 ± 0,93	4,66 ± 1,06 *	5,45 ± 1,09 * **
Триглицериды, ммоль/л	1,53 ± 0,22	1,72 ± 0,31 *	2,17 ± 0,25 * **
Мочевая кислота, мкмоль/л	321,4 ± 32,2	359,3 ± 30,7 *	383,7 ± 35,1 * **
Креатинин, мкмоль/л	117,5 ± 29,7	121,1 ± 32,4	123,1 ± 30,6
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	122,5 ± 17,8	141,4 ± 18,1 *	142,6 ± 19,3 *
Е/А трансмитрального кровотока ##	0,87 ± 0,22	0,70 ± 0,23 *	0,67 ± 0,21 *
% изменений ПА в пробе с РГ, 90 секунд	5,94 ± 1,08	5,02 ± 0,89 *	4,34 ± 0,92 * **

Примечания: # – включая гипозоногенный ободок, обеднение фасцикуляции нерва;  
## – для лиц с синусовым ритмом; различия достоверны: \* – с группой лиц, не имеющих изменений при УЗИ МБН, \*\* – с имеющими только увеличение ППС МБН, p < 0,05.

Как видно из этой таблицы, наличие изменений при УЗИ МБН (включая как изолированное увеличение ППС МБН, так и, особенно, сочетание увеличения ППС

МБН с такими изменениями, как гипоехогенный ободок, обеднение фасцикуляции нерва) в сравнении с нормальной ультразвуковой картиной МБН ассоциировалось с рядом статистически значимых отличий представленных показателей. Так, больные, имевшие сочетание увеличения ППС МБН с иными ультразвуковыми изменениями МБН в сравнении с лицами с нормальной ультразвуковой картиной этого нерва демонстрировали статистически значимо более высокие средние значения возраста (соответственно  $60,2 \pm 7,1$  против  $54,6 \pm 9,1$  лет), давности диабета ( $12,1 \pm 2,3$  против  $7,3 \pm 1,6$  лет), систолического АД ( $170,6 \pm 18,8$  против  $138,8 \pm 17,5$  мм рт.ст.), индекса НОМА-IR ( $5,45 \pm 1,09$  против  $4,17 \pm 0,93$ ), уровней триглицеридов ( $2,17 \pm 0,25$  против  $1,53 \pm 0,22$  лет ммоль/л) и мочевой кислоты ( $383,7 \pm 35,1$  против  $321,4 \pm 32,2$  мкмоль/л), индекса массы миокарда ЛЖ ( $142,6 \pm 19,3$  против  $122,5 \pm 17,8$  г/м<sup>2</sup>), но достоверно более низкие уровни отношения Е/А трансмитрального кровотока ( $0,67 \pm 0,21$  против  $0,87 \pm 0,22$ ) и процента изменений диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ( $4,34 \pm 0,92$  против  $5,94 \pm 1,08$  %), все  $p < 0,05$ . Лица с изолированным увеличением ППС МБН занимали по многим параметрам промежуточное место по отношению к остальным двум категориям обследованных (Таблица 4.1). Средние значения креатинина крови не имели значимых различий между выделенными в этой таблице категориями лиц без клинических проявлений ДПН.

Рисунок 4.3 демонстрирует сравнение средних величин изучавшихся провоспалительных цитокинов (вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и холестерина липопротеидов низкой плотности в различных категориях больных с СД 2 типа (для 96 человек, у которых проводилось определение этих цитокинов), в зависимости от наличия и особенностей ДПН. Концентрации всех изученных цитокинов, а также холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с СД 2 типа оказались статистически значимо выше, чем у здоровых лиц, составив для вч-СРБ соответственно  $5,83 \pm 2,51$  против  $2,19 \pm 1,27$  МЕ/л, для IL-6 – соответственно  $8,59 \pm 2,61$  против  $4,21 \pm 1,34$  пг/мл, для TNF- $\alpha$  – соответственно  $7,95 \pm 2,43$  против  $4,54 \pm 1,16$  пг/мл и для холестерина липопротеидов низкой плотности – соответственно  $3,86 \pm 0,49$  против  $3,27 \pm 0,25$  ммоль/л, все  $p < 0,05$ .

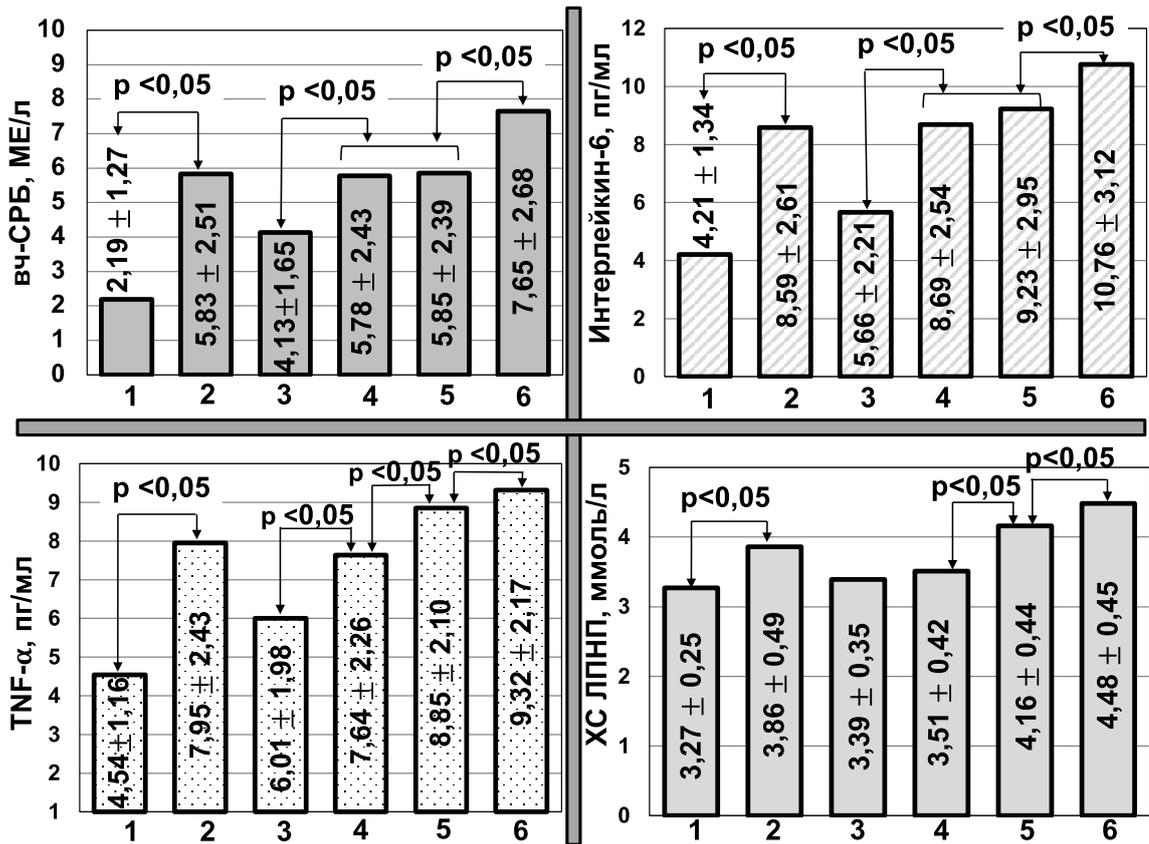


Рисунок 4.3 – Значения провоспалительных цитокинов и холестерина липопротеидов низкой плотности в зависимости от наличия и особенностей ДПН, М ± стандартное отклонение

Примечания: группы обследованных (у которых оценивались уровни провоспалительных цитокинов) – 1 – здоровые (n = 32); 2 – больные с СД 2 типа в целом (n = 96); 3 – больные с СД 2 типа без ДПН и без увеличения ППС МБН (n = 22); 4 – больные с СД 2 типа без ДПН, но с увеличением ППС МБН (n = 28); 5 – больные с клиническими проявлениями ДПН, но без нейропатической боли (n = 25); 6 – больные с клиническими проявлениями ДПН и наличием нейропатической боли (n = 21); достоверность различий указана стрелками.

Уровни всех этих показателей имели отчетливую и близкую по характеру связь с наличием и особенностями ДПН (Рисунок 4.3). Так, содержание вч-СРБ неуклонно возрастало от уровня  $4,13 \pm 1,65$  МЕ/л у лиц без ДПН и без увеличения ППС МБН к  $5,78 \pm 2,43$  МЕ/л у больных без клинических проявлений ДПН, но с увеличением ППС МБН, далее к  $5,85 \pm 2,39$  МЕ/л при наличии симптоматики ДПН, но без нейропатической боли и к  $7,65 \pm 2,68$  МЕ/л – при ДПН с нейропатической болью, для тенденции  $p < 0,05$ . Подобно этому, концентрации IL-6 в аналогичных

категориях больных также увеличивались, составив соответственно  $5,66 \pm 2,21$ ,  $8,69 \pm 2,54$ ,  $9,23 \pm 2,95$  и  $10,76 \pm 3,12$  пг/мл,  $p < 0,05$ . Близкая по характеристике зависимость отмечена и для уровней TNF- $\alpha$ , которые у соответствующих категорий больных составили соответственно  $6,01 \pm 1,98$ ,  $7,64 \pm 2,26$ ,  $8,85 \pm 2,10$  и  $9,32 \pm 2,17$  пг/мл,  $p < 0,05$ . И наконец, отмечена связь между значениями холестерина липопротеидов низкой плотности и наличием и особенностями ДПН: уровни этого показателя составляли  $3,39 \pm 0,35$  ммоль/л у лиц без ДПН и без увеличения ППС МБН,  $3,51 \pm 0,42$  ммоль/л у больных без клинических проявлений ДПН, но с увеличением ППС МБН,  $4,16 \pm 0,44$  ммоль/л при наличии симптоматики ДПН, но без нейропатической боли и  $4,48 \pm 0,45$  ммоль/л – при ДПН с нейропатической болью, для тенденции  $p < 0,05$ .

На рисунке 4.4 продемонстрированы доли лиц с АГ, выраженной гипергликемией, перенесенным инсультом и поражением периферических артерий в зависимости от наличия и особенностей ДПН (для всей группы из 122 больных с СД 2 типа). Как видно из этого рисунка, связи ДПН имели место со всеми перечисленными характеристиками. Если среди лиц без ДПН АГ была представлена в 62,5 % наблюдений, причем у всех она относилась к 1 или 2 степени, то при бессимптомной ДПН АГ была представлена значительно чаще (85,7 %) и в 11,4 % случаев характеризовалась как АГ 3 степени, далее при наличии клинических проявлений ДПН, но без нейропатической боли АГ в целом отмечалась в 89,3 % (в том числе в 32,1 % – 3 степени), а при ДПН с нейропатической болью АГ присутствовала в 94,3 % случаев (включая 34,3 % – АГ 3 степени),  $p < 0,05$ .

Сходная зависимость ДПН отмечалась и от значений гликемии: если при отсутствии ДПН уровни HbA1C не менее 8,0 % имелись в 41,7 % наблюдений (в том числе  $>9,0$  % – в 12,5 %), то среди лиц с бессимптомной ДПН соответствующие доли составили 51,4 % и 14,3 %, при ДПН с симптомами, но без нейропатической боли – соответственно 71,4 % и 32,1 %, и наконец при ДПН с нейропатической болью – соответственно 80,0 % и 40,0 %,  $p < 0,05$ .

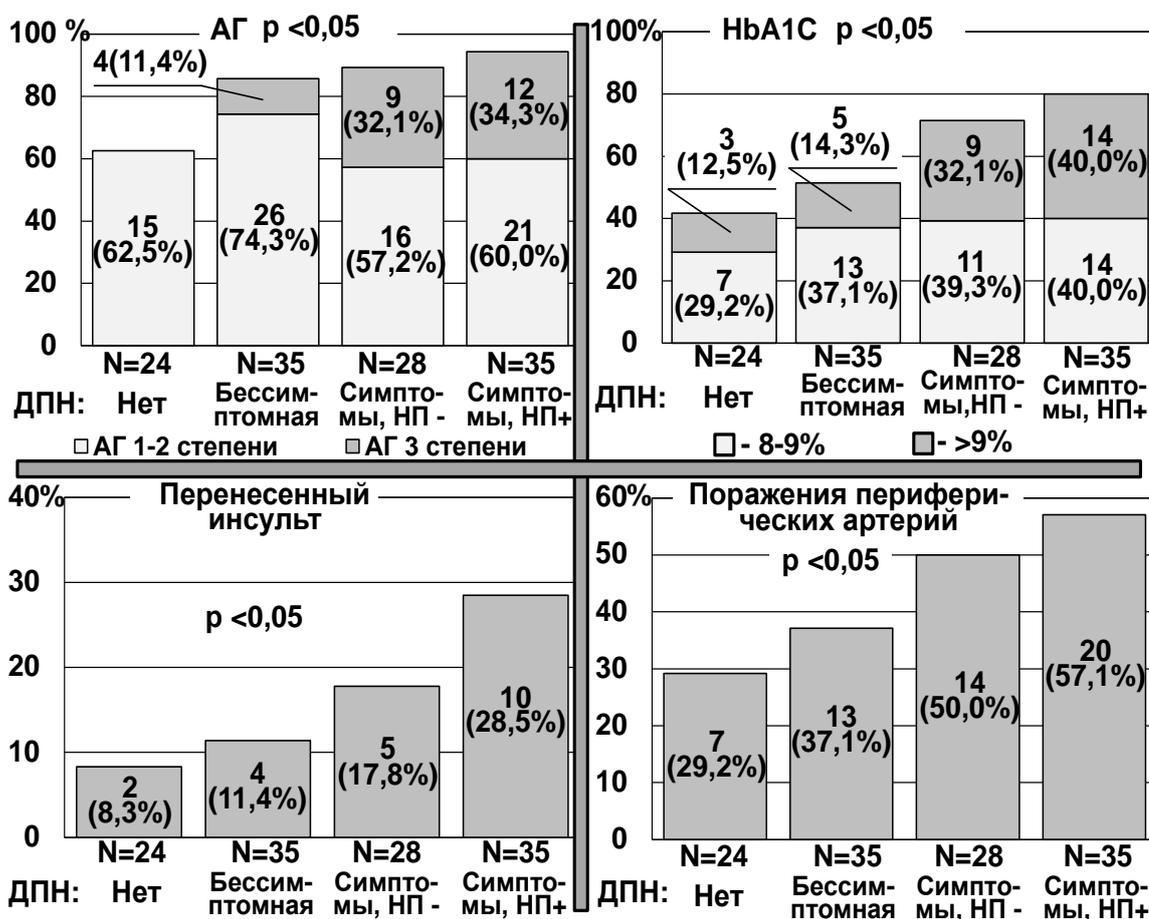


Рисунок 4.4 – Доли лиц с АГ (слева сверху), уровнями НbA1C 8-9 % и >9 % (справа сверху), перенесенным инсультом (слева внизу) и поражением периферических артерий (справа внизу) в зависимости от наличия и особенностей ДПН, абсолютное количество и % от количества больных в группе

Примечания: бессимптомные больные – те, у которых клинические проявления ДПН отсутствуют, но имеется увеличение ППС МБН; НП – нейропатическая боль отсутствует; НП+ – нейропатическая боль представлена.

Отмечено статистически значимое нарастание долей лиц, перенесших мозговой инсульт в анамнезе и тех, кто имел поражения периферических артерий, по мере нарастания степени выраженности ДПН (Рисунок 4.4). Так, при отсутствии ДПН доля постинсультных больных составляла 8,3 %, при бессимптомной ДПН – 11,4 %, при ДПН с симптомами, но без нейропатической боли – уже 17,8 %, а при ДПН с нейропатической болью – 28,5 %; соответствующие величины для долей лиц с поражениями периферических артерий составили 29,2 %, 37,1 %, 50,0 % и 57,1 %,  $p < 0,05$ .

В работе также выполнен анализ связи между особенностями клинической картины ДПН, с одной стороны, и такими ультразвуковыми изменениями МБН, как увеличение его ППС, нарушения эхогенности и обеднение фасцикуляции, с другой стороны, что представлено на рисунке 4.5.

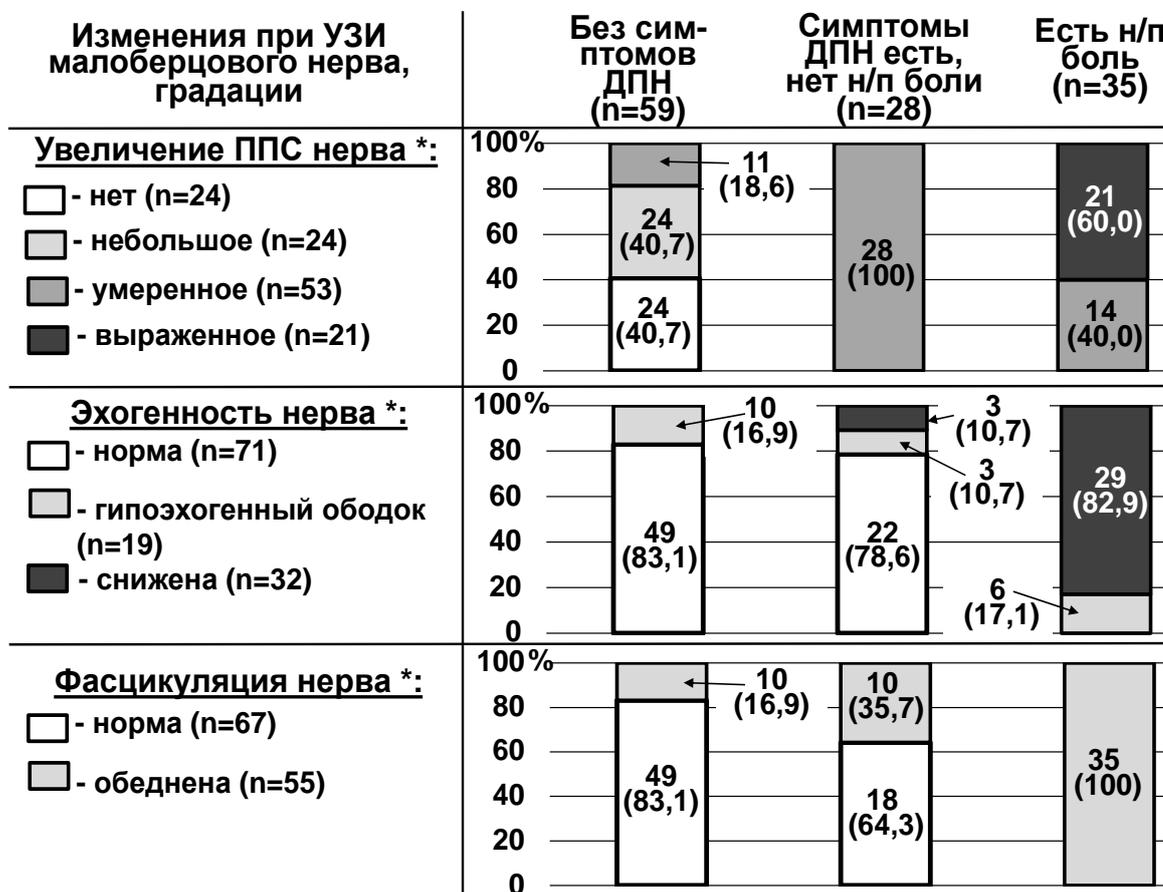


Рисунок 4.5 – Доли лиц с различными изменениями при УЗИ МБН среди лиц с наличием и отсутствием симптоматики ДПН, абсолютное количество больных (% от их общего количества в группе)

Примечания: н/п – нейропатическая; \* – различия между группами по всем ультразвуковым характеристикам достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка, отмечалась достаточно отчетливая связь между наличием и особенностями клинической картины ДПН, с одной стороны, и такими ультразвуковыми изменениями МБН, как увеличение его ППС, нарушения эхогенности и обеднение фасцикуляции, с другой стороны. Так, среди 59 больных с СД 2 типа без клинических проявлений ДПН увеличения ППС малоберцового нерва не отмечалось в 40,7 % случаев, это увеличение было небольшим в 40,7 % и

умеренным – в 18,6 %; среди 28 больных с клиническими проявлениями ДПН (кроме нейропатической боли) во всех наблюдениях имело место умеренное увеличение ППС нерва; а среди 35 лиц с проявлениями нейропатической боли во всех случаях увеличение ППС МБН было либо умеренным (40,0 %), либо чаще – выраженным (60,0 %); различия между группами в распределении по вариантам этого ультразвукового изменения достоверны,  $p < 0,05$ .

Также различались между группами и доли лиц с изменениями эхогенности МБН. Если в группах без симптомов ДПН эхогенность нерва не отличалась от нормы в 83,1 % случаев, а в остальных 16,9% имел место его гипозоногенный ободок и при этом ни в одном из наблюдений не зафиксировано снижение эхогенности МБН, то при наличии клинических проявлений ДПН хотя также преобладали лица с нормальной эхогенностью МБН (78,6 %), но уже в 10,7 % случаев отмечалось снижение эхогенности, а при наличии нейропатической боли в подавляющем большинстве наблюдений определялось снижение эхогенности МБН (82,9 %), а нормальной эхогенности нерва не было ни в одном из случаев, различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

И наконец, если в группе без клинических проявлений ДПН доля больных с обеднением фасцикуляции МБН составляла лишь 16,9 %, то при наличии симптомов ДПН без нейропатической боли она возрастала до 35,7 %, при этом все больные с симптоматикой нейропатической боли характеризовались обеднением фасцикуляции нерва; и по этому признаку различия между группами оказались достоверными,  $p < 0,05$ .

В дополнение к этому также отмечено, что выделенные группы различались по долям как лиц с билатеральным вовлечением МБН (для группы без симптомов ДПН – 20 больных, 33,9 %; для группы с ДПН, но без нейропатической боли – 24 человек – 85,7 %; для имевших нейропатическую боль – 35 больных, 100,0 %), так и тех, у кого имелось сочетание поражения МБН и большеберцового нерва (соответственно, 0 человек; 7 больных – 25,0 %; 27 человек – 77,1 %), различия в распределении обоих этих признаков между группами достоверны при  $p < 0,05$ .

Установленные в настоящей работе тесные связи сонографических характеристик МБН с клиническими особенностями ДПН позволяют рассматривать УЗИ МБН в качестве одного из возможных доступных и информативных методов диагностики (в том числе на ранних, бессимптомных или малосимптомных, этапах) и прогнозирования течения ДПН при СД 2 типа.

Представляют интерес данные сопоставлений результатов УЗИ МБН и ЭНМГ МБН, представленные в таблице 4.2. Авторы отдают себе отчет в малочисленности представленных в таблице подгрупп больных, что делает затруднительным оценку статистических отличий между полученными данными. Однако считаем важным все же отметить отчетливо более низкие показатели скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответа и более высокие показатели латентности у пациентов, имеющих изменения эхогенности и фасцикуляции МБН. Эти данные могут служить в качестве важности сочетанного использования обоих этих диагностических методов (УЗИ МБН и ЭНМГ) у лиц с ДПН, что позволит получать более полное представление о структурно-функциональных нарушениях периферических нервов.

Таблица 4.2 – Зависимость показателей ЭНМГ МБН от его ультразвуковых характеристик. М ± стандартное отклонение

Показатели ЭНМГ	Эхогенность и фасцикуляция МБН	
	Норма (n = 11)	Изменены (n = 17)
Скорость распространения возбуждения справа (м/с)	46,4 ± 3,65	29,37 ± 1,78
Скорость распространения возбуждения слева (м/с)	48,9 ± 3,23	28,4 ± 1,65
Амплитуда М-ответа (мВ) справа	2,7 ± 0,21	4,4 ± 0,32
Амплитуда М-ответа (мВ) слева	2,5 ± 0,18	4,7 ± 0,45
Латентность справа мс	2,78 ± 0,2	1,12 ± 0,06
Латентность слева мс	2,89 ± 0,21	1,37 ± 0,08

Примечание. \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

#### 4.2 Данные динамического наблюдения и факторы риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений при СД 2 типа

В ходе проспективного наблюдения продолжительностью  $11,8 \pm 4,2$  месяца при динамическом обследовании больных в ряде случаев было отмечено увеличение степени выраженности уже имевшихся диабетических микрососудистых осложнений и / или появление их признаков у тех лиц, которые при первом обследовании таковых не демонстрировали. При этом доля лиц с такой динамикой клинико-лабораторных и инструментальных параметров имела значимую связь с наличием и степенью выраженности соответствующих микрососудистых осложнений в начале наблюдения.

Так, признаки, характеризовавшие развитие или прогрессирование диабетической нефропатии, и включавшие увеличение уровней АСР в 2 и более раза по сравнению с его начальной величиной и / или снижение значений СКФ на 10 % и более по сравнению с ее начальным уровнем, были отмечены за время наблюдения в 19 случаях из 122, что составило 15,6 %. Среди лиц с ХБП 3 стадии таких случаев было 8 из 26 (30,7 %), при ХБП 2 стадии – 3 из 12 (25,0 %), при ХБП 1 стадии – 2 из 11 (18,1% ), при отсутствии проявлений ХБП, но с уровнями цистатина С  $\geq 1,0$  мг/л – 2 из 15 (13,3 %), при отсутствии проявлений ХБП и с более низкими или неизвестными уровнями цистатина С – 4 из 58 (6,8 %), для тенденции  $p < 0,05$ .

При оценке развития и прогрессирования диабетической ретинопатии за время динамического наблюдения на основании данных консультации окулиста анализировали случаи появления ее признаков *de novo* у лиц, ранее их не имевших, а также случаи нарастания стадии ретинопатии в соответствии с классификационной шкалой ETDRS и международной классификацией диабетической ретинопатии, а также увеличения степени тяжести диабетического макулярного отека [103; 114; 197]. Всего за время наблюдения количество подобных случаев составило 21 (17,2 % от общего количества больных). При этом таких лиц оказалось 7 из 19 (36,8 %) больных, исходно имевших выраженную или

тяжелую стадию ретинопатии, 8 из 39 (20,5 %) – при исходно начальной или умеренной стадиях и 6 из 64 (9,3 %) – при отсутствии ретинопатии в начале наблюдения, также  $p < 0,05$ .

Для установления случаев развития или прогрессирования ДПН в ходе проспективного наблюдения основывались на данных осмотров невролога, также принимали во внимание данные электронейромиографии и УЗИ МБН. Анализировали случаи возникновения клинических проявлений ДПН у тех больных, которые ранее их не имели, случаи отчетливого увеличения интенсивности симптоматики ДПН (с увеличением выраженности боли по ВАШ на 2 и более баллов и / или появлением нейропатической боли у тех, кто ранее этого проявления не имел), а также с увеличением ППС МБН на 30 % и более от исходной ее величины. В течение периода наблюдения лиц, которые бы удовлетворяли перечисленным критериям развития / прогрессирования ДПН, оказалось 18 (14,8 %), в том числе 9 из 35 (25,7 %), имевших клинические проявления ДПН с наличием нейропатической боли, 4 из 28 (14,3 %) лиц, которые имели симптомы ДПН, но нейропатическая боль среди них не была представлена, 3 из 35 (8,6 %) тех, кто симптоматики ДПН не имел, но у кого было увеличение ППС МБН; но ни в одном из случаев среди 24 лиц без симптомов ДПН и при нормальных уровнях ППС МБН,  $p < 0,05$ .

С учетом результатов проведенных клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных сопоставлений, результаты которых были показаны в главах 3 и 4, а также принимая во внимание данные проспективного наблюдения за больными, далее проведена оценка факторов, которые бы демонстрировали связь с развитием и прогрессированием микрососудистых осложнений у больных с СД 2 типа. Использовали критерий  $\phi$  (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерий хи-квадрат Пирсона, анализ проводили отдельно для диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии и ДПН.

Для диабетической нефропатии анализировали случаи, которые включали наличие этого микрососудистого осложнения в начале наблюдения (49 человек), а

также такие случаи, когда в процессе динамического наблюдения за больными независимо от исходного наличия ХБП имело место увеличение уровней АСР в 2 и более раза по сравнению с его начальной величиной и / или снижение значений СКФ на 10 % и более по сравнению с ее начальным уровнем (19 человек). Для диабетической ретинопатии в анализ включали случаи с ее наличием при первом обследовании (58 больных), случаи, когда в течение периода наблюдения имело место ее развитие *de novo* или прогрессирование ретинопатии (21 случай). Для ДПН анализировали тех лиц, которые уже имели ее клинико-инструментальные проявления в начале исследования (63 человека), а также тех, кто за период динамического наблюдения демонстрировал развитие или прогрессирование проявлений ДПН (18 случаев).

При математической обработке материала было установлено наличие статистически значимых связей развития / прогрессирования диабетической нефропатии с такими исходными особенностями больных, как возраст ( $\varphi^* = 22,634$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,21$ ,  $p < 0,05$ ), давность диабета ( $\varphi^* = 2,531$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,63$ ,  $p < 0,05$ ), курение ( $\varphi^* = 2,584$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,92$ ,  $p < 0,05$ ), АГ ( $\varphi^* = 2,740$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,72$ ,  $p < 0,01$ ), уровни HbA1C ( $\varphi^* = 2,728$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,75$ ,  $p < 0,01$ ), мочевой кислоты ( $\varphi^* = 2,735$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,82$ ,  $p < 0,01$ ), АСР ( $\varphi^* = 2,717$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,68$ ,  $p < 0,01$ ) и цистатина С ( $\varphi^* = 2,565$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,09$ ,  $p < 0,05$ ). Также определено наличие достоверных связей развития / прогрессирования диабетической ретинопатии с такими факторами, как возраст ( $\varphi^* = 2,519$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,71$ ,  $p < 0,05$ ), АГ ( $\varphi^* = 2,722$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,21$ ,  $p < 0,05$ ), исходная стадия ретинопатии ( $\varphi^* = 2,584$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,99$ ,  $p < 0,05$ ), значения HbA1C ( $\varphi^* = 2,668$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,58$ ,  $p < 0,01$ ), индекса НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,465$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,37$ ,  $p < 0,05$ ), триглицеридов ( $\varphi^* = 2,706$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,67$ ,  $p < 0,01$ ) и VEGF ( $\varphi^* = 2,651$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,14$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлены статистически значимые связи развития / прогрессирования ДПН со следующими особенностями больных: возрастом ( $\varphi^* = 2,485$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,47$ ,  $p < 0,05$ ), давностью диабета ( $\varphi^* = 2,507$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,54$ ,  $p < 0,05$ ), исходными клиническими особенностями ДПН ( $\varphi^* = 2,688$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,94$ ,  $p < 0,01$ ), АГ ( $\varphi^* = 2,724$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,57$ ,  $p < 0,01$ ), величинами

НbA1C ( $\varphi^* = 2,491$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,68$ ,  $p < 0,05$ ), индекса массы тела ( $\varphi^* = 2,619$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,70$ ,  $p < 0,05$ ), мочевой кислоты ( $\varphi^* = 2,772$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 5,91$ ,  $p < 0,05$ ), ППС МБН ( $\varphi^* = 2,713$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,63$ ,  $p < 0,01$ ), провоспалительных цитокинов ( $\varphi^* = 2,571$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,87$ ,  $p < 0,05$ ).

С учетом этих результатов определены факторы риска развития / прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений. 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 НbA1C  $\geq 8,0$  %, СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; мочевой кислоты  $>380$  мкмоль/л, значения ACR  $\geq 550$  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 НbA1C  $\geq 8,0$ %, 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/м<sup>2</sup>, значения НbA1C  $\geq 8,0$  %, мочевой кислоты  $> 380$  мкмоль/л, величина ППС МБН  $> 12$  мм<sup>2</sup>, повышенные уровни провоспалительных биомаркеров (вч-СРБ  $> 6,5$  МЕ/л и / или IL-6  $> 8,5$  пг/мл и / или TNF- $\alpha$   $> 8,0$  пг/мл), а также исходное наличие ДПН с нейропатической болью и симптомами компрессии МБН.

В завершение изложения материала настоящей главы уместно обобщить его следующим образом.

- Клинические проявления ДПН определены у 51,6 % от общего количества наблюдавшихся больных с диабетом. Среди лиц с ДПН болевые ощущения разной степени выраженности отмечены более чем в 2/5 случаев, нейропатическая боль – более чем в 1/4 наблюдений, парестезии и онемение – почти в 1/4, снижение вибрационной, тактильной и болевой чувствительности – по 1/3 – 1/4 случаев для каждого нарушения, снижение ахилловых рефлексов – в 1/3, развитие «синдрома беспокойных ног» – в 1/4 наблюдений.

- Среди обследованных 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. Превалировал двусторонний характер вовлечения МБН, в части случаев по данным УЗИ имело место сочетание поражения МБН и большеберцового нерва.

- Клинические особенности ДПН и сонографические характеристики МБН демонстрировали тесную связь между собой, а также связи с возрастом больных, давностью диабета, значениями гликемии, инсулинорезистентностью, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гиперурикемией, наличием АГ и макрососудистых осложнений СД 2 типа, а также с уровнями провоспалительных цитокинов.

- В течение периода наблюдения длительностью  $11,8 \pm 4,2$  месяца 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 статистический анализ позволил обосновать факторы риска развития / прогрессирования микрососудистых осложнений при СД 2 типа, что может быть использовано для повышения качества прогнозирования течения диабета.

- Установленные тесные связи сонографических характеристик МБН с клиническими особенностями ДПН, а также с риском ее развития / прогрессирования позволяет рассматривать УЗИ МБН в качестве одного из возможных доступных и информативных методов диагностики (в том числе на ранних, бессимптомном или малосимптомном этапах) и прогнозирования течения ДПН при СД 2 типа.

## ГЛАВА 5

### ОРГАНОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МИКРОСОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ СД 2 ТИПА

Микрососудистые осложнения при СД 2 типа весьма распространены, часто представлены в различного рода комбинациях между собой и с макрососудистыми осложнениями диабета, и существенно отягощают прогноз [7; 30; 66; 209]. Подходы к использованию у больных с микрососудистыми осложнениями СД 2 типа различных вариантов органопротекторных подходов продолжают оставаться предметом дискуссии [65]. У лиц с диабетической нефропатией требует уточнения связь ренопротекторного эффекта дапаглифлозина с такими исходными особенностями больных, как уровни гликемии, альбуминурии, АД, стадия нефропатии [4; 120]. В подтверждении нуждается возможность глифлозинов оказывать ренопротекторный эффект у лиц без явных клинических проявлений нефропатии, на ее доклинических этапах [104; 193]. Неоднозначны данные о влиянии препаратов этого класса на течение других микрососудистых осложнений диабета [8; 44; 194]. Требуется продолжение исследований применения дифференцированных лечебных подходов при ДПН – от ее ранних этапов со скудной или отсутствующей симптоматикой до манифестных, включая варианты с нейропатической болью и симптоматикой компрессии периферических нервов [32; 83; 157]. Актуальным является изучение возможностей УЗИ периферических нервов в установлении особенностей их поражений у лиц с ДПН, а также в применении перинеурального введения лекарственных препаратов у лиц симптоматикой компрессии нервов [161; 168]. Остаются не установленными критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа [66; 83]. С учетом всего этого, продолжение исследований в области органопротекторной терапии у лиц с СД 2 типа, имеющих микрососудистые осложнения диабета, представляется весьма важным.

В настоящей работе, в соответствии с ее целью и задачами проведено проспективное исследование эффективности и безопасности применения различных вариантов органопротекторной терапии у больных с диабетическими микроангиопатиями. Протокол этого исследования в деталях представлен в главе 2, на рисунке 2.1.

Первое из двух предусмотренных данным протоколом суб-исследований проводили у 62 больных с СД 2 типа, среди которых у 46 в клинической картине была представлена диабетическая нефропатия. У этих лиц сравнивали эффективность и безопасность двух режимов сахароснижающего лечения – с использованием в качестве его компонента представителя относительно нового класса (ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2) дапаглифлозина, и без применения этого препарата в структуре лечебной тактики. Все больные не имели общепринятых противопоказаний к назначению использованных у них лекарственных препаратов, включая органопротекторные и сахароснижающие (в т.ч. дапаглифлозин). Больным рекомендовали придерживаться стандартных предписаний по изменениям образа жизни. С учетом частого наличия у лиц с СД 2 типа различных вариантов ассоциированных с диабетом коморбидных состояний, они получали адекватные для таких нарушений лечебные подходы, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны у всех больных, статины в 56 из 62 случаев (90,3 %), антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловую кислоту и / или клопидогрель) в 43 (69,4 %), блокаторы кальциевых каналов – в 36 (58,1 %), антагонисты минералокортикоидных рецепторов – в 17 (27,4 %), агонисты имидазолиновых рецепторов – в 21 (33,9 %) случаев; также широко использовали другие предусмотренные отечественными и международными рекомендациями [2; 88] органопротекторные подходы. С использованием метода конвертов больные в этом суб-исследовании были рандомизированы на 2 подгруппы, а именно: подгруппу А (32 человека, в т.ч. 22 с нефропатией, в качестве компонента сахароснижающей терапии получали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки) и подгруппу Б (30 человек 24 из них с нефропатией, которые дапаглифлозина не получали, а применяли другие классы

сахароснижающих препаратов). Целевые уровни HbA1C составляли 6,5-7,0 %. Динамическое наблюдение за больными на протяжении не менее 6 месяцев включало контроль клинико-лабораторных и инструментальных параметров в динамике (в т.ч. HbA1C, индекса массы тела, метаболических индексов, величин АД, СКФ и ACR, а также параметров сердечно-сосудистого ремоделирования).

Переносимость сахароснижающего лечения в обеих подгруппах была удовлетворительной, ни у одного из больных в течение периода наблюдения не возникло необходимости в отмене назначенных медикаментозных средств. Среди побочных эффектов можно отметить желудочно-кишечные (тошнота, послабление стула – всего у 5 больных из подгруппы А и у 6 – из подгруппы Б), а также эпизоды гипогликемии 1-2 степени (у 3 из подгруппы А и у 6 – из подгруппы Б). Отмечавшиеся желудочно-кишечные проявления были умеренными по выраженности и транзиторными, они в нескольких случаях потребовали для своего устранения изменений режима приема метформина (переход на форму с пролонгированным высвобождением, прием строго после еды). Среди 32 больных, принимавших дапаглифлозин, в 5 наблюдениях имели место эпизоды дизурии (в 2 из них – в сочетании с лейкоцитурией, в остальных – без изменений осадка мочи). Использовали назначение стандартных уросептиков (в 2 случаях), а также временное уменьшение дозировки дапаглифлозина (с 10 до 5 мг/сутки); у всех этих больных дизурические явления были умеренными по интенсивности, преходящими и на дальнейший режим приема препарата существенно не повлияли.

Данные динамического наблюдения за больными из подгрупп А и Б представлены в таблице 5.1.

Как видно из этой таблицы, проводимое лечение оказывало благоприятные эффекты на представленные параметры, причем степень этого положительного влияния была по многим из них достоверно более значительной в подгруппе А (с использованием дапаглифлозина), чем в подгруппе Б (без дапаглифлозина). Сахароснижающий эффект был статистически значимым и существенно не различался между подгруппами.

Таблица 5.1 – Динамика клинико-лабораторных и инструментальных параметров в подгруппах А и Б в период наблюдения, М ± стандартное отклонение

Показатели	Подгруппа А (n = 32) Периоды наблюдения			Подгруппа Б (n = 30) Периоды наблюдения		
	До начала	3 месяца	6 месяцев	До начала	3 месяца	6 месяцев
НьА1С, %	8,23 ± 0,92	-	6,73 ± 0,59 *	8,24 ± 0,89	-	6,69 ± 0,54 *
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,5 ± 2,5	31,4 ± 2,3	30,1 ± 2,3 * **	32,4 ± 2,6	32,2 ± 2,4	32,6 ± 2,5
Систолическое АД, мм рт.ст.	161,3 ± 25,9	145,9 ± 20,7 *	136,5 ± 15,3* **	160,5 ± 20,7	148,3 ± 20,4 *	143,8 ± 17,1*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	97,6 ± 14,6	88,5 ± 13,1 *	82,7 ± 11,4 * **	98,3 ± 15,1	90,9 ± 11,3 *	89,6 ± 10,1 *
НОМА-IR	5,03 ± 1,09	-	3,82 ± 0,56 * **	5,01 ± 1,11	-	4,19 ± 0,71 *
НОМА-В	55,4 ± 16,8	-	60,9 ± 18,1	54,7 ± 17,3	-	59,2 ± 17,4
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,2 ± 12,4	77,8 ± 11,3 * **	79,4 ± 12,5 * **	71,9 ± 12,6	72,1 ± 10,8	73,2 ± 10,3
АСР, мг/Г	614 ± 556	371 ± 205 * **	304 ± 102 * **	635 ± 309	492 ± 189 *	455 ± 149 *
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138,6 ± 19,8	-	119,8 ± 12,4 * **	141,1 ± 17,5	-	130,9 ± 13,1*
ТКИМ ОСА, мм	1,29 ± 0,19	-	1,07 ± 0,18 * **	1,29 ± 0,17	-	1,19 ± 0,14*

Примечания: \* – различия по сравнению с исходным уровнем данного показателя достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия значений показателя между группами А и Б в данном периоде наблюдения достоверны,  $p < 0,05$ ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия;

Так, в обеих подгруппах отмечено отчетливое снижение средних значения HbA1C (в подгруппе А – с  $8,23 \pm 0,92$  до  $6,73 \pm 0,59$  %; в подгруппе Б – с  $8,24 \pm 0,89$  до  $6,69 \pm 0,54$  %, для обеих пар сравнения  $p < 0,05$ ); степень выраженности этого снижения составила в сравнении с исходным в относительном выражении соответственно  $-18,2 \pm 5,4$  % и  $-18,8 \pm 5,7$  %, различия между подгруппами по конечным значениям HbA1C и по степени выраженности снижения недостоверны,  $p > 0,05$ . В подгруппе А имело место достоверное уменьшение индекса массы тела (с  $32,5 \pm 2,5$  до  $30,1 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>, снижение на  $-7,3 \pm 2,6$  % в сравнении с исходным); в подгруппе Б такой динамики отмечено не было, различия между подгруппами статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Обе подгруппы в процессе динамического наблюдения характеризовались отчетливым снижением уровней АД (для изменений как систолического, так и диастолического АД по сравнению с начальными их величинами все  $p < 0,05$ ); этот эффект, несомненно, был в первую очередь обусловлен общим упорядочением приема гипотензивных средств и более тщательным соблюдением больными рекомендаций по изменению образа жизни, в соответствии с протоколом исследования. В то же время, более значительная степень снижения АД была отмечена в подгруппе А в сравнении с подгруппой Б, что в определенной степени может быть отнесено за счет наличия самостоятельного умеренного гипотензивного потенциала у дапаглифлозина, входившего в лечебную программу в этой подгруппе. В подгруппе А уровни систолического АД до начала лечения, спустя 3 и 6 месяцев лечения составили соответственно  $161,3 \pm 25,9$ ,  $145,9 \pm 20,7$  и  $136,5 \pm 15,3$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$  в сравнении с исходным; степень снижения за 6 месяцев в сравнении с исходным  $-15,4 \pm 4,2$  %. В подгруппе Б соответствующие значения составили  $160,5 \pm 20,7$ ,  $148,3 \pm 20,4$  и  $143,8 \pm 17,1$  мм рт.ст., также  $p < 0,05$  в сравнении с начальным уровнем; степень снижения за время лечения  $-10,4 \pm 3,0$  %; различия конечных значений систолического АД, а также степени его снижения между подгруппами были достоверны,  $p < 0,05$ . Подобные различия в динамике демонстрировали и средние значения диастолического АД (Таблица 5.1), степень его снижения за период наблюдения в подгруппе А была  $-13,2 \pm 3,4$  % в сравнении с исходным уровнем, в подгруппе Б  $-8,9 \pm 2,5$  %, различия как

финальных уровней этого показателя, так и степени его уменьшения между подгруппами достоверны,  $p < 0,05$ .

Особого внимания, применительно к теме настоящей работы, заслуживает рассмотрение изменений уровней СКФ и АСР в процессе лечения: выделенные подгруппы демонстрировали отчетливые различия в динамике обоих этих показателей. Если в подгруппе А уже через 3 месяца лечения была зарегистрирована статистически значимая тенденция к увеличению значений СКФ (с  $71,2 \pm 12,4$  до  $77,8 \pm 11,3$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) с дальнейшим нарастанием выраженности этого эффекта к 6 месяцу лечения (до  $78,9 \pm 20,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), степень возрастания СКФ за этот период  $+10,2 \pm 4,1$  %, то в подгруппе Б такого благоприятного эффекта зафиксировано не было (таблица 5.1), различия между подгруппами оказались достоверны,  $p < 0,05$ .

Примечательны и особенности изменений АСР, являющегося чувствительным интегративным маркером выраженности альбуминурии, широко используемым в оценке динамики течения различных гломерулярных заболеваний, в том числе диабетической нефропатии. В подгруппе А значения этого параметра до начала лечения и спустя 3 и 6 месяцев лечения демонстрировали отчетливо выраженную позитивную динамику и составили соответственно  $614 \pm 556$ ,  $371 \pm 205$  и  $304 \pm 102$  мг/г; степень уменьшения за 6 месяцев в сравнении с исходным  $-49,7 \pm 24,2$  %. В подгруппе Б такой эффект также имел место, но был менее значимым – величины АСР в соответствующие сроки наблюдения составили  $635 \pm 309$ ,  $492 \pm 189$  и  $455 \pm 149$  мг/г, степень снижения  $-28,3 \pm 8,8$  %; различия между подгруппами по финальным уровням этого показателя, а также по степени выраженности его снижения достоверны,  $p < 0,05$ . При обсуждении динамики АСР отметим, что за период наблюдения у 21 из 62 больных (33,9 %) отмечено снижение этого показателя на 30 % и более от его исходной величины, но менее чем в 2 раза, а еще у 34 (54,8%) это снижение составило в 2 и более раза по отношению к его начальному уровню. Среди лиц из подгруппы А в сравнении с подгруппой Б достоверно более высокими оказались доли тех, у кого АСР уменьшился в 2 и более раза (22 больных – 68,8 % против 12 – 40,0 %), но ниже доли тех, у кого это

уменьшение составляло 30 % и более и менее чем в 2 раза (5 больных – 15,6 % против 16 – 53,3 %), все  $p < 0,05$ .

Также, более значительными благоприятные изменения уровней индекса НОМА-IR в процессе лечения оказались в подгруппе А (соответственно с  $5,03 \pm 1,29$  до  $3,82 \pm 0,56$ , степень снижения  $24,1 \pm 5,1$  %) в сравнении с подгруппой Б (с  $5,01 \pm 1,11$  до  $4,19 \pm 0,71$  степень снижения  $16,4 \pm 3,9$  %), различия между подгруппами по конечным значениям показателя и по степени его уменьшения за время наблюдения статистически значимы,  $p < 0,05$ . Значимой динамики величин индекса НОМА-В в процессе наблюдения ни в одной из подгрупп отмечено не было,  $p > 0,05$ .

Наряду с более выраженными позитивными эффектами на уровни индекса массы тела, значения АД, инсулинорезистентность, а также более выраженную ренопротекцию, подгруппа А в сравнении с подгруппой Б также демонстрировала и более существенное благотворное воздействие на параметры сердечно-сосудистого ремоделирования. Хотя уменьшение средних значений индекса массы миокарда ЛЖ и толщины КИМ общей сонной артерии в ходе лечения отмечалось в обеих подгруппах, эти изменения в подгруппе А носили более выраженный характер, чем в подгруппе Б (Таблица 5.1). Так, степень снижения индекса массы миокарда ЛЖ оказалась отчетливо большей в подгруппе А ( $-13,6 \pm 2,9$  %) в сравнении с подгруппой Б ( $-8,7 \pm 2,2$  %); такие же различия имели место и для динамики толщины КИМ общей сонной артерии (соответственно  $-17,1 \pm 3,4$  % против  $-7,8 \pm 1,9$  %), все  $p < 0,05$ .

Отмеченные в подгруппе А в сравнении с подгруппой Б более значительные органопротекторные эффекты (включая снижение альбуминурии, улучшение СКФ, регрессию гипертрофии ЛЖ и гиперплазии сосудистой стенки) побудили к поиску различий между этими подгруппами и в отношении влияния на особенности течения и других микрососудистых осложнений диабета – ретинопатии и ДПН. Установлено, что динамические изменения параметров, характеризующих эти микрососудистые осложнения, в ходе наблюдения не различались между подгруппами А и Б, все  $p > 0,05$ . Это позволило констатировать отсутствие в данной работе отчетливого воздействия включения дапаглифлозина в структуру

лечебной тактики на течение иных (кроме нефропатии) диабетических микрососудистых осложнений.

Представилось важным оценить динамику параметров, характеризующих диабетическую нефропатию, в зависимости от некоторых исходных клинико-лабораторных особенностей наблюдаемых в данном суб-исследовании больных. Результаты такого сравнения представлены на рисунках 5.1 и 5.2.

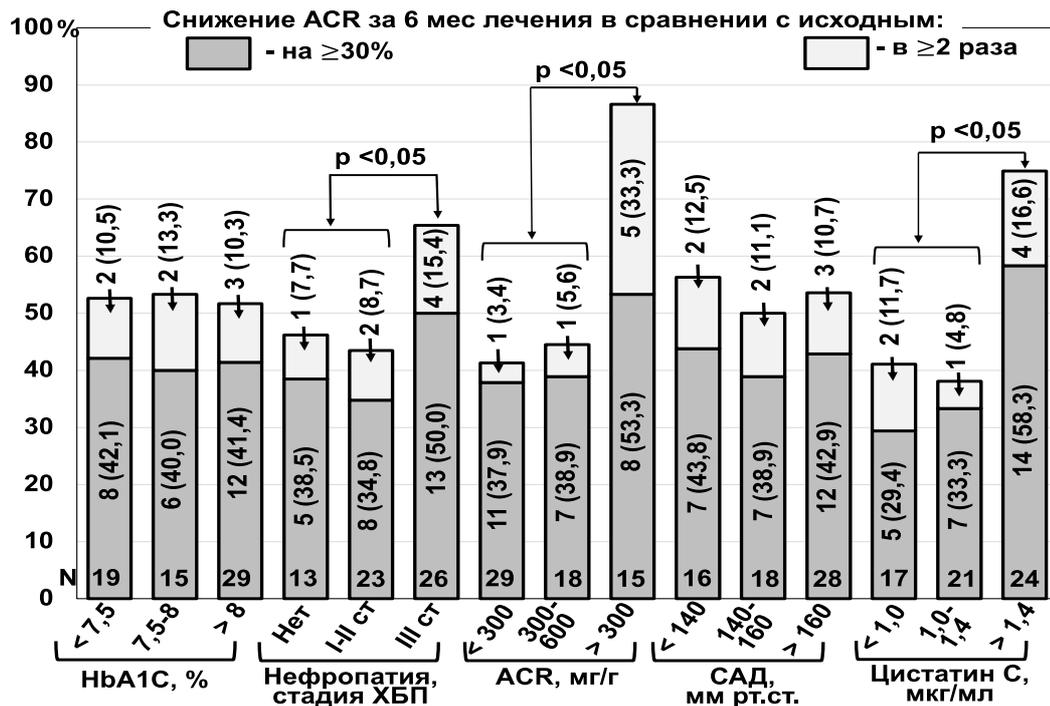


Рисунок 5.1 – Доли лиц с различной степенью уменьшения ACR в течение периода наблюдения в зависимости от некоторых клинико-лабораторных особенностей больных, абсолютное количество (% от количества лиц с данным признаком)

Примечания: N – количество больных с данным признаком (внизу каждого столбика); достоверные различия указаны стрелками,  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка 5.1, доли лиц, демонстрировавших в течение периода наблюдения уменьшение уровня ACR на 30 % и более от его исходного значения, а также тех, у кого это снижение составило в 2 и более раза от начальной величины, не отличались существенно при разных исходных уровнях HbA1C, а также систолического АД, все  $p > 0,05$ .

В то же время, доли лиц с отчетливым снижением ACR существенно зависели от стадии диабетической нефропатии, исходного уровня ACR, а также от

концентраций цистатина С. Так, доли лиц с выраженным снижением АСР (включая как его уменьшение на 30 % и более, и в 2 раза и более от исходных величин) оказались достоверно более высокими при диабетической нефропатии в III стадии ХБП в сравнении с менее выраженными стадиями или отсутствием нефропатии (соответственно 65,4 % против 44,4 %), при исходных уровнях АСР > 600 мг/г в сравнении с их меньшими значениями (86,6 % против 42,5 %), а также при концентрациях цистатина С > 1,4 мкг/мл в сравнении с их меньшими уровнями (74,9 % против 39,5 %), все  $p < 0,05$ .

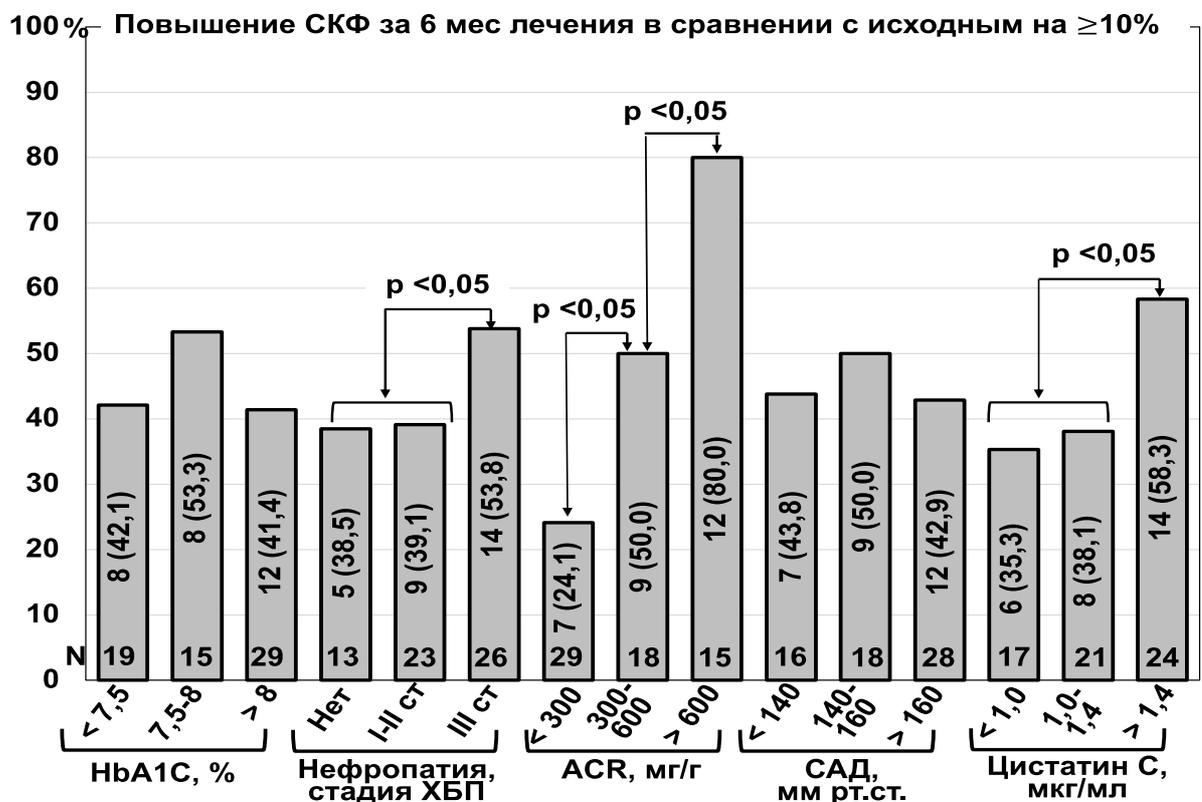


Рисунок 5.2 – Доли лиц с увеличением СКФ на 10 % и более в течение периода наблюдения в зависимости от некоторых клиничко-лабораторных особенностей больных, абсолютное количество (% от количества лиц с данным признаком)

Примечания: N – количество больных с данным признаком (внизу каждого столбика); достоверные различия указаны стрелками,  $p < 0,05$ .

Рисунок 5.2 показывает сравнение долей лиц, имевших за период наблюдения повышение уровня СКФ на 10 % и более в сравнении с ее исходной величиной, в зависимости от некоторых исходных клиничко-лабораторных

особенностей больных. Значимых различий в долях тех, у кого за этот период наблюдалось такое отчетливое улучшение СКФ, значимо не различались у лиц с разными значениями HbA1C и систолического АД, для этих признаков  $p > 0,05$ . Однако от других показателей динамические изменения СКФ зависимость демонстрировали. Например, доли больных с увеличением СКФ на 10 % и более были отчетливо выше при диабетической нефропатии в III стадии ХБП в сравнении с менее выраженными стадиями или отсутствием нефропатии (соответственно 53,8 % против 38,9 %), при исходных уровнях ACR > 600 мг/г в сравнении с их меньшими значениями (80,0 % против 24,1 % и 50,0 %), а также при концентрациях цистатина С > 1,4 мкг/мл в сравнении с их меньшими уровнями (58,3 % против 36,8 %), все  $p < 0,05$ .

Суммарно, данные представленного здесь суб-исследования позволяют констатировать развитие в подгруппе А в сравнении с подгруппой Б более значительных благоприятных изменений индекса массы тела, АД, ACR, СКФ и параметров сердечно-сосудистого ремоделирования, что можно трактовать как отражение позитивного воздействия включения дапаглифлозина (в подгруппе А) в структуру сахароснижающего лечения. В то же время, не было отмечено влияния лечения, включавшего дапаглифлозин, на динамику диабетической ретинопатии и ДПН (для уточнения этого вопроса требуются более широкие и длительные исследования). Динамические изменения ACR и СКФ в ходе наблюдения, наряду с зависимостью от варианта лечебной тактики (с дапаглифлозином или без него) также демонстрировали связь со стадией ХБП, исходными уровнями ACR и цистатина С – доли лиц с отчетливым улучшением почечных параметров в ходе наблюдения были более высокими среди лиц, исходно имевших более значительную выраженность клинико-лабораторных проявлений диабетической нефропатии. Примечательно, однако, что как уменьшение альбуминурии, так и улучшение азотовыделительной функции почек наблюдались в ходе лечения в том числе и среди лиц, исходно не имевших клинико-лабораторной симптоматики диабетической нефропатии – это можно интерпретировать как свидетельство возможного превентивного эффекта предпринятого лечения на начальных, еще

субклинических, этапах развития почечного поражения у данной категории больных.

У 98 больных с СД 2 типа проводилось второе из запланированных субисследований, предполагавшее оценку эффективности различных вариантов тактики лечения ДПН. Рандомизация здесь не использовалась, и выбор применяемых подходов зависел от особенностей нейропатии. В это субисследование входили как больные с наличием клинических проявлений ДПН, так и бессимптомные лица (при этом у всех имелись изменения при выполнении УЗИ МБН). Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным и международным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение, им также настойчиво рекомендовали соблюдение стандартных для диабета и его осложнений изменений образа жизни. Наряду с этим, лицам с клиническими проявлениями ДПН, а также бессимптомным в этом отношении больным с СД 2 типа, у которых выявлялись изменения при УЗИ МБН, проводили мероприятия, направленные на лечение и профилактику ДПН. Распределение этих подходов представлено на рисунке 5.3.

Во всех случаях при использовании соответствующих лечебных подходов учитывали наличие общепринятых противопоказаний, при выборе дозировок лекарственных средств основывались на инструкциях производителя и имеющихся рекомендациях. У всех 98 больных, которые имели либо клинические проявления ДПН, либо бессимптомные изменения при УЗИ МБН, в соответствии с рекомендациями проводили «патогенетически-ориентированную фармакотерапию», включающая  $\alpha$ -липоевую кислоту и бенфотиамин (оба эти препарата использовали в виде как парентеральных, так и пероральных форм). У больных с симптоматикой ДПН к этим лечебным подходам добавляли другие представленные на рисунке 5.3 мероприятия, используемые в различных комбинациях.

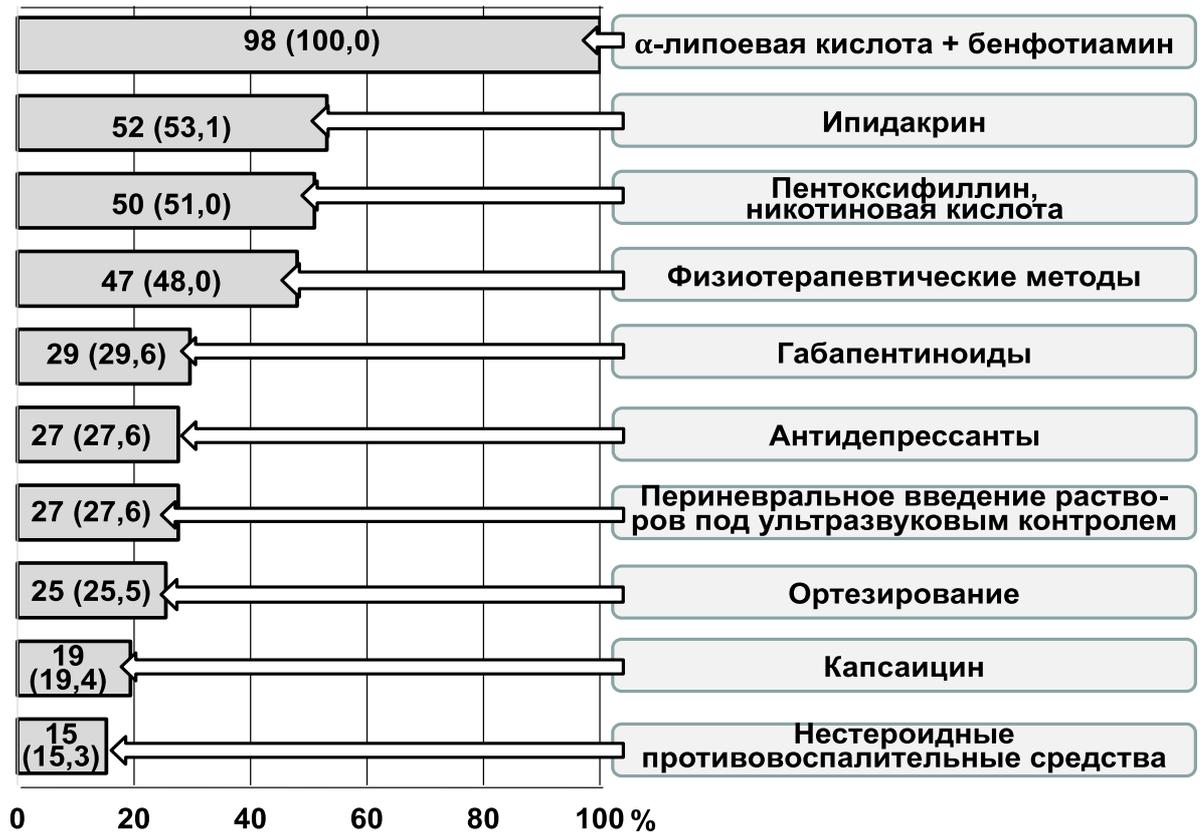


Рисунок 5.3 – Распределение лечебных мероприятий у 98 больных, включая лиц с клиническими проявлениями ДПН, а также бессимптомных, но имевших изменения при УЗИ МБН, абсолютное количество (процент от общего количества)

Перинеуральное введение лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем проводили 27 больным с симптоматикой компрессии МБН. Таким образом, только «патогенетически-ориентированную фармакотерапию» получали 35 больных (подгруппа 1, с небольшими или умеренными изменениями при УЗИ МБН, без клинических проявлений ДПН); сочетание этого лечения с другими неинвазивными подходами – 36 больных (подгруппа 2, с клиническими проявлениями ДПН, но без симптоматики компрессии МБН), и наконец все перечисленные выше подходы в сочетании с перинеуральным введением метилпреднизолона, в части случаев – в сочетании с анестетиком (подробнее – см. главу 2.2) под ультразвуковым контролем (подгруппа 3, с клиническими проявлениями ДПН, включая симптомы компрессии МБН). У всех 98 больных в

этом суб-исследовании для оценки эффективности лечения ДПН в динамике проводили осмотры невропатолога и УЗИ МБН не реже 1 раза в 2-3 месяца.

Далее представлен отдельный анализ результатов 6-месячного применения различных лечебных режимов у 98 больных в рамках данного суб-исследования.

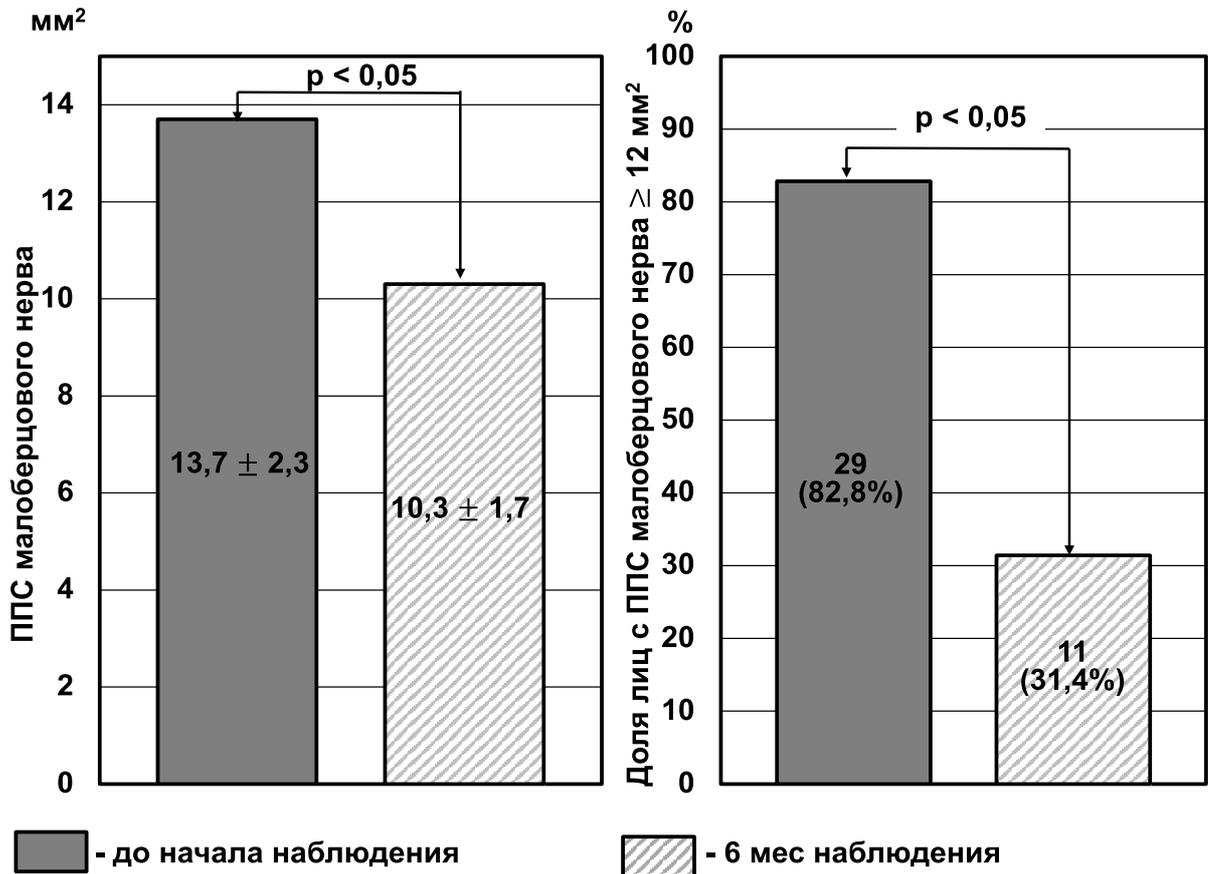


Рисунок 5.4 – Динамика средних величин ППС МБН (слева, в мм<sup>2</sup>, М ± стандартное отклонение) и доли лиц с ППС нерва  $\geq 12$  мм<sup>2</sup> (справа, в %) до начала применения «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» и через 6 месяцев ее применения в подгруппе 1 (35 больных с СД 2 типа без клинических проявлений ДПН), достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$

В подгруппе 1 переносимость использованных препаратов, входивших в «патогенетически-ориентированную фармакотерапию», у всех 35 больных была удовлетворительной, в 4 случаях на фоне их парентерального введения имели место небольшие по выраженности головокружения и в 4 – чувство жжения в месте введения; локальных и системных аллергических реакций зарегистрировано не

было, необходимости в отмене этих препаратов не возникло ни в одном из наблюдений. При исследовании в динамике было отмечено, что проводимый комплекс лечебных мероприятий оказывал позитивное воздействие на ультразвуковые характеристики МБН (включая значения ППС и особенности его эхогенности) даже у этих больных, пока еще бессимптомных в отношении проявлений ДПН. Как видно из рисунка 5.4, у них на фоне лечения имело место статистически значимое уменьшение средних величин ППС МБН (с  $13,7 \pm 2,3$  до  $10,3 \pm 1,7$  мм<sup>2</sup>, что составило снижение на -24,8% в сравнении с исходным уровнем), а также сокращение доли тех больных, которые имели значения ППС нерва  $\geq 12$  мм<sup>2</sup> (с 82,8% до 31,4%, т.е. в 2,6 раза в сравнении с начальным показателем), все  $p < 0,05$ .

Больные из подгруппы 2 (36 человек), имевших клинические проявления ДПН, но без признаков компрессии МБН, получали сочетание «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» и других неинвазивных подходов (представленных выше на рисунке 5.3). Во всех случаях в этой подгруппе требовалось совместное применение различных вариантов указанных лечебных мероприятий, в разных комбинациях. Назначенное лечение характеризовалось относительно удовлетворительной переносимостью, однако в части случаев наблюдалось развитие побочных эффектов, что требовало коррекции дозы или отмены применяемого лечения (или замены на другой лечебный подход). Развитие таких побочных эффектов в этой группе имело место при использовании ипидакрина в 3 из 36 случаев (8,3 %), средств, улучшающих кровоснабжение нервов – в 7 из 36 (19,4 %), габапентиноидов – в 6 из 30 (20,0 %), антидепрессантов – в 7 из 25 (28,0 %), нестероидных противовоспалительных препаратов – в 5 из 11 (45,4 %), капсаицина – в 2 из 14 (14,2 %) случаев. При динамическом наблюдении за этими 36 больными в течение 6 месяцев отмечена отчетливая тенденция к снижению как выраженности симптоматики ДПН (включая болевой синдром, нарушения вибрационной, болевой и тактильной чувствительности, изменения ахилловых рефлексов), так и степени ультразвуковых изменений МБН (с уменьшением его ППС, улучшением эхогенности и характера фасцикуляций).

Рисунок 5.5 иллюстрирует динамику средних величин интенсивности боли при оценке больным по шкале ВАШ, а также ППС МБН в течение периода наблюдения.

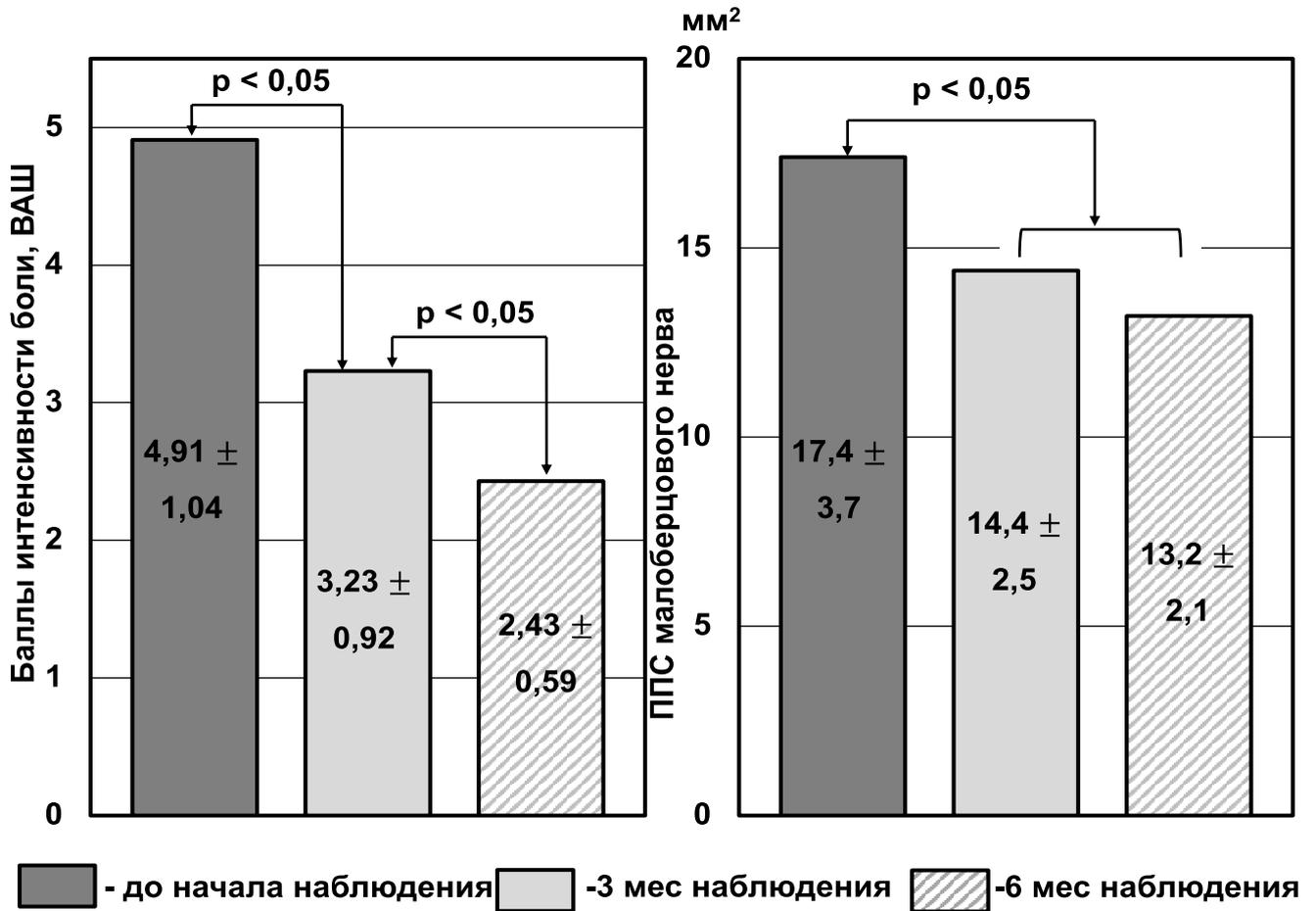


Рисунок 5.5 – Динамика средних величин интенсивности боли (слева, в баллах ВАШ) и ППС МБН (справа, в мм<sup>2</sup>) до начала наблюдения и в сроки 3 и 6 месяцев наблюдения в подгруппе 2 (у 36 больных с ДПН без признаков компрессии МБН), М ± стандартное отклонение, достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$

Как видно из этого рисунка, уже через 3 месяца лечения значения этих показателей были статистически значимо ниже в сравнении с их исходными величинами, причем эта тенденция прослеживалась и далее, к 6 месяцу лечения,  $p < 0,05$ . Так, если до начала наблюдения средние значения интенсивности боли в баллах ВАШ составляли  $4,91 \pm 1,04$  балла, то спустя 3 месяца они оказались достоверно более низкими –  $3,23 \pm 0,92$  балла, а при завершении наблюдения – еще ниже –  $2,43 \pm 0,59$  баллов, все  $p < 0,05$ . Подобная динамика регистрировалась и для

средних величин ППС МБН: имело место достоверное уменьшение этого показателя с  $17,4 \pm 3,7$  мм<sup>2</sup> до начала наблюдения до  $14,4 \pm 2,5$  мм<sup>2</sup> к 3 месяцу и в последующем к 6 месяцу до  $13,2 \pm 2,1$  мм<sup>2</sup>.

В подгруппе 3 у 27 лиц с наличием клинических проявлений компрессии МБН, включавших слабость разгибателей стопы с ее свисанием при ходьбе, сенсорные расстройства переднелатеральной области голени и стопы (стойкое онемение), а также болезненные парестезии и болевой синдром, в комплексе лечебных мероприятий использовалось периневральное введение метилпреднизолона (в части случаев – в сочетании с анестетиком) под ультразвуковым контролем. Во всех случаях до этой процедуры у больных присутствовало значительное увеличение ППС МБН ( $>20$  мм<sup>2</sup>) со снижением его эхогенности и обеднением фасцикуляции; при этом целью вмешательства являлось уменьшение отека и сдавления нерва, противовоспалительное действие и уменьшение или ликвидация компрессии нерва. Переносимость процедуры у всех больных была удовлетворительной, ни в одном из наблюдений не отмечались ни системные, ни локальные аллергические реакции. Также не было выявлено тенденции к повышению АД ( $\Delta$  систолического АД спустя 30 и 60 минут после вмешательства составила лишь  $+8,4 \pm 3,1$  и  $+5,3 \pm 1,9$  мм рт.ст.,  $\Delta$  диастолического АД – лишь  $+5,5 \pm 2,3$  и  $+3,12 \pm 1,1$  мм рт.ст.). Кроме того, ни у одного из больных не было значимого повышения уровня гликемии. В течение первых 24-48 ч после манипуляции в 22 из 27 случаев имело место умеренное транзиторное усиление локальных проявлений компрессии МБН с небольшим увеличением выраженности онемения, парестезий и боли, что может быть обусловлено временным локальным давлением на нерв, создаваемым дополнительным объемом введенных лекарственных препаратов. При дальнейшем наблюдении выраженность клинических проявлений компрессии МБН существенно уменьшилась (включая парестезии, онемение, болевой синдром, а также слабость разгибателей стопы), причем этот эффект удерживался в 23 случаях из 27 (85,2 %) в течение первых 6 месяцев после введения и в 17 (63,0 %) – в течение 12 месяцев после манипуляции.

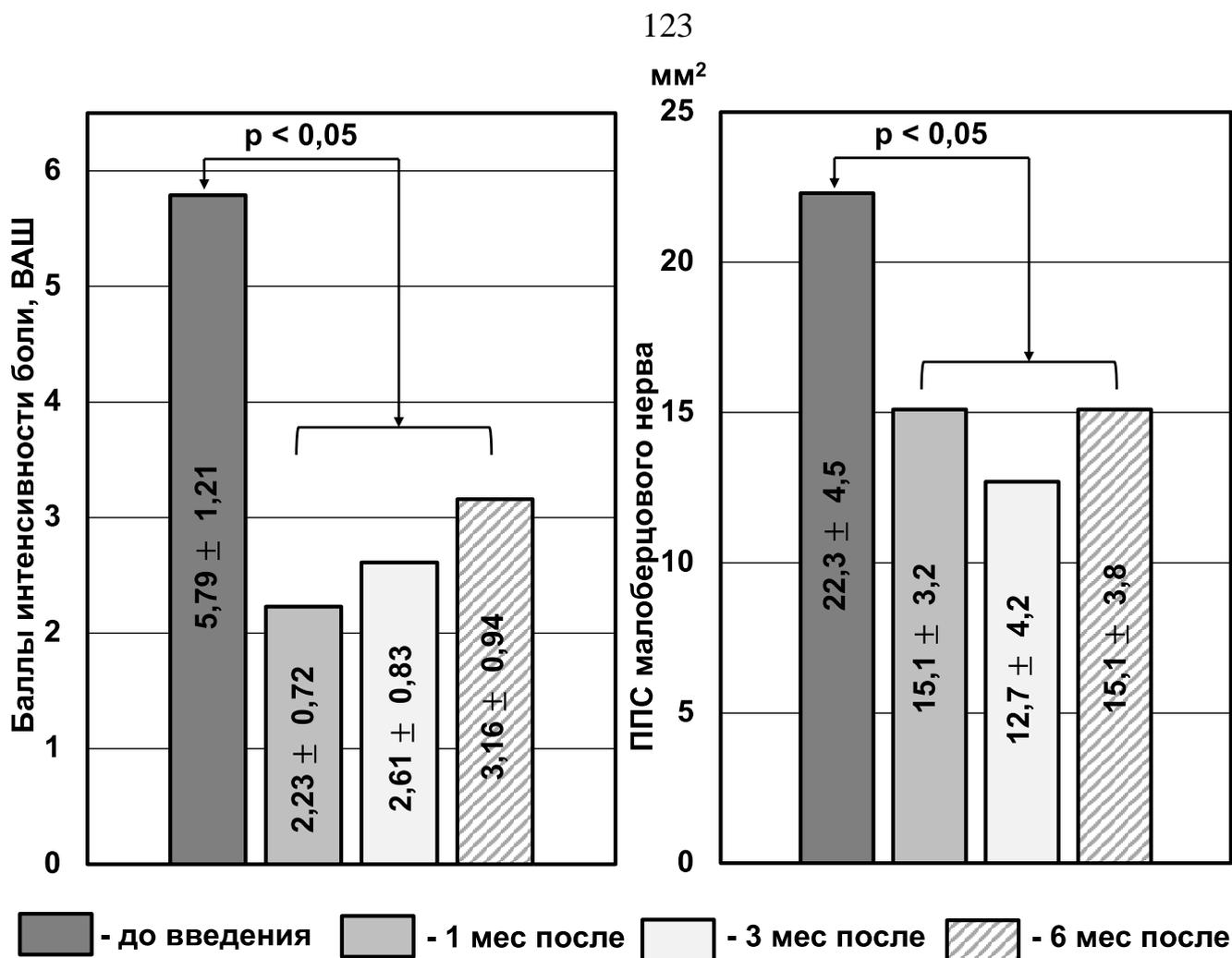


Рисунок 5.6 – Динамика средних величин выраженности боли (слева, в баллах ВАШ) и ППС МБН (справа, в мм<sup>2</sup>) до и в различные сроки после периневрального введения лекарственных препаратов под контролем УЗИ в подгруппе 3 (у 27 больных с ДПН с компрессией МБН), М ± стандартное отклонение, достоверность различий указана стрелками,  $p < 0,05$

Наряду с клиническим эффектом достигнуто снижение выраженности ультразвуковых изменений нерва, что выражалось в уменьшении его ППС, а также в тенденции к улучшению характеристик его эхогенности и фасцикуляции, отмеченных у 21 (77,8 %) больных уже к 14 дню от момента периневрального введения. В последующем достигнутый эффект удерживался через 1, 3 и 6 месяцев после манипуляции (Рисунок 5.6).

Как видно из этого рисунка, степень интенсивности боли до периневрального введения препаратов в среднем составляла  $5,79 \pm 1,21$  баллов по шкале ВАШ, через 1 месяц после введения –  $2,23 \pm 0,72$  балла по этой шкале (уменьшение в сравнении

с исходным в 2,6 раза),  $p < 0,05$ . Через 3 и 6 месяцев хотя некоторое нарастание боли и отмечалось, но она оставалась значительно менее выраженной, чем в начале исследования, составляя соответственно  $2,61 \pm 0,83$  балла (в 2,2 раза ниже, чем вначале) и  $3,16 \pm 0,94$  балла (в 1,8 раза ниже, чем до введения),  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением. Близкая графика зафиксирована после перинеурального введения препаратов под контролем УЗИ и для ППС МБН, которая исходно составила  $22,3 \pm 4,5$  мм<sup>2</sup>, а спустя 1, 3 и 6 месяцев после введения колебалась от  $15,1 \pm 3,8$  до  $12,7 \pm 4,2$  мм<sup>2</sup> (оставаясь ниже начальной величины в 1,4-1,8 раза),  $p < 0,05$ .

С целью установления критериев прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с диабетическими микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа среди 104 больных, завершивших представленное выше исследование, были выделены те, у которых такое лечение оказалось более эффективным (с благоприятными метаболическими эффектами и положительным влиянием на течение микрососудистых осложнений) и безопасным. При этом использовали оценку изменения изучавшихся параметров (выраженных в виде  $\Delta$ , т.е. разницы между финальным и исходным значениями), в том числе  $\Delta$  HbA1C,  $\Delta$  индекса НОМА-IR,  $\Delta$  индекса массы тела,  $\Delta$  АСР,  $\Delta$  СКФ,  $\Delta$  ППС МБН. Более высокую эффективность и безопасность лечения констатировали при сочетании у больного следующих условий: (1) наличие к моменту завершения наблюдения благоприятных сдвигов  $\geq 4$  из 6 перечисленных выше параметров  $\Delta$  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); (4) отсутствие клинически значимых побочных эффектов лечения.

Перечисленным выше условиям при оценке эффективности и безопасности лечения, соответствовали 39 (37,5 %) из 104 больных. В таблице 5.8 показаны результаты проведенного анализа с использованием критериев  $\phi$  – углового преобразования Фишера (с сопоставлением выборок по процентным долям и построением таблиц сопряженности), а также критерия  $\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона.

Не было выявлено статистически значимой связи между эффективностью лечения, с одной стороны, и возрастом и полом больных, давностью диабета, уровнями индекса массы тела и индекса НОМА-В, эпизодами гипогликемии в течение последнего месяца, уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности, наличием и особенностями макрососудистых осложнений диабета, неалкогольной жировой болезни печени, гипотиреоза, приемом препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, а также препаратов и аналогов инсулина, для всех перечисленных параметров  $p > 0,05$ . Вместе с тем, как видно из таблицы 5.2, определено наличие статистически значимой связи с использованием комбинации этих видов анализа между эффективностью органопротекторного лечения при микрососудистых осложнениях СД 2 типа и перечисленными ниже факторами.

В общей совокупности диабетической нефропатии и ДПН такая связь имела место для уровней HbA1C ( $\varphi^* = 2,716$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,83$ ,  $p < 0,01$ ), индекса НОМА-IR ( $\varphi^* = 2,655$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,16$ ,  $p < 0,01$ ), содержания мочевой кислоты ( $\varphi^* = 2,619$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,97$ ,  $p < 0,01$ ), наличия курения ( $\varphi^* = 2,516$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,28$ ,  $p < 0,05$ ) и АГ ( $\varphi^* = 2,723$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,49$ ,  $p < 0,01$ ), а также применения метформина ( $\varphi^* = 2,497$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,79$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 5.2 – Связи между исходными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами при СД 2 типа, а также особенностями лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью органопротекторного лечения, с другой стороны

Параметры	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p	Параметры	$\varphi^*$ ; p	$\chi^2$ ; p
Возраст	1,485; > 0,05	5,86; < 0,05	Ретинопатия, стадия #	2,602; < 0,05	6,98; < 0,01
Пол	1,216; > 0,05	4,08; > 0,05	VEGF	1,503; > 0,05	3,68; > 0,05
Давность диабета	1,671; > 0,05	3,54; > 0,05	Вариант ДПН &	2,681; < 0,01	5,87; < 0,05
HbA1C #	2,716; < 0,01	6,83; < 0,01	Провоспалительные биомаркеры &	2,639; < 0,05	7,18; < 0,01
НОМА-IR #	2,655; < 0,05	6,16; < 0,01	Макрососудистые осложнения	2,469; < 0,05	2,78; > 0,05
НОМА-В	1,544; > 0,05	5,49; < 0,05	Неалкогольная жировая болезнь печени	1,568; > 0,05	3,49; > 0,05
Индекс массы тела	1,473; > 0,05	6,13; < 0,05	Гипотиреоз	1,631; > 0,05	2,62; > 0,05
Холестерин ЛПНП	1,294; > 0,05	2,69; > 0,05	Метформин #	2,497; < 0,05	5,79; < 0,05
Триглицериды	1,579; > 0,05	3,07; > 0,01	Дапаглифлозин §	2,613; < 0,05	6,28; < 0,01
Мочевая кислота #	2,619; < 0,01	6,97; < 0,01	Эпизоды гипогликемии за 1 месяц	1,422; > 0,05	3,06; > 0,05
Курение #	2,516; < 0,05	6,28; < 0,05	ДПН: «патогенетически-ориентированная фармакотерапия» + консервативное лечение &	2,517; < 0,05	5,61; < 0,05
АГ #	2,723; < 0,01	6,49; < 0,01			
СКФ §	2,743; < 0,01	6,51; < 0,01			
ACR §	2,356; < 0,05	5,58; < 0,05	ДПН: то же + периневральное введение препаратов под УЗИ контролем &	2,741; < 0,01	6,42; < 0,01
Цистатин С §	2,517; < 0,05	5,61; < 0,05			

Примечания: значками выделены факторы, значимо связанные с эффективностью органопротекторного лечения: # – всех микрососудистых осложнений; § – только нефропатии; & – только ДПН.

Наряду с этими факторами, для эффективности лечения отдельных видов микрососудистых осложнений достоверные связи были отмечены также:

- для диабетической нефропатии – у уровней СКФ ( $\varphi^* = 2,743$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,51$ ,  $p < 0,01$ ), АСР ( $\varphi^* = 2,356$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,58$ ,  $p < 0,05$ ), цистатина С ( $\varphi^* = 2,517$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,61$ ,  $p < 0,05$ ) и применения дапаглифлозина ( $\varphi^* = 2,613$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 6,28$ ,  $p < 0,01$ );

- для ДПН – у уровней провоспалительных биомаркеров ( $\varphi^* = 2,639$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 7,18$ ,  $p < 0,01$ ), использования «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» в сочетании с консервативным лечением (для лиц с клиническими проявлениями ДПН –  $\varphi^* = 2,517$ ,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,61$ ,  $p < 0,05$ ), а также у применения в добавление к этим подходам перинеурального введения препаратов под УЗИ контролем (для лиц с ДПН, имевших симптоматику компрессии МБН –  $\varphi^* = 2,741$ ,  $p < 0,01$ ;  $\chi^2 = 6,42$ ,  $p < 0,01$ ).

На основании представленных данных статистической обработки выделены 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 м<sup>2</sup>; значения АСР  $< 550$  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  $\leq 6,5$  МЕ/л и / или IL-6  $\leq 8,5$  пг/мл и / или TNF- $\alpha$   $\leq 8,0$  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).

Разработанные и обоснованные критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа могут быть использованы для улучшения подходов к выбору оптимальной лечебной тактики у данной категории больных. Принимая во внимание отсутствие связи между эффективностью лечения, с одной стороны, и демографическими особенностями больных, давностью диабета и наличием его макрососудистых осложнений, с другой стороны, эти критерии могут быть применены у достаточно широкого контингента больных с СД 2 типа разного пола и возраста, при различной его продолжительности и независимо от наличия у больных макрососудистых диабетических осложнений. Выбор корректной лечебной тактики во всех случаях требует обязательного индивидуализированного учета стандартных показаний и противопоказаний к тому или иному избираемому лечебному подходу.

### **5.1 Клинический случай**

В качестве иллюстрации эффективности органопротекторной терапии микрососудистых осложнений СД 2 типа приводим описание клинического случая. Больной Р, 59 лет, в течение 8 лет находится под наблюдением клиники с диагнозом СД 2 типа, давность диабета – около 10 лет. Среди сахароснижающих средств последние годы принимает метформин и препараты сульфонилмочевины. Приверженность к рекомендациям по изменениям образа жизни и по приему медикаментов средняя; часто допускает погрешности в рационе; иногда нерегулярно принимает препараты; непостоянно осуществляет самоконтроль гликемии и не ведет ее дневник. Последний год уровни HbA1C в пределах 7,5-8,6 %. Среди анамнестических и клинических особенностей: СД 2 типа в семейном анамнезе не представлен; больной в настоящее время не курит (отказался от этого 7 лет назад, стаж курения – 15 пачко-лет); ведет малоподвижный образ жизни, имеет ожирение с индексом массы тела 34,7 кг/м<sup>2</sup>. Около 6 лет назад определено наличие неалкогольной жировой болезни печени (по поводу чего непостоянно

принимает различные варианты гепатопротекторов). Два года назад установлено наличие диабетической ретинопатии, умеренной стадии (уровень ETDRS 43). Двенадцать лет назад констатировано наличие АГ (последнее время цифры АД 150/90 – 170/100 мм рт.ст.). Три года назад перенес инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ с патологическим зубцом Q, был стентирован (два покрытых стента в бассейнах левой передней нисходящей и правой коронарных артерий). Сейчас в клинической картине имеется стенокардия напряжения II функционального класса, принимает ацетилсалициловую кислоту, бисопролол, рамиприл, индапамид, аторвастатин, триметазидин. Шесть лет назад впервые в анализах отмечена альбуминурия (АСР от 320 до 500 мг/г), в течение последних 2 лет фиксируется снижение уровней СКФ (до 65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Установлено наличие диабетической нефропатии (хроническая болезнь почек 2 стадии), протеинурической формы. Также около 2 лет назад отметил появление колющих и стреляющих болей в стопах и голени, больше слева, усиливающихся по ночам. Постепенно возникло и усиливалось ощущение усиления болей при контакте с предметами одежды и постельного белья, с обувью; боли приобретали жгучий оттенок, нарастали по интенсивности. Около полугода назад отметил ощущения онемения подошвенной поверхности, также больше слева. Констатировано наличие ДПН. Проводилось лечение бенфотиамином, также использовались ипидакрин, капсаицин. Несмотря на это, в последнее время перечисленные жалобы усилились, стали возникать онемение и чувство «ползания мурашек» по передней наружной поверхности голени слева, в области тыла, 1 и 2 пальцев левой стопы, выраженные жгучие боли по наружной поверхности левой голени. Госпитализирован в эндокринологическое отделение для уточнения диагноза и лечебной тактики.

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Избыточного питания (индекс массы тела 35,0 кг/м<sup>2</sup>). Имеются умеренные отеки голеней. Изменений при перкуссии и аускультации легких не отмечено. АД 170 / 110 мм рт.ст., симметрично на обеих руках. Левая граница сердца смещена влево на 3 см, остальные не изменены. Пульс аритмичный, единичные экстрасистолы, 88

ударов в минуту. На верхушке сердца выслушивается мелодия митральной недостаточности, во 2 межреберье справа от грудины – акцент 2 тона. Язык обложен беловато-серым налетом.

Запахов ацетона и аммиака в выдыхаемом воздухе нет. Живот увеличен в объеме за счет подкожного жирового слоя, что затрудняет пальпацию (которая не вызывает болезненности). Перкуторно печень на 6-7 см ниже края реберной дуги. Селезенку, почки пальпировать не удастся. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пальпация щитовидной железы – без особенностей. При неврологическом осмотре обращают на себя внимание снижение вибрационной, тактильной и болевой чувствительностей по передне-латеральной поверхностям голени и тыльной поверхности стопы слева, с этой же стороны – снижение ахилловых рефлексов. Некоторые результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования больного Р. (включая как данные при первом обследовании, так и в динамике) продемонстрированы в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Результаты обследования в динамике больного Р, 59 лет

Параметры	Исходно	≥6 мес
Систолическое АД, мм рт. ст.	170	135
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35	33,2
HbA1C, %	7,9	6,4
Индекс НОМА-IR	4,6	3,9
Индекс НОМА-B	58	72
Триглицериды, ммоль/л	1,72	1,54
Мочевая кислота, мкмоль/л	360	340
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65	77
АСР, мг/г	420	315
вч-СРБ, МЕ/л	6,8	-
TNF-α пг/мл	8,1	-
IL-6, пг/мл	8,4	-
VEGF, пг/мл	342	-
Цистатин С, мкг/мл	1,33	-

Продолжение таблицы 5.3

ETDRS	43	43
Конечно-диастолический размер левого желудочка	7,2	6,2
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	148	129
Толщина комплекса интима-медиа ОСА, мм	1,19	1,09
Компрессия малоберцового нерва	Есть	Нет
ППС малоберцового нерва, мм <sup>2</sup>	24	15
Снижение ахилловых рефлексов	Есть	Есть
Боль, ВАШ, баллы: - левая голень	6	1
- тыл левой стопы	6	2
ПВЧ, с:		
- левая голень	6	8
- тыл левой стопы	5	8

Примечания: ОСА – общая сонная артерия; ПВЧ – порог вибрационной чувствительности

Как видно из этой таблицы, при поступлении в клинику у больного наряду с неудовлетворительным контролем АД, ожирением II степени и гипертриглицеридемией имелись декомпенсированный СД 2 типа (HbA1C 7,9 %) с отчетливой инсулинорезистентностью (индекс HOMA-IR 4,6) и глюкозотоксичностью (индекс HOMA-B 58). Присутствовали диабетическая нефропатия с отчетливой альбуминурией и снижением СКФ, а также диабетическая ретинопатия (непролиферативная, умеренной стадии). Сердечно-сосудистое ремоделирование было представлено дилатацией левого желудочка с его выраженной эксцентрической гипертрофией, утолщением КИМ общих сонных артерий и нарушением вазодилататорного ответа ПА в пробе с РГ (через 90 секунд % изменения диаметра ПА составил лишь 4,3%, индекса резистивности – всего – 6,8 %). Имели место существенно более высокие в сравнении с нормальными уровни провоспалительных цитокинов (вч-СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-6), а также сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и цистатина С. У больного присутствовали и клинично-инструментальные проявления ДПН, с развитием левосторонней нейропатии МБН: парестезии, аллодиния, снижение болевой чувствительности в

области тыльной поверхности стопы, в 1-м межпальцевом промежутке, по передне-наружной поверхности голени; имели место нейропатическая боль (6 баллов по ВАШ), снижение вибрационной чувствительности, снижение ахилловых рефлексов с обеих сторон, больше слева; при УЗИ левого МБН отмечалось умеренное увеличение его ППС с гипоехогенностью структуры и отчетливым обеднением фасцикуляции (справа подобные изменения также присутствовали, но были менее выраженными) – рисунок 5.7, 5.8.

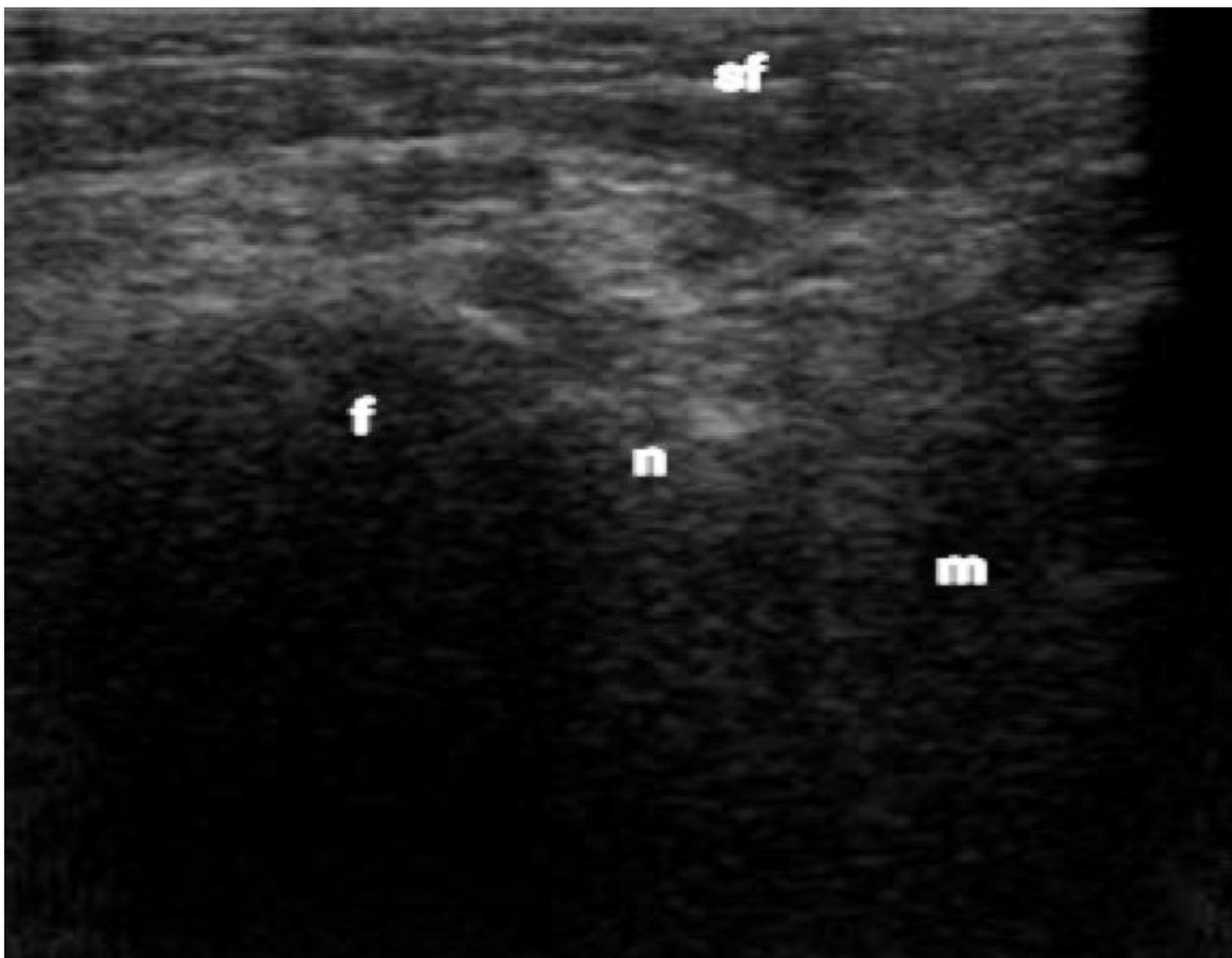


Рисунок 5.7 – Структурные изменения левого малоберцового нерва в малоберцовом канале по типу гипоехогенного ободка по периферии в сочетании с утолщением нерва и обеднением фасцикуляции, поперечный скан

Примечания: f – шейка малоберцовой кости, sf – подкожно-жировая клетчатка, m – мышцы малоберцовой группы, n – малоберцовый нерв.

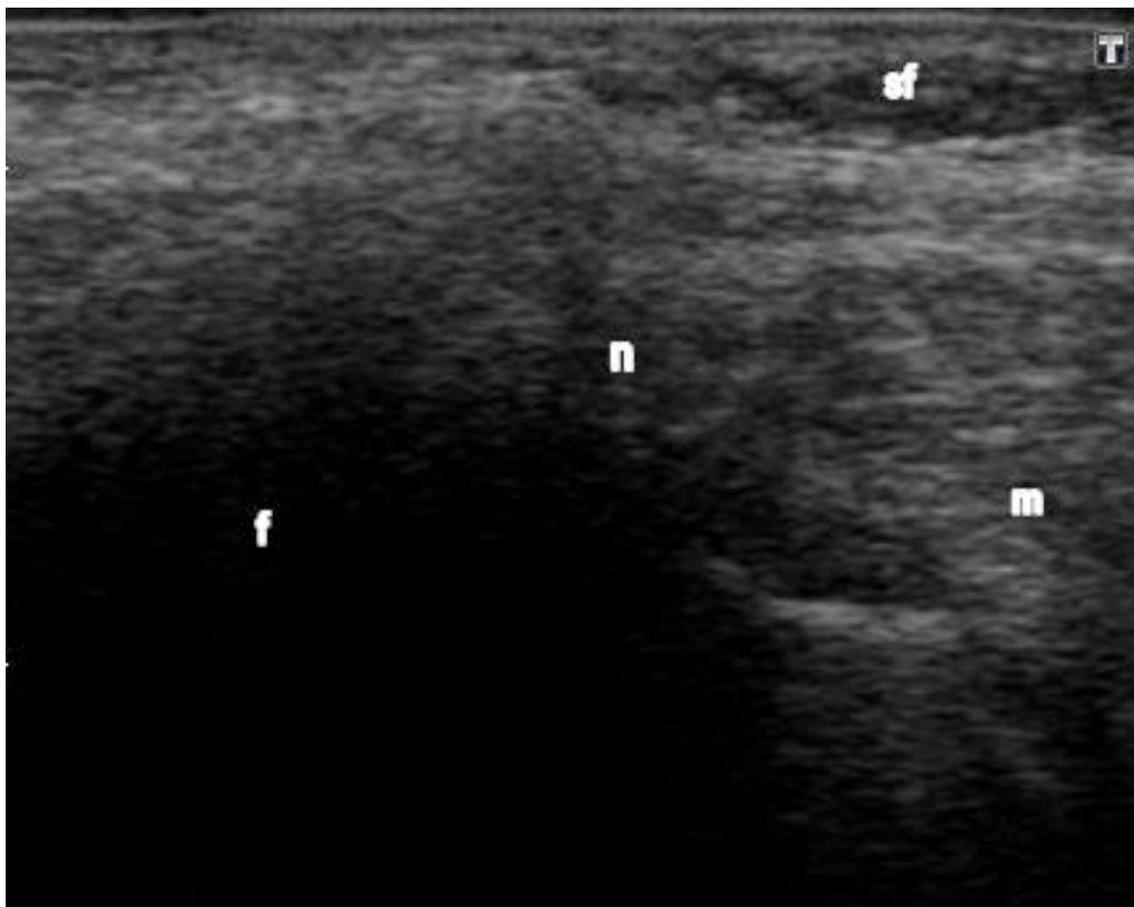


Рис 5.8 – Структурные изменения малоберцового нерва в малоберцовом канале; нерв сниженной эхогенности, с нарушенной архитектоникой, веретенообразно утолщен, продольный скан

Примечания: f – шейка малоберцовой кости, sf – подкожно-жировая клетчатка, m – мышцы малоберцовой группы, п – малоберцовый нерв.

При ЭНМГ у пациента было обнаружено снижение скорости распространения возбуждения по МБН и увеличение показателя резидуальной латентности.

Наряду с обозначенными выше изменениями, у больного отмечались: на электрокардиограмме – крупноочаговые рубцовые изменения передней стенки левого желудочка и гипертрофия левого желудочка; эхокардиографически – дилатация левого предсердия, диастолическая дисфункция левого желудочка по типу нарушения расслабления, гипокинез / акинез в 4 сегментах передней стенки левого желудочка; при абдоминальном УЗИ – стеатоз печени, уплотнение ткани поджелудочной железы, дилатация вирсунгова протока.

Проведенные обследования дали возможность установить диагноз: СД 2 типа, средней тяжести, состояние декомпенсации, с наличием множественных микрососудистых и макрососудистых осложнений. Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 2 стадии, протеинурическая форма. Диабетическая ретинопатия, непролиферативная, умеренная стадия. Диабетическая полинейропатия, с преимущественным вовлечением МБН и признаками его компрессии. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения функциональный класс II, пост-инфарктный и атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (53%), Н ПА. Артериальная гипертония, стадия III, степень 2, сердечно-сосудистый риск очень высокий. Неалкогольная жировая болезнь печени. Ожирение II степени.

Учитывая то, что в данном случае присутствовали неудовлетворительный контроль гликемии, АД, а также тенденция к нарастанию степени выраженности имевшихся у него диабетических осложнений, признано необходимым усиление приверженности больного к рекомендациям по изменению образа жизни и оптимизация различных используемых у него медикаментозных подходов. Больному подробно и благожелательно, но в то же время избегая навязчивости, проводилось разъяснение современных требований к пищевому рациону (с учетом сложностей, которые представляла комбинация диабета, сниженной функции почек, стеатоза печени и ожирения), ограничению приема поваренной соли, дозированной физической нагрузке (от минимальной, с постепенным расширением ее объема). Усилено гипотензивное, гиполипидемическое и кардиопротекторное лечение (увеличена доза аторвастатина, добавлены моксонидин и ранолазин), применялись гепатопротекторы (адеметионин, затем эссенциальные фосфолипиды). В комплекс лечебных мероприятий также включены увеличение дозы метформина до 2000 мг/сут и добавление к сахароснижающей терапии дапаглифлозина 10 мг/сутки, добавление к «патогенетически-ориентированной фармакотерапии» препаратов альфа-липоевой кислоты, назначение габапентиноидов, пентоксифиллина, препаратов никотиновой кислоты. В

дополнение к этому (с учетом наличия симптоматики компрессии МБН слева и ввиду недостаточной эффективности перечисленных выше мероприятий) было также выполнено перинеуральное введение метилпреднизолона в сочетании с лидокаином под контролем УЗИ (по методике, подробно описанной в главе 2.1).

На фоне предпринятых мер у больного отмечена отчетливая позитивная динамика как самочувствия, так и клинико-лабораторных и инструментальных параметров (Таблица 5.3). Хотя в течение первых 2 дней после перинеурального введения лекарственных препаратов имело место некоторое усиление болевых ощущений и парестезий (что, вероятно, было обусловлено механической компрессией в области введения вследствие создания дополнительного объема жидкости в ограниченном перинеуральном пространстве), при ежедневном УЗИ контроле первые несколько дней никаких негативных последствий этой манипуляции отмечено не было, а в последующем имело место довольно быстрое (уже к 5-7 дню) развитие отчетливого уменьшения симптоматики компрессии левого МБН. Существенно меньше стали парестезии, выраженность боли (по ВАШ снижение уже к 14 дню с 6 до 2-3 баллов), улучшение порога вибрационной чувствительности, ахилловых рефлексов. Отчетливые изменения отмечены и при УЗИ МБН: его ППС с 24 мм<sup>2</sup> уменьшилась до 18 мм<sup>2</sup> через 1 месяц после манипуляции, составляла 14 мм<sup>2</sup> через 3 месяца и 15 мм<sup>2</sup> через 6 месяцев (уменьшение в сравнении с исходным на 37,5 %), также наблюдалось улучшение характеристик эхогенности и фасцикуляций нерва – рисунки 5.9, 5.10.

Важно отметить, что при дальнейшей динамической оценке клинический эффект (с устойчивым снижением выраженности болевых ощущений) удерживался не менее 12 месяцев после манипуляции, постепенно при этом ослабевая со временем. ППС левого МБН спустя 12 месяцев после перинеурального введения препаратов составляла 19 мм<sup>2</sup>. Также отмечена положительная ЭНМГ-динамика: за 6 месяцев наблюдения скорость распространения возбуждения по МБН выросла с 27,6 м/с до 42,4 м/с, а резидуальная латентность уменьшилась с 4,5 мс до 3,3 мс.

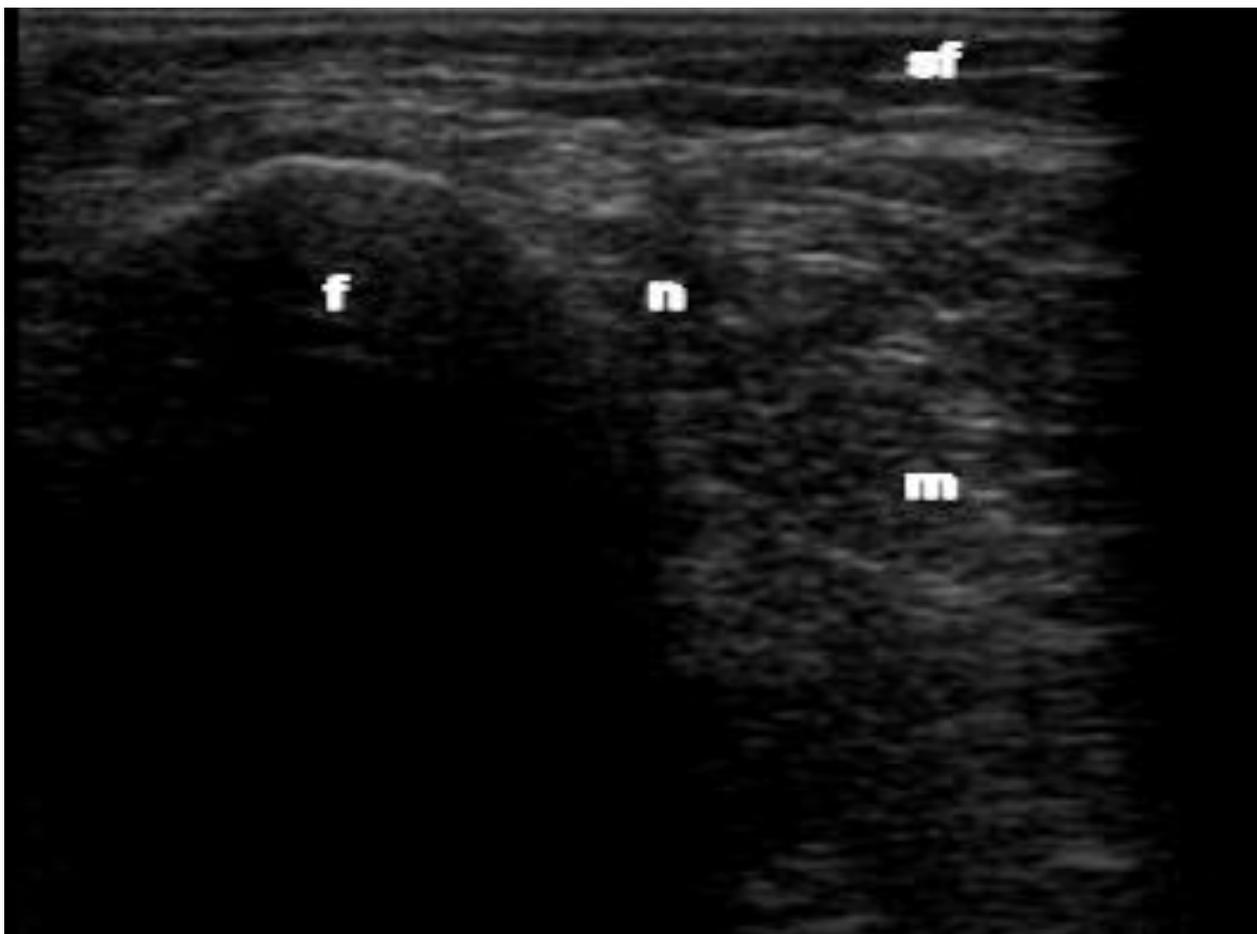


Рисунок 5.9 – Положительная УЗ-динамика малоберцового нерва спустя 12 месяцев после лечения: уменьшение ППС, улучшение архитектоники (отчетливее видна фасцикуляция), поперечный скан

Примечания: f – шейка малоберцовой кости, sf – подкожно-жировая клетчатка, m – мышцы малоберцовой группы, n – малоберцовый нерв.

Наряду с этими изменениями на фоне лечения отмечалась положительная динамика уровней гликемии, АД, липидемии, урикемии, индексов НОМА-IR и НОМА-В, массы тела, а также альбуминурии и состояния функции почек.

Заслуживает особого внимания отчетливое (на 12 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, т.е. на 19,4 % в сравнении с исходной величиной) увеличение значения СКФ, а также существенное (на 105 мг/г, т.е. на 25,0 % в сравнении с начальным уровнем) снижение АСР. Также на фоне лечения наблюдалось уменьшение выраженности дилатации левого желудочка, уменьшение выраженности его гипертрофии, и уменьшение толщины КИМ общей сонных артерий.

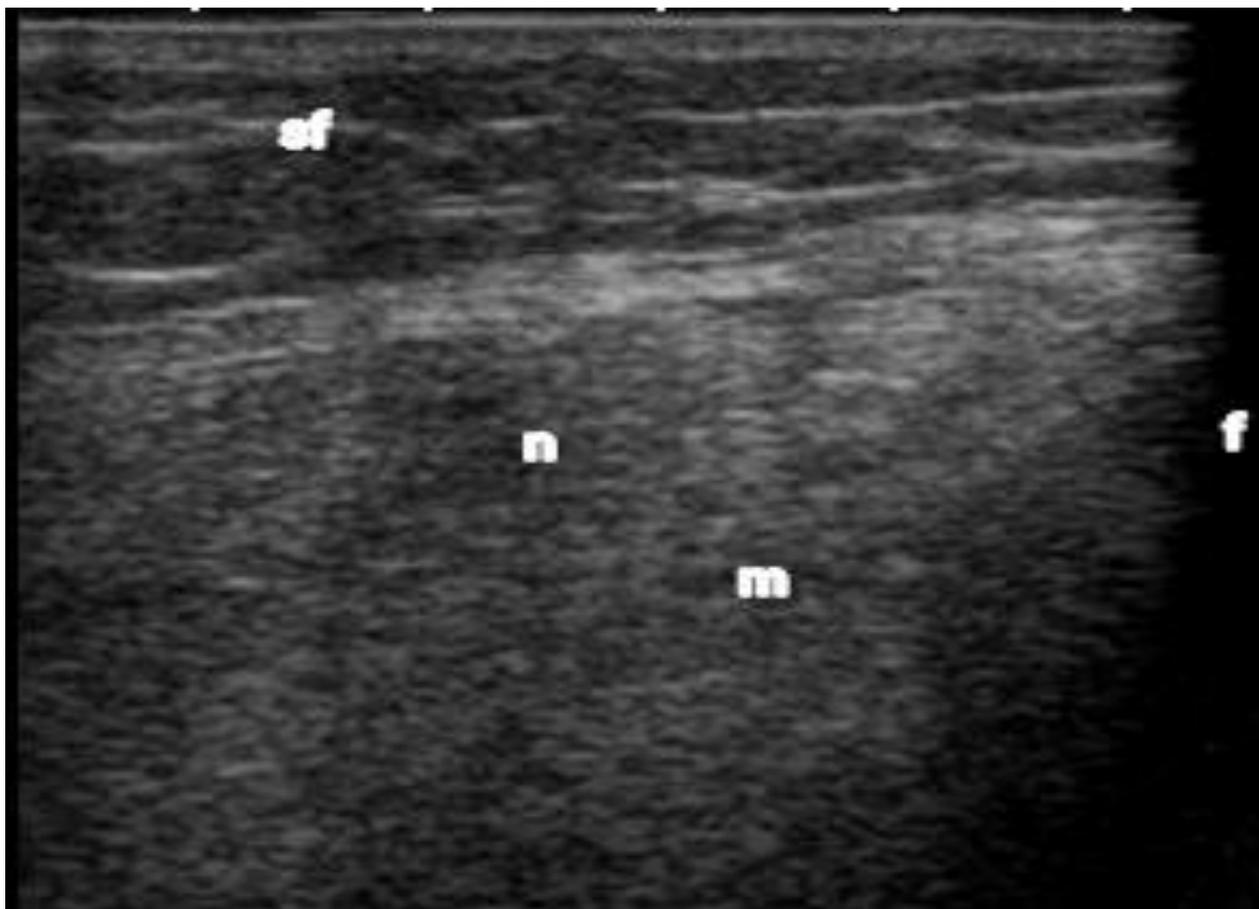


Рисунок 5.9 – Положительная УЗ-динамика малоберцового нерва спустя 12 месяцев после лечения: уменьшение ППС, улучшение архитектоники (выраженный гиперэхогенный ободок), продольный скан

Примечания: f – шейка малоберцовой кости, sf – подкожно-жировая клетчатка, m – мышцы малоберцовой группы, n – малоберцовый нерв.

Значимых изменений характеристик диабетической ретинопатии в процессе наблюдения, однако, выявлено не было (возможно из-за недостаточно длительного его периода). Перечисленный выше комплекс органопротекторных эффектов, включающий кардио-, вазо-, рено- и, вероятно, нейропротекторные влияния, обусловлен, без сомнения, воздействием всей совокупности предпринятых лечебных мероприятий, в том числе изменения образа жизни, улучшения контроля гликемии, АД, липидемии и других биохимических и метаболических характеристик. В то же время, существенным является и вклад в реализацию достигнутых результатов таких подходов, как включение в лечебный режим дапаглифлозина (оказывающего, по литературным данным, многостороннее

органопротекторное действие), а также выбор адекватных комплексных мер воздействия на ДПН, включая перинеуральное введение лекарственных препаратов под контролем УЗИ. Представленный клинический случай отражает положительный эффект сочетанной многокомпонентной органопротекторной терапии у больного с длительным СД 2 типа с исходно неудовлетворительной компенсацией гликемии, и других метаболических нарушений при наличии разнообразных микрососудистых и макрососудистых диабетических осложнений. Полученный результат свидетельствует о достаточно широких возможностях современной органопротекторных подходов даже у лиц с развернутой картиной поражений органов-мишеней при СД 2 типа.

При завершении изложения материала данной главы можем его кратко суммировать следующим образом.

- В первом из запланированных суб-исследований органопротекторной терапии (рандомизация на два режима сахароснижающего лечения – с приемом дапаглифлозина и без него) 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 уровне 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 уровне 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 (с нерандомизированной оценкой различных режимов лечения ДПН, в зависимости от ее особенностей) констатирована удовлетворительная переносимость всех вариантов использованной лечебной тактики, включая «патогенетически-ориентированную фармакотерапию» ( $\alpha$ -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 %).

- Показано, что в течение первых 24-48 ч после перинеурального введения лекарственных препаратов в 22 из 27 случаев имело место умеренное транзиторное усиление локальных проявлений компрессии МБН с небольшим увеличением выраженности онемения, парестезий и боли; эти явления носили транзиторный характер. Ни системных, ни локальных аллергических реакций при этом введении не было выявлено.

- «Патогенетически-ориентированная фармакотерапия», применявшаяся в качестве изолированного подхода у 35 больных с небольшими или умеренными изменениями при УЗИ МБН, без клинических проявлений ДПН (подгруппа 1) способствовала у этих лиц улучшению ультразвуковых характеристик МБН, что выразилось в статистически значимом уменьшении его ППС в процессе наблюдения.

- В подгруппе 2, включавшей 36 больных с клиническими проявлениями ДПН, но без симптоматики компрессии МБН, использование в дополнение к

«патогенетически-ориентированной фармакотерапии» других перечисленных выше неинвазивных подходов, ассоциировалось с развитием тенденции к снижению как выраженности симптоматики ДПН (включая болевой синдром, нарушения вибрационной, болевой и тактильной чувствительностей, изменения ахилловых рефлексов), так и степени ультразвуковых изменений МБН (с уменьшением его ППС, улучшением эхогенности и характера фасцикуляций).

- Перинеуральное введение метилпреднизолона под ультразвуковым контролем использовалось у 27 больных с клиническими проявлениями ДПН, включая симптомы компрессии МБН (подгруппа 3) в добавление ко всем перечисленным выше лечебным подходам. Отмечалось существенное уменьшение выраженности клинических проявлений компрессии МБН, этот эффект удерживался в течение первых 6 месяцев после введения в 85,2 % случаев и в 63,0 % – в течение 12 месяцев после манипуляции. Также определено снижение выраженности ультразвуковых изменений нерва, что выражалось в уменьшении его ППС, а также в тенденции к улучшению характеристик его эхогенности и фасцикуляции.

- По данным проведенного статистического анализа, выделены критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа, которые могут быть использованы для улучшения подходов к выбору оптимальной лечебной тактики у данной категории больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению одной из весьма актуальных мультидисциплинарных проблем современной клиники внутренних болезней – микрососудистым осложнениям СД 2 типа. Располагаясь на стыке ряда медицинских специальностей (терапия, эндокринология, нефрология, офтальмология, неврология, кардиология, хирургия, ангиология), эта проблема для достижения необходимого качества ведения больного требует тесного взаимодействия врачей соответствующего профиля («командный подход»), а также применения современных и инновационных диагностических и лечебных методов.

Диабетические микрососудистые осложнения (включая нефропатию, ретинопатию, нейропатию) представляют собой важнейшие хронические осложнения диабета; они имеют высокую распространенность, часто представлены в различных комбинациях, характеризуются рядом общих особенностей патофизиологии, оказывают глубокое негативное воздействие на прогноз, повышают риск инвалидизации и смертность [17; 66; 126; 154; 158]. Хронические (микро- и макрососудистые) осложнения диабета являются весомым фактором инвалидизации и смертности при СД 2 типа [132; 154; 158]. 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 [17; 66; 126; 154; 158]. Диабет в развитых странах является ведущей причиной развития слепоты, он также является причиной до 40 % случаев развития терминальной почечной недостаточности [30; 209]. Наиболее распространенными среди микрососудистых осложнений диабета являются различные формы диабетических нейропатий, они рассматриваются как наиболее весомые по затратам на лечение [12; 47; 119; 196].

Несмотря на многочисленные проведенные исследования, целый ряд аспектов проблемы микрососудистых осложнений при СД 2 типа требует

продолжения исследований [111; 132]. 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 УЗИ периферических нервов) и лечению (такие как применение глифлозинов у лиц с начальными субклиническими вариантами диабетической нефропатии, эффекты этих препаратов на течение иных микрососудистых осложнений, возможности метода перинеурального введения лекарственных препаратов под ультразвуковым контролем в качестве компонента комбинированной лечебной тактики при ДПН). Продолжение исследований в этих областях может способствовать повышению качества оказания лечебной помощи такому достаточно сложному контингенту больных, которыми являются лица с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа.

С учетом высокой актуальности рассматриваемой проблемы, целью данного исследования явилось улучшение подходов к прогнозированию и лечению микрососудистых осложнений при СД 2 типа.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования: (1) у больных с продолжительностью течения СД 2 типа не менее 7 лет оценить особенности микрососудистых 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 вч-СРБ, IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и цистатин С, установить особенности их уровней в зависимости от наличия и этапа развития диабетических микрососудистых осложнений; (3) изучить у больных с СД 2 типа сонографические особенности МБН, в т.ч. его 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 клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных сопоставлений установить факторы риска развития и прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений при СД 2 типа; (5) в рандомизированном проспективном исследовании у лиц с наличием и отсутствием клиничко-лабораторных проявлений ДПН 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», другие неинвазивные подходы, а также перинеуральное 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.

Проспективное наблюдение проводилось за 122 больными с СД 2 типа, который у всех этих лиц имел продолжительность не менее 7 лет. Отобранные для настоящего исследования группы больных с СД 2 типа и практически здоровых лиц по объему, демографическим и клиничским характеристикам соответствовали цели и задачам работы. Используемые клиничко-лабораторные и инструментальные методы позволяли на современном уровне оценивать особенности ассоциированных с диабетом микрососудистых и макрососудистых осложнений, исследовать их взаимосвязи между собой и с характером течения СД 2 типа, изучать факторы риска их развития, результаты проспективного наблюдения и лечения, проводить адекватную статистическую обработку материала. При планировании работы для включения в нее был специально введен

критерий достаточно большой продолжительности диабета с тем, чтобы доля лиц с клинически значимыми микрососудистыми осложнениями оказалась достаточно весомой. Средняя давность СД 2 типа от установления этого диагноза была  $10,8 \pm 3,3$  года. Ранее полагали, что для развития диабетических микроангиопатий требуется обычно довольно значительная продолжительность течения диабета (5-7, иногда 10 и более лет). Сейчас в ряде работ представлены сведения 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).

У подавляющего большинства из вошедших в исследование больных имел место неудовлетворительный контроль гликемии. Как и ожидалось для категории больных с длительным анамнезом диабета и отсутствием должного его контроля, у многих больных были представлены различные факторы сердечно-сосудистого риска, включая АГ, гипер- и дислипидемии, курение, гиподинамию, гиперурикемию; часто также имелись хронический психосоциальный стресс и СД 2 типа в семейном анамнезе. Во многих наблюдениях отмечались разнообразные многокомпонентные сочетания нескольких из рассмотренных факторов, что, несомненно, способствовало повышению их общего уровня сосудистого (как макрососудистого, так и микрососудистого) риска. Обратим внимание на весьма высокую долю лиц, имевших среди обсуждаемых факторов риска психосоциальный стресс – их оказалось существенно более половины. Представляется, что столь высокая распространенность этого фактора риска сопряжена с проживанием большинства вошедших в работу лиц в условиях длительного военного конфликта, включая постоянное воздействие таких мощных психотравмирующих факторов, как экспозиция сложных условий жизни вблизи линии боевого соприкосновения, личные и имущественные утраты, разлука с близкими, необходимость переездов / миграций и др. Охарактеризованный выше спектр факторов сердечно-сосудистого риска позволяет характеризовать

категорию больных с СД 2 типа в данной работе как достаточно типичную для широкой клинической практики, с суммарно очень высокими уровнями риска развития разнообразных осложнений (включая сосудистые для разных бассейнов – от коронарного до церебрального и периферических, почечного и др.).

Вошедшие в данную работу больные характеризовались наличием широкого спектра разнообразных осложнений диабета, которые часто были представлены в различных комбинациях. По крайней мере один из вариантов микрососудистых осложнений имел место в 77,9 % наблюдениях. Диабетическая нефропатия была представлена у 40,2 % больных, диабетическая ретинопатия – у 47,5 %, симптоматика ДПН – у 51,6 % клинические проявления синдрома диабетической стопы – у 13,1 %). Комбинации разных микрососудистых осложнений имелись в 45,9 % наблюдений, в т.ч. сочетания из 2 вариантов таких осложнений были в 27,9 %, а все 3 варианта микрососудистых осложнений диабета отмечались в 18,0% наблюдений. Лишь в 32,0% случаев микрососудистые осложнения были представлены как изолированные варианты, включая нефропатию в 9,0 %, ретинопатию – в 9,0 % и ДПН – в 11,5 %. 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, при оценке структурных особенностей МБН по данным УЗИ, изменения, свидетельствующие о наличии ДПН (включая ранние и развернутые ее варианты) были отмечены у 80,3 % больных. А при иммуноферментном определении уровней цистатина С (который рассматривается как маркер нефропатии), его концентрации  $> 1,0$  мг/л определялись у 78,0 % лиц, у которых это исследование было проведено. 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 (хотя у части из них на начальных, доклинических этапах). Полученные результаты о высокой распространенности микрососудистых осложнений диабета и частых их

сочетаниях между собой в целом соответствуют приводимым другими исследователями, однако доли лиц с такими осложнениями, а также степень их выраженности в данной работе оказались несколько выше уровней, приводимых в других сообщениях. Возможно, что это связано с уже обсуждавшимися выше такими факторами, как высокая длительность диабета, его неудовлетворительный контроль и высокая распространенность, у данных больных, факторов сосудистого риска.

С этим же, вероятно, связано и наличие у обследованной популяции больных значительных долей лиц с разными макрососудистыми осложнениями, включая инфаркт миокарда в анамнезе у 26,2 %, мозговой инсульт в анамнезе – у 17,2 %, поражения периферических артерий у 44,3 % клинические проявления ХСН – у 22,9 %, фибрилляцию предсердий – у 17,2 %, неалкогольную жировую болезнь печени – у 41,8 %, гипотиреоз – у 15,6 %. Принимая во внимание высокую распространенность всех перечисленных хронических осложнений диабета и ассоциированных с диабетом коморбидных состояний, можно говорить о довольно значительной тяжести обследованного контингента больных. Клинико-лабораторные данные больных с СД 2 типа 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. Больные с СД 2 типа демонстрировали отчетливые проявления сердечно-сосудистого ремоделирования, что выявлялось по данным эхокардиографического исследования (гипертрофия и дилатация ЛЖ, изменения его систолической и диастолической функции, дилатация левого предсердия), ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (утолщение КИМ общей сонной артерии, изменения скоростных параметров), а также нарушением вазореактивности ПА в пробе с РГ.

Диабетическая нефропатия, учитывая ее высокую распространенность, прогрессирующий характер течения и неблагоприятный прогноз, рассматривается как самостоятельная серьезная медико-социальная проблема. Понятием

диабетической нефропатии обозначают комплекс изменений различных почечных структур с развитием гломерулярной гипертензии, узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, а также изменений канальцев, сосудов и интерстиция почек, причинно связанных с устойчивой гипергликемией, и проявляющихся альбуминурией / протеинурией с постепенным развитием АГ и снижения функции почек. Среди больных с СД 2 типа доля лиц с диабетической нефропатией составляет около 40 %; ее развитие чаще отмечается примерно через 10-15 лет от начала диабета, однако довольно широко представлены и случаи с ее более ранним началом. В данной работе среди лиц с СД 2 типа и средней продолжительности диабета немного более 10 лет доля лиц с диабетической нефропатией (диагностируемой на основании стандартных клинико-лабораторных критериев) составила 40,2 %, что соответствует приведенным выше литературным данным. В то же время, повышенные уровни цистатина С (которые могут свидетельствовать о наличии в том числе субклинической нефропатии) присутствовали в 78 % случаев, что позволяет предполагать значительно более высокую распространенность диабетической нефропатии при СД 2 типа. Диабетическая нефропатия составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности в мире: ее удельный вес в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (диализ, трансплантация), достигает 40 %.

Диабетическая нефропатия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза; ведущей причиной смерти лиц с диабетической нефропатией являются сердечно-сосудистые заболевания. Основными факторами риска развития этого осложнения диабета считают АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение. Необходимо отметить, что данные литературы касательно ассоциаций диабетической нефропатии с другими микрососудистыми осложнениями диабета (ретинопатией, нейропатиями), а также с нередкими при СД 2 типа коморбидными нарушениями (неалкогольной жировой болезнью печени, гипотиреозом) достаточно широко варьируют. В одних сообщениях отмечается достаточно высокая распространенность сочетания диабетической нефропатии с ретинопатией, с симметричной диабетической

полинейропатией, с диабетическими вегетативными нейропатиями, с гипотиреозом и стеатозом печени, в других работах столь тесных связей диабетической нефропатии с перечисленными состояниями установить не удалось. Требуют дальнейшего изучения взаимоотношения диабетической нефропатии с особенностями течения СД 2 типа, уровнями метаболических индексов инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, а также с липидемией и урикемией.

В настоящей работе нашли подтверждение данные о высокой распространенности сочетания диабетической нефропатии как с другими микрососудистыми осложнениями диабета, так и с его макрососудистыми осложнениями, и с коморбидными диабет-ассоциированными состояниями.

Клинико-лабораторная характеристика больных с диабетической нефропатией соответствовала ее классическому описанию. Среди 49 больных с этим микрососудистым осложнением диабета I стадия ХБП была у 22,4 %, II стадия – у 24,5 % и III стадия – у 53,1 %. При первом обследовании в клинике нефротический синдром имел место в 30,6 % наблюдениях; в 28,6 % случаях протеинурия была умеренной; в 40,8 % – минимальной. В осадке мочи в 73,5 % эритроцитурия не была представлена, в 26,5 % наблюдениях имела место минимальная эритроцитурия. Гиалиновая цилиндрурия присутствовала у 44,9 % больных; клеточные цилиндры в осадке мочи ни в одном из наблюдений представлены не были. В 17 (34,7 %) наблюдениях диабетическая нефропатия сочеталась с инфекциями мочевыводящих путей (представленными эпизодами обострений хронического необструктивного пиелонефрита), имевшими в части случаев рецидивирующий характер с соответствующими клинико-лабораторными проявлениями. На достаточно высокую распространенность инфекций мочевой системы при СД 2 типа, а также на нередкость их сочетания с диабетической нефропатией указывают также и другие исследователи.

Проведенный анализ позволил установить наличие целого ряда отличий клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных в зависимости от наличия и выраженности диабетической нефропатии. Так, с нарастанием

выраженности диабетической нефропатии оказались ассоциированы возраст больных, уровни АД, давность диабета, значения гликемии и инсулинорезистентности, урикемии, структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистого ремоделирования (гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛЖ и левого предсердия, утолщение КИМ общей сонной артерии, нарушение реакция ПА в пробе с РГ). При увеличении стадии ХБП возрастали доли лиц, имевших другие микрососудистые осложнения диабета, включая ретинопатию и ДПН. Выявленные взаимосвязи дают возможность констатировать определенное единство патофизиологических механизмов, вовлеченных при диабете в формирование и прогрессирование его различных хронических осложнений, включая гипергликемию, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования, дислипидемии, АГ, гиперурикемию.

Среди наблюдавшихся в работе больных с СД 2 типа часто было представлено и такое распространенное и грозное микрососудистое осложнение, каким является диабетическая ретинопатия. Она является классическим примером диабетических микроангиопатий. С течением времени диабетическая ретинопатия развивается практически у каждого больного диабетом, она является закономерным результатом прогрессирования связанных с СД нарушений в микроциркуляторном русле сетчатки (нарушения перфузии, ишемия, гиперпродукция факторов сосудистого роста, неоваскуляризация, развитие макулярного отека) и приводит к значительному снижению и потере зрительных функций. Эксперты отмечают, что начальные этапы развития диабетической ретинопатии присутствуют практически у всех больных с СД 2 типа. До 45-60 % лиц с этим микрососудистым осложнением диабета не осведомлены о его наличии, вследствие чего не обследуются и не получают адекватного лечения. Наиболее важным среди факторов риска диабетической ретинопатии считают неудовлетворительный контроль гликемии. Кроме того, в числе факторов риска прогрессии диабетической ретинопатии также называют давность диабета, возраст его начала, АГ и дислипидемии (особенно гипертриглицеридемию). Определенное разночтение имеется в вопросе об ассоциации диабетической ретинопатии с

другими микрососудистыми осложнениями диабета; в части сообщений такую устойчивую связь отмечают, в других для подтверждения ее наличия полагают необходимым проведение дополнительных исследований.

Наличие этого микрососудистого осложнения констатировано в 47,5 % среди наблюдавшихся в настоящей работе больных с СД 2 типа, во всех случаях диабетическая ретинопатия у этих больных характеризовалась как непролиферативная. Среди лиц с ретинопатией ее начальная стадия имелась в 37,9 % наблюдениях и, по данным осмотров офтальмолога, была представлена незначительным количеством микроаневризм и микрогеморрагий; в 17,2 % случаях при офтальмоскопии выявлялись также твердые и мягкие экссудаты. Умеренная стадия ретинопатии отмечена в 29,3 % наблюдениях, офтальмоскопически она характеризовалась умеренным количеством микроаневризм и микрогеморрагий и/или наличием умеренно выраженных интравитреальных микрососудистых аномалий в 1 квадранте. Проявлений диабетического макулярного отека у лиц с начальной и умеренной ретинопатией не было. Выраженная и тяжелая диабетическая непролиферативная ретинопатия имела место у 32,8 % от общего количества лиц с ретинопатией; она характеризовалась наличием множественных микроаневризм и микрогеморрагий не менее чем в 2-3 квадрантах, множественными интравитреальными микрососудистыми аномалиями и четкообразностью венул хотя бы в одном из квадрантов; в 22,4 % наблюдениях имели место проявления диабетического макулярного отека начальной степени (на удалении от центра макулы). Приведенная офтальмоскопическая картина у этих больных соответствовала выделяемым стадиям ретинопатии. С нарастанием стадии диабетической ретинопатии демонстрировали связь такие факторы, как возраст, АД, значения гликемии, индексы HOMA-IR и HOMA-B, уровни мочевой кислоты, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности, ACR, VEGF. Также с наличием и стадией диабетической ретинопатии были ассоциированы как сердечно-сосудистые осложнения диабета, включая АГ и перенесенный инфаркт миокарда, так и особенности сосудистого ремоделирования (утолщение комплекса

интима-медиа общей сонной артерии, нарушение ответа плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией).

Обращают на себя внимание данные оценки уровней VEGF у наблюдавшихся больных с СД 2 типа. В среднем при диабете они оказались, как и ожидалось, статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. При этом достоверно более высокими в сравнении со здоровыми концентрации этого фактора сосудистого роста были даже у больных без каких-либо офтальмоскопических проявлений диабетической ретинопатии, статистически значимо возрастая по мере появления ее признаков и усиления их выраженности. С учетом известной связи патогенеза диабетической ретинопатии с ишемией сетчатки и повышением продукции ангиогенных факторов роста, эти данные могут быть интерпретированы как возможное свидетельство ранних патофизиологических этапов развития этого микрососудистого осложнения (возможно, как этап готовности к началу его формирования), что еще не улавливается при офтальмоскопии у бессимптомных в этом отношении лиц.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности диабетической ретинопатии (включая ее доклинические этапы) в популяции лиц с СД 2 типа, имеющих достаточно длительный анамнез диабета и неудовлетворительный контроль гликемии. Находят подтверждение наличие тесных связей диабетической ретинопатии с другими микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями диабета, а также о возможном единстве целого ряда механизмов патофизиологии этих нарушений, включая важную универсальную роль возраста, АГ, гипергликемии, инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, гиперурикемии, гиперлипидемии (для ретинопатии – особенно гипертриглицеридемии), нарушения баланса ангиогенных факторов роста.

Высокой распространенностью в обследованной популяции отличалось еще одно осложнение СД 2 типа, а именно ДПН. Она является наиболее частым среди хронических осложнений СД 2 типа, существенно ухудшает качество жизни больных, неблагоприятно влияет на прогноз, ДПН также рассматривается как

наиболее весомый по затратам на лечение компонент клинической картины диабета. Распространенность ДПН среди лиц с СД 2 типа достигает, в зависимости от подходов к ее диагностике, 50-80 %, при этом в одних исследованиях прослеживается повышение этой цифры с увеличением длительности диабета, в то время как в других сообщениях такая связь не просматривается. Обсуждается проблема сочетания ДПН и других микрососудистых диабетических осложнений, данные литературных источников в определенной степени противоречивы – от подтверждения тесной ассоциации между этими состояниями до мнения о высоких долях лиц, у которых изолированно присутствует какое-либо из этих осложнений. Несмотря на активное изучение, механизмы развития ДПН во многом являются дискуссионными. Среди повреждающих факторов большое значение придается гипергликемии. Определенную роль играет присущая СД 2 типа гипер- и дислипидемия, которая может приводить к активации перекисного окисления липидов, усилению оксидативного стресса, демиелинизации и деструкции аксонов, повреждению *vasa nervorum*, ишемизации нервов. Негативную роль также могут играть эпизоды гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярности и лактатацидоза, способствующие развитию нарушений функции и структуры сенсомоторных и вегетативных нервных проводников. Модулирующие эффекты на течение ДПН оказывают наследственные факторы, возраст, сопутствующие болезни, вредные привычки, неблагоприятные социальные и иные факторы. У 30-50% больных с ДПН возникает нейропатическая боль, реже может возникнуть аллодиния и парестезии. Нейропатическая боль является наименее изученным звеном патогенеза ДПН. Чаще она встречается у женщин, ее появление обычно ассоциируется с тяжелым течением ДПН. В основе нейропатической боли лежит гипервозбудимость сенсорных нейронов. При диабете наблюдаются нарушения в нисходящей системе модуляции боли (проведения болевых импульсов), что на фоне избыточной синаптической активности в заднем роге спинного мозга сопровождается усиленным потоком болевых импульсов в центральную нервную систему, приводит к возникновению центральной сенситизации с образованием локусов (очагов) аномальной электрической активности.

В течение последних лет в качестве весьма информативного и относительно доступного инструментального метода диагностики ДПН завоевывает признание УЗИ периферических нервов. В ряде сообщений показано, что данные УЗИ МБН позволяют выявлять ранние доклинические этапы становления ДПН, что обеспечивает возможность своевременно корректировать терапевтическую тактику и повышать эффективность лечения ДПН. В широкой отечественной клинической практике этот метод оценки больных с СД 2 типа пока распространения не получил. Существует целый ряд нерешенных аспектов проблемы УЗИ периферических нервов у обсуждаемой категории больных. Так, недостаточно данных о взаимосвязи ультразвуковых особенностей нервов с отдельными клиническими проявлениями ДПН: одни исследователи сообщают о преимущественной ассоциации нейропатической боли с гипоехогенностью нервных стволов, другие указывают на ее связь с увеличением ППС нерва и обеднением его фасцикуляции. Нет единства во взглядах на зависимость ультразвуковых изменений нервов от клинико-лабораторных характеристик СД 2 типа.

В настоящем исследовании клинические проявления ДПН определены у 51,6 % от общего количества наблюдавшихся больных с диабетом, что соответствует данным, приводимым другими исследователями. Среди лиц с симптоматикой ДПН болевые ощущения разной степени выраженности отмечены более чем в 2/5 случаев, нейропатическая боль – более чем в 1/4 наблюдений, парестезии и онемение – почти в 1/4, снижение вибрационной, тактильной и болевой чувствительности – по 1/3 – 1/4 случаев для каждого нарушения, снижение ахилловых рефлексов – в 1/3, развитие «синдрома беспокойных ног» – в 1/4 наблюдений. Клинические особенности ДПН в данной работе могут рассматриваться как вполне ожидаемые для входившей в нее категории больных,отягощенных длительным анамнезом диабета, неудовлетворительным контролем гликемии и многообразными иными диабетическими осложнениями.

Обращает на себя внимание, что среди обследованных 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. Превалировал двусторонний характер вовлечения МБН, в части случаев по данным УЗИ имело место сочетание поражения МБН и большеберцового нерва. Отметим, что перечисленные изменения могут быть как ранними этапами развития ДПН, так и являться относительно неспецифичными проявлениями, обусловленными возрастом, а также ассоциированными с диабетом метаболическими сдвигами. В то же время, данные о связи ультразвуковых особенностей МБН с концентрациями провоспалительных цитокинов, а также результаты проспективного наблюдения за больными (с развитием симптомов ДПН у ранее бессимптомных лиц, имевших изменения при УЗИ МБН) позволяют предполагать наличие ассоциации ультразвуковых изменений нервов скорее с ранними этапами формирования ДПН. Клинические особенности ДПН и сонографические характеристики МБН демонстрировали тесную связь между собой, а также связи с возрастом больных, давностью диабета, значениями гликемии, инсулинорезистентностью, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гиперурикемией, наличием АГ и макрососудистых осложнений СД 2 типа, а также с уровнями провоспалительных цитокинов. Эти результаты также свидетельствуют о многофакторности патогенеза микрососудистых осложнений ДПН и о важности в их развитии всего комплекса ассоциированных с диабетом повреждающих механизмов – как метаболических, так гемодинамических, провоспалительных, протромботических и иных. Возможно более раннее выявление ДПН еще на начальных этапах ее развития (здесь могут быть полезны рассмотренные выше возможности УЗИ нервов) может быть весьма важным для своевременного начала применения адекватных профилактических и лечебных мер, нацеленных на различные компоненты полиморфного патогенеза этого диабетического микрососудистого осложнения.

Также заслуживают обсуждения представленные в работе данные проспективного наблюдения за больными, при котором удалось уловить связи прогрессирования микрососудистых диабетических осложнений с разными

исходными особенностями больных. 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.

Установленные тесные связи сонографических характеристик МБН с клиническими особенностями ДПН, а также с риском ее развития / прогрессирования, позволяют рассматривать УЗИ МБН в качестве одного из возможных доступных и информативных методов диагностики (в том числе на ранних, бессимптомном или малосимптомном этапах) и прогнозирования течения ДПН при СД 2 типа.

Лечение больных с микрососудистыми осложнениями СД 2 типа представляет сложную задачу. Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы выбора лечебных подходов требуют продолжения исследований. Так, при диабетической нефропатии несмотря на подтвержденные в крупных исследованиях позитивные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (глифлозинов), остается недостаточно изученной связь ренопротекторного эффекта этих препаратов с уровнями гликемии, альбуминурии, АД, стадией диабетической нефропатии [44; 121; 174]. Неясны возможности глифлозинов оказывать ренопротекторный эффект у лиц без явных клинических проявлений нефропатии, на ее доклинических этапах [104; 120]. Противоречивы мнения о влиянии препаратов этого класса на течение других микрососудистых осложнений диабета [44; 186]. Требуется продолжение исследований применения дифференцированных лечебных подходов при ДПН – от ее ранних этапов со скудной или отсутствующей симптоматикой до манифестных, включая варианты с

нейропатической болью и симптоматикой компрессии периферических нервов [32; 40]. Актуальным является изучение возможностей УЗИ периферических нервов в установлении особенностей их поражений у лиц с ДПН, а также в применении перинеурального введения лекарственных препаратов у лиц с симптоматикой компрессии нервов [83; 136; 161; 198]. Остаются не установленными критерии прогнозирования эффективности органопротекторной терапии у лиц с микрососудистыми осложнениями при СД 2 типа. С учетом этого, в настоящей работе проведено исследование эффективности и безопасности применения различных вариантов органопротекторной терапии у больных с диабетическими микроангиопатиями. Это исследование имело достаточно современный протокол, оно было проспективным и состояло из двух суб-исследований, в одном из которых была предусмотрена рандомизация. Отбор больных осуществлялся на основании заранее сформулированных критериев включения и исключения. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование имело достаточную продолжительность (>6 месяцев), что позволяло оценить эффективность и безопасность проводимых лечебных мероприятий.

Первое из предусмотренных протоколом суб-исследований было посвящено изучению возможностей применения представителя класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 – дапаглифлозина у 62 лиц с СД 2 типа, среди которых были как лица с манифестной диабетической нефропатией, так и те, у которых на основании стандартных клинико-лабораторных исследований наличие этого микрососудистого осложнения диабета не было установлено. Подгруппа А (где дапаглифлозин являлся компонентом комбинированной лечебной тактики, в т.ч. сахароснижающей) сравнивалась с подгруппой Б (где вместо дапаглифлозина использовались иные сахароснижающие препараты). Предполагалось оценить ренопротекторные эффекты дапаглифлозина у лиц с разными этапами развития диабетической нефропатии, оценить связь этих эффектов с исходными особенностями больных, а также установить наличие у этого препарата возможных иных эффектов, благоприятных в отношении микрососудистых диабетических осложнений (включая ретинопатию и ДПН).

О препаратах класса глифлозинов в настоящее время публикуется множество обзорных и исследовательских статей, они за короткое время существенно дополнили возможности внутренней медицины не только в лечении СД 2 типа и его осложнений, но и в лечении таких состояний, как хроническая сердечная недостаточность (даже при отсутствии диабета), и хронические болезни почек (включая как диабетические, так и недиабетические). Бурный прогресс этого фармакологического класса весьма впечатляет – если еще несколько лет назад они рассматривались как один из новых классов пероральных сахароснижающих средств, требующих осторожности при применении, то сейчас они занимают в ряде отечественных и международных рекомендаций по лечению СД 2 типа и хронической сердечной недостаточности позиции базовых лечебных подходов с высокими уровнями «доказательной базы» и приоритетным характером назначения. Постепенно накапливается определенный объем доказательств возможного наличия у них наряду с ренопротекторными и кардиопротекторными эффектами также и гепатопротекторных (при неалкогольной жировой болезни печени у лиц с диабетом), и церебропротекторных свойств (также у лиц с СД 2 типа). По меткому выражению некоторых специалистов, класс глифлозинов по масштабности проводящихся исследований, широте использования, популярности и авторитетности проходит в течение последних нескольких лет высшую точку развития («акме», «зенит»), за которой, возможно, последует становление фазы «плато» – в качестве аналогов, известных из кардиологической практики приводятся классы блокаторов кальциевых каналов и статинов, которые в своем развитии демонстрировали подобные этапы.

В настоящем исследовании использовался дапаглифлозин – один из наиболее исследованных представителей этого класса. Важной его позитивной характеристикой является наличие как оригинальной формы препарата, так и генерических вариантов, что повышает доступность и увеличивает приверженность больного к лечению.

Переносимость лечения в обеих исследуемых подгруппах оказалась удовлетворительной. Представленные в литературе в качестве присущих

дапаглифлозину дизурические расстройства имели место в 5 из 32 больных, они были умеренными по выраженности и достаточно действенно преодолевались применением стандартных уросептических препаратов без дальнейшего возобновления. Причиной таких ощущений у больных, получающих дапаглифлозин, является ассоциированная с его применением глюкозурия, которая может способствовать активации латентной мочевой инфекции (особенно у лиц, предрасположенных к ее рецидивированию, например, у пожилых женщин или у мужчин со структурными нарушениями мочевыводящих путей). В целом, препарат, по данным крупных исследований, отличается удовлетворительная переносимость, так например, в исследовании DAPA-HF частота серьезных побочных эффектов при использовании дапаглифлозина и плацебо составила соответственно 1,2 % и 1,1 %, различия были недостоверными; при анализе отдельных побочных эффектов также различий между группами дапаглифлозина и плацебо не было отмечено.

В процессе наблюдения за больными было установлено, что в подгруппе А (с приемом дапаглифлозина) в сравнении с подгруппой Б (без дапаглифлозина) имело место более значительное снижение уровней АД, а также уменьшение уровня индекса массы тела. Вопрос о клинической значимости присущей глифлозинам самостоятельной способности уменьшать АД до недавнего времени оставался открытым. В ряде исследований было показано, что при их изолированном применении (без сочетания с классическими гипотензивными препаратами) степень уменьшения АД относительно небольшая и составляет для систолических цифр 4-6, а для диастолических – 3-4 мм рт.ст. В других работах этот гипотензивный эффект характеризовался как более значимый и даже сравнимый с таковым у тиазидовых диуретиков, бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Рядом исследователей высказывалось мнение о том, что выраженность гипотензивного действия глифлозинов зависит от исходных уровней АД – чем они выше, тем более значимым является этот эффект; на этом основании подчеркивалась достаточная безопасность применения глифлозинов у лиц с исходно не повышенными уровнями АД, без существенного риска развития

клинически значимой гипотонии. В то же время для таких больных обычно предусматривается более осторожный подход с началом применения этих лекарственных средств в половинной дозе (например, для дапаглифлозина с 5 мг/сут) при тщательном контроле АД. Учитывая данные многочисленных исследований, в 2023 г. глифлозины были включены в обновленные рекомендации European Society of Hypertension в качестве одного из базовых классов гипотензивных средств (пока – специально для больных с СД 2 типа, с наивысшим уровнем «доказательной базы» – I / A). Развитие гипотензивного эффекта глифлозинов связывают, в первую очередь, с их натрийуретическим и диуретическим действием. В представляемом нами исследовании более значительное снижение АД в подгруппе А не ассоциировалось с развитием гипотензии и может рассматриваться как безусловно положительный эффект. Это связано с тем, что у больных как с СД 2 типа в целом, так и при наличии микрососудистых осложнений в особенности (как у входивших в данное исследование лиц), достижение и удержание целевых уровней АД (по последним рекомендациям составляющих 120-140 / 70-80 мм рт.ст., при тщательном избегании цифр  $< 120$  и  $< 70$ , соответственно) рассматривается как один из ключевых факторов для снижения риска развития и прогрессирования всех вариантов хронических диабетических осложнений.

Снижение массы тела у лиц, получающих глифлозины, связывают с индукцией ими глюкозурии и со связанной с ней мобилизацией жирных кислот из жировых депо. Этот эффект глифлозинов в исследованиях, продолжавшихся 26 недель, составлял 2-3 кг. В настоящей работе за такой же период времени снижение индекса массы тела в подгруппе А составило около  $2 \text{ кг/м}^2$ , что близко к цифре, приводимой другими авторами. Этот эффект рядом исследователей рассматривается как весьма позитивный, особенно в случаях с исходно высокими уровнями массы тела, в том числе у лиц с хронической сердечной недостаточностью. В то же время, при применении глифлозинов у лиц с исходно низкой массой тела (индекс  $< 25 \text{ кг/м}^2$ ) рекомендуется соблюдение осторожности

во избежание чрезмерного ее снижения (более низкие стартовые дозы, более частый контроль массы тела).

Глифлозины обладают доказанным в крупных исследованиях ренопротекторным эффектом, который характеризуется уменьшением уровней альбуминурии, снижением темпа повышения креатинина, уменьшением прогрессирования почечной недостаточности к терминальной ее стадии, а также снижением смертности от почечных причин. Эти эффекты реализуются как у больных с манифестной диабетической нефропатией, так и у лиц с недиабетическими хроническими болезнями почек (включая гломерулонефриты различной природы), что находит отражение в обновленных нефрологических рекомендациях ведущих мировых экспертов. Механизмы, лежащие в основе этого комплекса позитивных воздействий глифлозинов, остаются недостаточно ясными. В качестве объяснений приводятся многочисленные патофизиологические построения (сейчас их уже не менее полутора десятков), что само по себе служит доказательством не вполне четкого понимания путей развития ренопротекции под влиянием этих лекарственных средств. Наиболее важными здесь могут считаться улучшение контроля АД, гликемии, урикемии, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, снижение активности симпатической системы, уменьшение аутофагии и лизосомальной дегенерации, а также, возможно, и другие, пока еще мало изученные механизмы действия, которые могут рассматриваться как «плейотропные». Независимо от обсуждаемых механизмов ренопротекции наиболее важно то, что для глифлозинов она является вполне реальной и доказанной для самых широких категорий больных. В то же время, остается недостаточно ясным, оказывают ли эти препараты защищающий почки эффект у лиц с начальными (доклиническими) вариантами диабетической нефропатии, а также снижают ли они риск развития этой нефропатии у больных с СД 2 типа при исходном отсутствии даже минимальной альбуминурии. Также нет согласия в том, оказывают ли эти препараты органопротекторные эффекты на диабетическую ретинопатию и ДПН.

В подгруппе А, в отличие от подгруппы Б, за 6 месяцев лечения было достигнуто статистически значимое увеличение уровней СКФ. В обеих группах в процессе наблюдения отмечено достоверное в сравнении с исходными уровнями снижение альбумин-креатининового соотношения мочи, однако степень выраженности этого эффекта оказалась отчетливо выше в подгруппе А в сравнении с подгруппой Б. При трактовке этих различий между подгруппами следует принять во внимание тот факт, что в обеих подгруппах в ходе лечения было достигнуто отчетливое снижение таких важнейших для уменьшения темпа прогрессии диабетической нефропатии параметров, как гликемия (в одинаковой степени), и АД (более значительное в подгруппе А). Кроме того, протокол исследования предусматривал применение у всех больных оптимальной стандартной органопротекторной терапии, которая в том числе включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, обладающие подтвержденными благоприятными эффектами при диабетической нефропатии. Исходя из этого, наличие позитивной динамики СКФ и более выраженного снижения альбуминурии в подгруппе А может быть объяснено именно воздействием дапаглифлозина, входившего в состав лечебной программы у этих больных, причем показано, что в развитии этого воздействия играют роль, в числе прочих, и факторы, не зависящие от сахароснижающего и гипотензивного эффекта препарата.

Весьма привлекательной выглядит и показанная в данной работе способность лечения, включающего дапаглифлозин, оказывать благоприятное воздействие на сердечно-сосудистое ремоделирование. Хотя регрессия гипертрофии левого желудочка и гиперплазии комплекса интима-медиа общей сонной артерии на фоне лечения была достигнута в обеих подгруппах, все же более выраженными эти положительные структурные сердечно-сосудистые изменения были в подгруппе А в сравнении с подгруппой Б. Вероятно, что эти позитивные сдвиги могут отражать некоторые из биологических изменений, лежащих в основе благоприятных эффектов глифлозинов на сердечно-сосудистый прогноз. Среди механизмов влияния препаратов этой группы на структурно-функциональные

сердечно-сосудистые показатели можно назвать постулируемые для них антифибротическое и противовоспалительное действие, улучшение функции саркоплазматического ретикулула миокардиоцитов с защитой миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения, ингибирование натрий-водородного ионного обменника (exchanger) в мембране миокардиоцитов, улучшение метаболизма энергии в миокарде и другие.

Вопрос о возможности глифлозинов оказывать наряду с ренопротекторными и вазо-, кардиопротекторными эффектами также и позитивное влияние на проявления диабетической ретинопатии и ДПН, пока остается открытым. Хотя в крупнейших рандомизированных исследованиях с этими препаратами явных благотворных эффектов на диабетические офтальмологические и неврологические поражения установлено не было, тем не менее в некоторых небольших сообщениях предположения о возможности их косвенного позитивного действия на эти осложнения все же высказываются. В данной работе не удалось выявить различий между подгруппами А и Б в динамике изменений, характеризующих течение диабетической ретинопатии и ДПН, что позволило говорить об отсутствии отчетливого воздействия включения дапаглифлозина в структуру лечебной тактики на течение иных (кроме нефропатии) диабетических микрососудистых осложнений. По-видимому, для более корректного ответа на вопрос о возможностях этого класса препаратов при всем спектре диабетических микроангиопатий можно будет ответить после проведения более масштабных и специально спланированных исследований с первичными офтальмологическими и нефрологическими конечными точками.

Важным явилось изучение зависимости имевшихся достоверных ренопротекторных эффектов дапаглифлозина от исходных особенностей диабетической нефропатии. Было показано, что достаточно явные благоприятные изменения (с уменьшением значений даже нормаальбуминурии и повышением СКФ) присутствовали на фоне применения лечения, включавшего дапаглифлозин, и у тех лиц с СД 2 типа, которые еще не имели клинико-лабораторных проявления диабетической нефропатии. Этот результат является весьма существенным,

поскольку ранее ренопротекторные эффекты глифлозинов констатировались для лиц лишь с наличием клинических проявлений нефропатии. Вероятным объяснением показанного в работе превентивного воздействия дапаглифлозина в отношении развития диабетической нефропатии, а также их положительного влияния на самые ранние этапы ее становления могут быть недавно продемонстрированные их благоприятные эффекты на интрагломерулярную гемодинамику, с уменьшением интрагломерулярного давления и снижением гломерулярной гиперфльтрации (которая предшествует формированию нефропатии, присутствует на ее начальных этапах и рассматривается как важный самостоятельный повреждающий фактор). Существенную роль также могут играть восстановление на фоне глифлозинов нарушенных при диабете механизмов тубуло-гломерулярной обратной связи, и гипотетические позитивные эффекты этих препаратов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (нуждающиеся в подтверждении).

Также заслуживает комментария отмеченная в данной работе связь между степенью выраженности ренопротекторного эффекта дапаглифлозина, с одной стороны, и исходной выраженностью диабетической нефропатии (стадией ХБП), а также исходными уровнями альбумин-креатининового соотношения мочи и цистатина С, с другой стороны. Было отмечено, что достигнутые за время лечения ренопротекторные эффекты (включая как уменьшение АСР мочи, так и повышение СКФ) были наиболее выраженными у больных с ХБП 3 стадии, при исходных значениях АСР > 300 мг/г, и при начальных уровнях цистатина С > 1,4 мкг/мл. Таким образом, чем более выраженными были клинико-лабораторные проявления диабетической нефропатии, тем более значительными оказывались ренопротекторные эффекты дапаглифлозина. Эти данные можно также связать с позитивным воздействием глифлозинов на интрагломерулярную гемодинамику, о чем говорилось выше. Ранее было показано, что с нарастанием выраженности гломерулярных поражений разного рода (включая диабетические) развивается и прогрессирует гломерулярная гипертензия, которая играет негативную роль в дальнейших процессах фибротической трансформации клубочков и

прогрессировании азотемии. Глифлозины при СД 2 типа могут способствовать снижению интрагломерулярного давления путем усиления секреции аденозина и простагландина, вызывающих вазодилатацию эфферентных гломерулярных артериол. Возможно, что чем более выражена степень нефропатии, тем более выражен и этот позитивный эффект, однако подтверждение этой связи требует дополнительных исследований. Независимо от механизма, в работе показана зависимость высоты ренопротекторного эффекта дапаглифлозина от стадии ХБП при диабетической нефропатии, что имеет высокую клиническую значимость и мотивирует целесообразность назначения глифлозинов не только на самых ранних этапах развития нефропатии, но также и на более поздних, далеко зашедших, ее этапах. Перспективным, таким образом, выглядит применение препаратов этой группы на всем континууме развития этого диабетического микрососудистого осложнения – от этапа факторов риска – до выраженного снижения функции почек, а возможно, и пред-диализного этапа.

Важной частью настоящей работы явилось второе из запланированных суб-исследований, которое проводилось у 98 больных с СД 2 типа и предполагало оценку эффективности различных вариантов тактики лечения ДПН. ДПН является наиболее частым среди хронических осложнений СД 2 типа, она существенно ухудшает качество жизни больных, неблагоприятно влияет на прогноз, она также рассматривается как наиболее весомый по затратам на лечение компонент клинической картины диабета. Многие вопросы лечебной тактики при ДПН являются предметом дискуссий и требуют проведения дальнейших исследований. Актуально дальнейшее изучение применения дифференцированных лечебных подходов при ДПН – от ее ранних этапов со скудной или отсутствующей симптоматикой до манифестных, включая варианты с нейропатической болью и симптоматикой компрессии периферических нервов [32; 40]. Существенным является изучение возможностей УЗИ периферических нервов в установлении особенностей их поражений у лиц с ДПН, а также в применении периневрального введения лекарственных препаратов у лиц симптоматикой компрессии нервов [83; 161; 198].

В анализируемом суб-исследовании, посвященном лечению ДПН, рандомизация не использовалась, и выбор применяемых подходов зависел от особенностей нейропатии. В это суб-исследование входили как больные с наличием клинических проявлений ДПН, так и бессимптомные лица (при этом у всех имелись изменения при выполнении УЗИ МБН). Все больные получали адекватную и соответствующую действующим отечественным и международным рекомендациям сахароснижающую терапию, а также полноценное вазо- и кардиопротекторное лечение, им также настойчиво рекомендовали соблюдение стандартных для диабета и его осложнений изменений образа жизни [24; 150]. Наряду с этим, лицам с клиническими проявлениями ДПН, а также бессимптомным в этом отношении больным с СД 2 типа, у которых выявлялись изменения при УЗИ МБН, проводили мероприятия, направленные на лечение и профилактику ДПН.

Использованные в данной работе общие лечебные подходы соответствовали тем, которые представлены в авторитетных работах, включая действующие отечественные и международные рекомендации. У лиц с ДПН при СД 2 типа среди лечебных мероприятий важное место традиционно отводят соблюдению стандартных для диабета немедикаментозных рекомендаций (диета, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки, отказ от курения) и настойчивому контролю гликемии. При этом отметим определенную противоречивость в трактовке роли контроля гипергликемии в достижении замедления прогрессирования проявлений ДПН. Если важность неудовлетворительного контроля гипергликемии в формировании ДПН и нарастании ее симптоматики сомнению не подвергается, о чем говорилось выше в настоящем разделе, то результативность тщательного контроля гликемии с поддержанием ее величин на целевых уровнях для уменьшения проявлений ДПН остается спорной. Так, большинство исследователей сходятся во мнении, что гликемический контроль практически не влияет на частоту развития и прогрессирования ДПН у больных с СД 2 типа. Представляет интерес тот факт, что различные стратегии снижения уровня глюкозы в крови могут иметь не сходные эффекты на развитие ДПН. У лиц с СД 2 типа, получавших в качестве сахароснижающей терапии метформин или

тиазолидиндионы, отмечено снижение частоты развития ДПН через 4 года терапии по сравнению с теми, кто получал производные сульфонилмочевины. Новые классы сахароснижающих препаратов (включая глифлозины и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1), обладающие доказанными благоприятными эффектами на сердечно-сосудистый и почечный прогноз при СД 2 типа, убедительного влияния на клинические проявления и течение ДПН пока не продемонстрировали как по данным литературы, так и в настоящем исследовании. В то же время, учитывая важнейшую роль адекватного и длительного контроля гликемии для уменьшения темпа прогрессирования других микрососудистых и макрососудистых осложнений диабета, достижение и сохранение целевых значений гликемии для всех категорий больных с СД 2 типа остается приоритетной задачей.

Заметную роль в лечении больных с ДПН могут играть ортопедические мероприятия (ортезирование), психотерапевтические подходы, физиотерапия, лечебная физкультура, массаж, акупунктура. Из медикаментозных подходов признание получили так называемая «патогенетически-ориентированная фармакотерапия» («pathogenetically oriented pharmacotherapy», включающая  $\alpha$ -липоевую кислоту и бенфотиамин), габапентиноиды (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (дулоксетин, amitриптилин, венлафаксин), ингибитор холинэстеразы ипидакрин (в работах отечественных специалистов), опиоиды (трамадол, агонисты  $\mu$ -опиоидов – оксикодон и тапентанол), топические анальгетики (капсаицин), а также их комбинации. Многие из перечисленных лечебных подходов были использованы в комплексном лечении лиц с ДПН в настоящей работе, продемонстрировав в целом удовлетворительную переносимость и приемлемую эффективность у этой столь сложной для курации категории больных. Считаем целесообразным прокомментировать некоторые из этих лечебных мер.

$\alpha$ -липоевая кислота, обозначаемая также как тиоктовая кислота, является коферментом декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот и характеризуется как эндогенный антиоксидант сочетанного (как прямого, так и непрямого) действия.

Применение этого препарата благоприятно для целого ряда биологических и тканевых процессов, в том числе, и в особенности для таких, которые вовлечены в процесс развития и прогрессирования ДПН, что делает его одним из весьма широко применяемых у лиц с диабетом.  $\alpha$ -липоевая кислота входит в число лекарственных средств, которые, в соответствии с действующими отечественными и международными рекомендациями, следует использовать в качестве одного из базовых препаратов в лечении больных с ДПН. При назначении  $\alpha$ -липоевой кислоты происходит умеренное снижение уровней гликемии, инсулинорезистентности и накопления конечных продуктов гликирования белков (в том числе в структурах периферической нервной системы), повышаются концентрации гликогена в печени, усиливается эндоневральный кровоток. Препарат оказывает положительное воздействие на полиоловый путь метаболизма, уменьшает периневральный отек, улучшает поврежденную структуру мембран различных видов клеток (в т.ч. нейронов), улучшает энергетический обмен и проведение нервных импульсов. Столь многообразные позитивные эффекты определяют место  $\alpha$ -липоевой кислоты в качестве компонента международно признанной «патогенетически-ориентированной фармакотерапии», предписываемой для лиц с ДПН. В данном исследовании все входившие в него больные получали этот препарат.

Вторым компонентом этого стандартного лечебного комплекса является бенфотиамин, представляющий собой жирорастворимый аналог витамина В1. Этот препарат также оказывает многообразные положительные эффекты на метаболизм и энергетику различных тканей, в т.ч. нервной. У лиц с СД 2 типа, включая больных с ДПН, бенфотиамин, как и  $\alpha$ -липоевая кислота, обладает рядом достаточно серьезных рандомизированных контролируемых исследований, которые подтверждают его ценные клинические свойства, что позволяет включать его в различные регламентирующие документы (рекомендации, стандарты лечения) и относить к «патогенетически-ориентированной фармакотерапии». Бенфотиамин положительно воздействует на гликемию, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования, благоприятно влияет на пути гексозамина и

диацилглицерин-протеинкиназы С (участвующие в развитии ДПН), улучшает нервно-рефлекторную регуляцию и проведение нервного возбуждения. Применение бенфотиамина в сочетании с  $\alpha$ -липоевой кислотой использовалось в настоящем исследовании у всех 98 больных с разными вариантами ДПН и характеризовалось удовлетворительной переносимостью. Представляется существенным отметить, что в подгруппе 1, включавшей 35 больных с СД 2 типа без клинических проявлений ДПН, этот комплекс лечебных мероприятий оказывал позитивное воздействие на ультразвуковые характеристики МБН (включая значения ППС и особенности его эхогенности). В остальных изучавшихся подгруппах лиц с СД 2 типа «патогенетически-ориентированная фармакотерапия» использовалась не изолированно, но в комбинации с другими лечебными мерами, что затрудняет выделение благоприятных эффектов именно этого подхода, однако несомненно, что он вносил определенный существенный вклад в достижение суммарного позитивного результата. Полученные данные позволяют говорить о желательности применения этого лечебного подхода у лиц с СД 2 типа не только для лечения, но также и для профилактики развития и замедления прогрессирования ДПН.

Среди лекарственных препаратов, применение которых при ДПН в отечественной клинической практике достаточно распространено, можно назвать ингибитор холинэстеразы – ипидакрин. Обладая рядом положительных действий на периферическую и центральную нервную систему, он широко используется в лечении различных неврологических поражений, в т.ч. у лиц с СД 2 типа. Препарат улучшает проведение возбуждения в нервных волокнах, восстанавливает нарушения нервно-мышечной передачи, оказывает умеренное седативное действие и способствует улучшению памяти. В настоящем исследовании ипидакрин применялся у 53,1 % больных, имевших клинические проявления ДПН, включая как лиц с отсутствием, так и с наличием признаков компрессии МБН (подгруппы 2 и 3). Переносимость лечения была удовлетворительной, в единичных случаях развившиеся умеренные по выраженности побочные эффекты (тошнота, диарея) имели транзиторный характер и не требовали отмены препарата. Поскольку

ипидакрин во всех случаях использовался в комплексном лечении, выделить отмечавшиеся благоприятные эффекты по уменьшению интенсивности боли и снижению ППС МБН как присущие именно ему, затруднительно, однако с учетом удовлетворительной переносимости и известных благоприятных нейропротекторных свойств можно говорить о целесообразности включения его в состав сочетанных лечебных программ при ДПН.

Более чем в половине случаев в настоящем исследовании у лиц с ДПН в состав лечебного режима включали такие улучшающие кровоснабжение нервов препараты, как пентоксифиллин и никотиновую кислоту. Во всех этих наблюдениях симптоматика ДПН присутствовала, переносимость препаратов оказалась достаточно удовлетворительной, в нескольких случаях развития побочных эффектов пришлось уменьшить их назначенные дозы, однако необходимости в отмене препаратов не возникало. Эти средства воздействуют на аденозиновые рецепторы и фосфодиэстеразу, а также на накопление циклического аденозинмонофосфата в тканях, что обеспечивает им возможность оказывать вазодилатирующие и ангиопротекторные эффекты, улучшать микроциркуляцию, снижать агрегацию тромбоцитов и вязкость крови. В отечественной лечебной практике эти препараты достаточно часто используются с целью вазо- и нейропротекции в комплексном лечении лиц с разными этапами развития ДПН, как это сделано и в настоящей работе. Здесь следует обратить внимание на необходимость строгого отбора больных для назначения такого лечения – с исключением лиц, имеющих любые варианты коронарной нестабильности, тяжелые стенозирующие поражения коронарных артерий, а также жизнеопасные желудочковые нарушения ритма сердца; все эти предосторожности в данном исследовании были использованы.

Кратко остановимся на обсуждении возможностей использования при болевых формах ДПН препаратов из класса нестероидных противовоспалительных. Учитывая достаточно высокую распространенность побочных эффектов, их применение сейчас существенно уменьшилось и рассматривается обычно в качестве лишь вынужденной меры, при недостаточной

эффективности других лечебных подходов, с обязательной постоянной оценкой клинической ситуации и баланса польза / риск. Если решение о назначении этих средств принимается, рекомендуют использовать наименьшие эффективные дозы, в течение наименьшего возможного периода времени. В данной работе препараты этого класса применялись лишь в 15,3 % случаев, с соблюдением всех стандартных мер предосторожности. И тем не менее, почти в половине этих наблюдений имело место развитие побочных эффектов (лишь желудочно-кишечных, не потребовавших госпитализации в стационар). Можно ожидать, что с дальнейшим совершенствованием лечебных подходов при ДПН, применение нестероидных противовоспалительных средств, и так уже нечастое у этих лиц, будет еще более сокращаться.

Особого внимания, с точки зрения автора, заслуживает комментарий продемонстрированных возможностей применения при ДПН перинеурального введения лекарственных препаратов под контролем УЗИ. Этот метод не обладает данными, которые подтверждали его применимость по результатам крупных рандомизированных исследований, он не рассматривается в современных рекомендациях по лечению профильной категории больных, однако обладает рядом характеристик, делающих его одним из довольно ценных дополнительных подходов у части лиц с ДПН. Перинеуральное введение лекарственных препаратов под контролем УЗИ использовалось в сочетании с другими методами лечения у 27,6 % больных, все эти пациенты имели клинические проявления ДПН, включая симптоматику компрессии МБН. Методика выполнения манипуляции соответствовала рекомендациям авторитетных специалистов, аппаратное обеспечение ультразвукового контроля было адекватным, после процедуры обеспечивался необходимое клинико-инструментальное наблюдение. Различные варианты перинеурального введения лекарственных препаратов при поражениях периферических нервов с симптоматикой рефрактерной боли и компрессионными синдромами достаточно широко применяются в неврологической практике. Менее распространен этот подход у лиц с ДПН, поскольку эффекты применения глюкокортикоидов с противовоспалительной и декомпрессионной целью

рассматриваются через призму возможного ухудшения контроля гликемии и АД, а также повышения риска локальной инфекции. Кроме того, сдерживают распространение этого метода лечения отсутствие стандартизации методики, необходимость использования соответствующей аппаратуры и участия подготовленного врачебного персонала. В данной работе периневральное введение лекарственных препаратов под контролем УЗИ 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. Так, у лиц с симптоматикой ДПН с компрессией МБН, резистентной к использованию многокомпонентной и современной лечебной программы, применение этого метода позволило добиться клинического эффекта, с уменьшением парестезий, онемения, болевого синдрома, а также слабости разгибателей стопы; причем 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; этот эффект также был достаточно стойким. Определенный недостаток метода состоит в том, что в большинстве случаев в течение первых 1-2 суток после манипуляции наблюдалось умеренное транзиторное усиление локальных проявлений компрессии МБН с небольшим увеличением выраженности онемения, парестезий и боли, что может быть обусловлено временным локальным давлением на нерв, создаваемым дополнительным объемом введенных лекарственных препаратов. В последующем выраженность клинических проявлений компрессии МБН существенно уменьшалась. О возможности подобного кратковременного усиления симптоматики ДПН непосредственно после процедуры больных заранее предупреждали, что позволяло повысить их приверженность к лечению и доверие к врачу. С учетом представленных данных, можно говорить о том, что периневральное введение лекарственных препаратов под контролем УЗИ у лиц с симптомной ДПН, рефрактерной к применению других общепринятых лечебных

подходов, в особенности при наличии компрессионных проявлений, может рассматриваться как дополнительный лечебный подход, корректное применение которого позволяет получить устойчивый и значимый клинический эффект.

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; эти критерии могут быть использованы для улучшения подходов к выбору оптимальной лечебной тактики у данной категории больных. Принимая во внимание отсутствие связи между эффективностью лечения, с одной стороны, и демографическими особенностями больных, давностью диабета и наличием его макрососудистых осложнений, с другой стороны, эти критерии могут быть применены у достаточно широкого контингента больных с СД 2 типа разного пола и возраста, при различной его продолжительности и независимо от наличия у больных макрососудистых диабетических осложнений. Выбор корректной лечебной тактики во всех случаях требует обязательного индивидуализированного учета стандартных показаний и противопоказаний к тому или иному избираемому лечебному подходу.

## 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 чувствительностей 26,2-37,7%, клинических проявлений компрессии МБН – в 42,9 % случаев. Выраженность боли в 23,0 % была  $\geq 5$  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  $\text{HbA1C} \geq 8,0$  %, мочевой кислоты  $>380$  мкмоль/л; для диабетической нефропатии также – значения СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $\text{ACR} \geq 550$  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/м<sup>2</sup>, величина ППС МБН  $>12$  мм<sup>2</sup>, 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 добавление к этим подходам периневрального 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 чувствительностей, проведение офтальмоскопии, эхокардиографии, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, пробу с реактивной гиперемией, а также, при возможности, электронейромиографию и оценку уровней VEGF, вч-СРБ, IL-6, и TNF- $\alpha$ .

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 м<sup>2</sup>; мочевого 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/м<sup>2</sup>, значения HbA1C  $\geq 8,0\%$ , мочевого кислоты > 380 мкмоль/л,

величина ППС МБН  $> 12 \text{ мм}^2$ , повышенные уровни провоспалительных биомаркеров (вч-СРБ  $> 6,5 \text{ МЕ/л}$  и / или IL-6  $> 8,5 \text{ пг/мл}$  и / или TNF- $\alpha$   $> 8,0 \text{ пг/мл}$ ), 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 СКФ 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» ( $\alpha$ -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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
Вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ДПН	– диабетическая полинейропатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛЖ	– левый желудочек
МБН	– малоберцовый нерв
ПА	– плечевая артерия
ППС	– площадь поперечного сечения
РГ	– реактивная гиперемия
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭНМГ	– электронейромиография
BENDIP	– BENfotiamine in DIabetic Polineuropathy – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности бенфотиамина при диабетической полинейропатии
DN4	– Douleur Neuropathique 4 questions
НОМА-В	– индекс глюкозотоксичности
НОМА-IR	– индекс инсулинорезистентности
IL-6	– интерлейкин-6
LANSS	– Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs – Шкала оценки невропатических симптомов и признаков

NIS-LL – Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs – шкала оценки степени невропатических нарушений

NPQ – Neurophysiology of Pain Questionnaire – опросник нейрофизиологии боли

NSS – Neurological Symptom Score – шкала неврологических симптомов

RAGE – Receptor for Advanced Glycation Endproducts – рецептор для конечных продуктов гликирования

SUSTAIN-6 – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes – исследование по оценке сердечно-сосудистых и других долгосрочных последствий применения семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor)

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study – проспективное многоцентровое рандомизированное исследование сахарного диабета

VEGF – Vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

$\phi$  – угловое преобразование Фишера

$\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агранович, Н. В. Роль цистатина-с в ранней диагностике процессов почечной дисфункции у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями [Текст] / Н. В. Агранович, Л. В. Алботова, А. П. Лихачева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 9. – С. 133–138.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – Москва, 2023. – 231 с.
3. Аметов, А. С. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении [Текст] / А. С. Аметов, Е. А. Тертычная // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 25–33.
4. Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств [Текст] / А. А. Мосикян, В. Чжао, Т. Л. Галанкин, А. С. Колбин // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 77–82.
5. Анти-VEGF в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии (обзор) [Текст] / Е. С. Чехонин, Р. Р. Файзрахманов, М. М. Шишкин, М. Р. Каланов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 3, С. 304–309.
6. Антонова, К. В. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа - церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты [Текст] / К. В. Антонова, О. В. Лагода, М. М. Танашян // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 288–298.

7. Антонова, К. В. Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс [Текст] / Эффективная фармакотерапия // К. В. Антонова, М. М. Танащян. – 2022. – Т. 18, № 30, – С. 28–37.
8. Анциферов, М. Б. Влияние дапаглифлозина на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рутинной клинической практике [Текст] / М. Б. Анциферов, Н. А. Демидов, Н. А. Табакаев // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, №4, – С. 328–333.
9. Артериальная гипертония и сахарный диабет 2 типа (обзор литературы) [Текст] / А. Э. Багрий, О. А. Приколота, И. А. Аршавская, К. Э. Могилевская // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 131–140.
10. Ассоциация полиморфизмов генов SLC30A8 и MC4R с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа [Текст] / Е. С. Мельникова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар [Текст] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 215–225.
11. Ахмадуллина, Г. И. Коморбидная патология у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обсуждаем проблему и пути ее решения [Текст] / Г. И. Ахмадуллина, И. А. Курникова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 116, № 2. – С. 77–84.
12. Ахмеджанова, Л. Т. Болевая диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и лечению [Текст] / Л. Т. Ахмеджанова, Е. В. Мандра // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16 № 23. – С. 86–92.
13. Баврина, А. П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных [Текст] / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 64–73.
14. Багрий, А. Э. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при диабетической нефропатии [Текст] / А. Э. Багрий, М. В. Хоменко, Е. С. Михайличенко // Врач. – 2021. – Т. 32, № 10. – С. 16–24.
15. Багрий, А. Э. Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор

литературы) [Текст] / А. Э. Багрий, М. В. Хоменко, О. И. Шверова // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 1. – С. 15–20.

16. Балахонова, Е.А. Скелетно-мышечные нарушения при сахарном диабете [Текст] / Е.А. Балахонова // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, №3. – С. 275–283.

17. Бирюкова, Е. В. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Е. В. Бирюкова, И. А. Морозова, Л. А. Капустина // Поликлиника. – 2020. – № 5. – С. 14–19.

18. Бобыкин, Е. В. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований [Текст] / Е. В. Бобыкин, О. В. Морозова, Н. С. Береснева // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 137–148.

19. Бондарь, И. А. Сахарный диабет 2 типа: взаимосвязь исходных клиничко-лабораторных и эхокардиографических показателей с отдалёнными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [Текст] / И. А. Бондарь, А. А. Демин, Д. В. Гражданкина // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 136–144.

20. Взаимосвязь состояния здоровья, информированности и мотивации населения с различными факторами риска сахарного диабета [Текст] / М. Г. Русаленко, Т. М. Шаршакова, Д. В. Ковалевский [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2022. – Т. 111, № 2. – С. 77–85.

21. Викулова, О. К. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации [Текст] / О. К. Викулова, Г. Р. Галстян, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 61–71.

22. 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.

23. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы [Текст] / С. Э. Аветисов, Н. А. Черненкова, З. В. Сурнина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 5. – С. 155–162.
24. Волкова, Е. А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / Е. А. Волкова, О. Ф. Малыгина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 74–80.
25. Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению [Текст] / А. В. Мартюшев-Поклад, Д. С. Янкевич, М. В. Петрова, Н. Г. Савицкая // Вопросы питания. – 2022. Т. 91, № 3. – С. 21–31.
26. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа – церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты [Текст] / К. В. Антонова, О. В. Лагода, М. М. Танащян // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 288–298.
27. Демидова, Т. Ю. Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа [Текст] / Т. Ю. Демидова, В. М. Плахотня // Медицинский Совет. – 2022. – № 10. – С. 46–56.
28. Демидова, Т. Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии [Текст] / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, №5. – С. 467–474.
29. Демидова, Т. Ю. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции [Текст] / Т. Ю. Демидова, Ю. С. Кишкович // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 3. – С. 60–67.
30. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска [Текст] / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 77, № 1. – С. 3–11.

31. 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.

32. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов [Текст] / Г. Р. Галстян, Е. Г. Старостина, Н. Н. Яхно [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 305–327.

33. Елиашевич, С. О. Ремиссия сахарного диабета 2 типа: возможности различных стилей питания [Текст] / С. О. Елиашевич, А. П. Мишарова, О. М. Драпкина // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 168–173.

34. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных [Текст] / Э. Ю. Малецкий, М. М. Короткевич, А. В. Бутова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С. 78–86.

35. Классификация нейроостеоартропатии Шарко: эволюция взглядов и нерешенные проблемы [Текст] / В.Б. Береговский, С.А. Оснач, В.Н. Оболенский [и др.] // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 384–394.

36. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения. 2019 г. Что нового? [Текст] / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова, А. Ю. Майорова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 329–339.

37. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек [Текст] / перевод на русский язык: А. Ю. Земченков, К. А. Вишневский, А. Ш. Румянцев; под редакцией Е.В. Захаровой // Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 141–221.

38. Клинические рекомендации. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический [Текст] / Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», возрастная группа: взрослые. – Москва. – 2023. – 72 с.

39. Комилов, С. О. Сравнительная оценка осложнений сахарного диабета – нейропатии и ангиопатии [Текст] / С. О. Комилов, С. Н. Ушаков // Биология и интегративная медицина. – 2023. – Т. 60, № 1. – С. 72–80.
40. Лунева, И. Е. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии [Текст] / И. Е. Лунева, Д. А. Гришина, Н. А. Супонева // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 10. – С. 28–36.
41. Методологические аспекты оценки социально-экономической эффективности диагностики и лечения раннего сахарного диабета [Текст] / С. Е. Земскова, О. В. Руина, Е. С. Малышева [и др.] // Кронос. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 6–11.
42. Метформин – активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия [Текст] / А. М. Мкртумян, Т. Н. Маркова, М. А. Овчинникова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 585-595.
43. Мехдиев, С. Х. Взаимосвязь хронической болезни почек с гликемическим статусом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и лабораторными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С. Х. Мехдиев, И. И. Мустафаев, М. Н. Мамедов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 48–56.
44. Мкртумян, А. М. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [Текст] / А. М. Мкртумян, Т. Н. Маркова, Н. К. Мищенко // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 291–299.
45. Морозов, А. В. Диагностика и лечение диабетической кардиомиопатии [Текст] / А. В. Морозов, Е. М. Скворцова, А. А. Муталипова // Терапевт. – 2019. – № 6. – С. 11–17.
46. Москалец, О. В. Иммуноферментный анализ в практике клинициста [Текст] / О. В. Москалец // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 6. – С. 19–23.
47. Мошхоева, Л. С. Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной нейропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме [Текст]

/ Л. С. Мошхоева, А. Н. Баринов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 71–77.

48. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией [Текст] / Т. А. Зеленина, В. В. Салухов, А. Б. Земляной [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 1, С. 32–44.

49. Наумова, Е. С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей [Текст] / Е. С. Наумова, С. С. Никитин, Д. С. Дружинин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, №1. – С. 55-61.

50. Национальный Совет Экспертов: место ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / М. В. Шестакова, Г. Р. Вагапова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6, – С. 619–625.

51. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова, Н. А. Петунина [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 334–341.

52. Нерациональное питание и его связь с параметрами метаболического синдрома [Текст] / А. М.-Т. Мухамедов, А. И. Сабирова, Г. С. Исмарова [и др.] // The Scientific Heritage. – 2021. – № 72. – С. 23–31.

53. Новые возможности использования цистатина С как предиктора ранней диагностики диабетической нефропатии [Текст] / Н. В. Боровик, М. И. Ярмолинская, О. Б. Главнова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 3. – С. 15–24.

54. 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.

55. Перспективы применения трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа с целью снижения веса и улучшения чувствительности к инсулину [Текст] / Е. В. Покровская, И. А. СклЯник,

Е. А. Шестакова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 541–547.

56. Петри, А. Наглядная медицинская статистика [Текст] / А. Петри, К. Сабин. – Москва : Гэотар-Медиа, 2021. – 224 с.

57. Питание и диабет: патофизиология и лечение / Э. Ч. Опара, С. Дагого-Джек, Ч. Бай [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 536 с.

58. Потеряева, О. Н. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа [Текст] / О. Н. Потеряева, И. Ф. Усынин // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 69–77.

59. Путь от диабетической кардиомиопатии к сердечной недостаточности: роль различных видов гибели кардиомиоцитов и возможности коррекции [Текст] / Ю. В. Лискова, А. Д. Старченко, О. А. Кисляк [и др.] // Лечебное дело. – 2023. – № 1. – С. 155–163.

60. Радченко, Е. М. Гликированный гемоглобин: механизмы образования и клиническое значение (обзор литературы и собственные исследования) [Текст] / Е. М. Радченко, О. Я. Королюк // Международный эндокринологический журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 69–75.

61. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION [Текст] / Е. А. Шестакова, Е. Ю. Лунина, Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 4–11.

62. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена [Текст] / Ю. В. Нелаева, О. Д. Рымар, И. М. Петров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, №3. – С. 224–235.

63. Роль инсулинорезистентности и системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 60–7.

64. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии [Текст] / А. О. Гаврилова, А. С. Северина, М. Ш. Шамхалова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2021. Т. 24, № 5. – С. 461–469.
65. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики [Текст] / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 10. – С. 833–838.
66. Сахарный диабет: руководство для врачей [Текст] / Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрий, А. А. Оприщенко [и др.]; под ред. Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрия, А. А. Оприщенко. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – 640 с.
67. Скибицкий, В. В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертонии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование [Текст] / В. В. Скибицкий, В. Ю. Васильев, А. В. Фендрикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 46–58.
68. Султаналиева, Р. Б. Опыт лечения сахарного диабета 2 типа современными сахароснижающими препаратами [Текст] / Р. Б. Султаналиева, Н. Абылова // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, № 4. – С. 289–296.
69. Тактика и стратегия лечения диабетической невропатии [Текст] / И. В. Литвиненко, С. Н. Янишевский, С. Ю. Голохвастов [и др.] // Нервные болезни. – 2020. – № 1. – С. 21–28.
70. Тарасова, И. В. Эпидемия ожирения в России и мире: обзор текущей ситуации и перспективы регулирования [Текст] / И. В. Тарасова // Государственное управление. Электронный вестник. – 2024. – № 102. – С. 222–233.
71. Трухан, Д. И. Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией [Текст] / Д. И. Трухан, И. В. Друк // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 269–275.
72. Ультразвуковые особенности малоберцового нерва при сахарном диабете 2 типа [Текст] / А. В. Стефаненко, А. Э. Багрий, А. О. Орехова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2024. – Т. 47, № 2. – С. 143–157.

73. Храмин, В. Н. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии [Текст] / В. Н. Храмин, А. Н. Завьялов, И. Ю. Демидова // Медицинский совет. – 2020. – №7. – С. 56–65.

74. Чердак, М. А. Диабетическая невропатия у лиц старшего возраста [Текст] / М. А. Чердак, Э. А. Мхитарян // Медицинский совет. – 2020. – № 11. – С. 53–62.

75. Шамхалова, М. Ш. Ранняя интенсификация терапии сахарного диабета 2 типа и достижение целевого уровня гликогемоглобина HbA1c – необходимые факторы для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений [Текст] / М. Ш. Шамхалова, О. Ю. Сухарева // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 343–351.

76. Шуст, Ю. А. Комплексное ультразвуковое исследование сосудов и периферических нервов у пациентов с синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. А. Шуст, Е. В. Лебедева, С. И. Жестовская // Медицинская визуализация. – 2016. – № 2. – С. 108–112.

77. Экспертная оценка клинических случаев диабетического кетоацидоза [Текст] / Л. И. Данилова, А. А. Романовский, М. Л. Лущик [и др.] // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 5. – С. 632–640.

78. Электронейромиография: алгоритмы и рекомендации при полинейропатиях / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Д. А. Гришина [и др.]. – Москва : «Горячая линия – Телеком», 2023. – 198 с.

79. Электронейромиография в диагностике ранних стадий диабетической нейропатии – приглашение к дискуссии эндокринологов, неврологов, электрофизиологов [Текст] / Л. А. Руюткина, Е. С. Полторацкая, И. А. Пахомов [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – №10. – С. 156–162.

80. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 [Текст] / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, №3. – С. 204–221.

81. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) [Текст] / М. Ш. Шамхалова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 5. – С. 404–417.

82. Эффективность комбинированной терапии ИДПП-4 с метформином и АГПП-1 при сахарном диабете тип 2 в коррекции кардиометаболических факторов риска. Сравнительный анализ [Текст] / В. В. Смирнов, В. С. Иванов, С. Н. Иванов [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 4. – С. 62–67.

83. 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 [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024.

84. A look inside the nerve – morphology of nerve fascicles in healthy controls and patients with polyneuropathy [Text] / A. Grimm, N. Winter, T. W. Rattay [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2017. – Vol. 128, N 12. – P. 2521–2526.

85. A systematic review of steroid use in peripheral nerve pathologies and treatment [Text] / B. Couch, D. Hayward, G. Baum [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2024. – N15. – P. 1434429.

86. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy [Text] / J. Carmichael, H. Fadavi, F. Ishibashi [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2021. – Vol. 26, N 12. – P. 671257.

87. Alternative kidney filtration markers and the risk of major macrovascular and microvascular events, and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes in the ADVANCE trial [Text] / H. Kim, D. Wang, J. Chalmers [et al.] // J. Diabetes. – 2020. – Vol. 12, N 12. – P. 929–941.

88. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 update [Text] / L. Blonde, G. E. Umpierrez, S. S. Reddy [et al.] // Endocrine Practice. – 2022. – Vol. 28, N 10. – P. 923–1049.

89. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2024 [Text] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 47, Suppl. 1. – S1–S4.
90. Applicability of high-frequency ultrasound to the early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy [Text] / X. Ma, T. Li, L. Du [et al.] // *Biomed Research International*. – 2021. – N 18. – P. 5529063.
91. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications [Text] / E. Papachristoforou, V. Lambadiari, E. Maratou, K. Makrilakis // *Journal of Diabetes Research*. – 2020. – N 12. – P. 7489795
92. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease [Text] / K. J. Biddinger, C. A. Emdin, M. E. Haas [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5, N 3. – P. 1–12
93. Association of sleep quality, its change and sleep duration with the risk of type 2 diabetes mellitus: Findings from the English longitudinal study of ageing [Text] / Y. Song, Z. Chang, C. Song [et al.] // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2023. – Vol. 39, N 6. – P. e3669.
94. Associations of polyneuropathy with risk of all-cause and cardiovascular mortality, cardiovascular disease events stratified by diabetes status [Text] / K. Kim, S. N. Lee, Y. B. Ahn [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2023. – N 14. – P. 1279-1288.
95. C. Y. Jung. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease [Text] / C. Y. Jung, T. H. Yoo // *Diabetes Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46, N 2. – P. 181-197.
96. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart [Text] / J. R. González-Juanatey, J. L. Górriz, A. Ortiz [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2023. – Vol. 55, N 1. – P. 502-513.
97. Carroll, A. S. Current and future applications of ultrasound imaging in peripheral nerve disorders [Text] / A. S. Carroll, N. G. Simon // *World Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 12, N 6. – P. 101-129.

98. Castelli, G. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis [Text] / G. Castelli, K. M. Desai, R. E. Cantone // American Family Physician. – 2020. – Vol. 102, N 12. – P. 732-739.

99. Changes in albuminuria and the risk of major clinical outcomes in diabetes: results from ADVANCE-ON [Text] / M. Jun, T. Ohkuma, S. Zoungas [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, N 1. – P. 163-170.

100. Changes in albuminuria predict cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the LEADER Trial [Text] / F. Persson, S. C. Bain, O. Mosenzone [et al.] // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, N 4. – P. 1020-1026.

101. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes [Text] / American Diabetes Association Professional Practice Committee // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45, N 1. – P. S175-S184.

102. Chronotype, unhealthy lifestyle, and diabetes risk in middle-aged U.S. women: a prospective cohort study [Text] / S. Kianersi, Y. Liu, M. Guasch-Ferre [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2023. – Vol. 176, N 10. – P. 1330-1339.

103. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future [Text] / Z. Yang, T. E. Tan, Y. Shao [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2022. – N 13. – P. 1079217.

104. Clinical study of different prediction models in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / C. Sha-Sha, Z. Teng-Ye, W. Kang-Yao, Z. Hui-Ping // World Journal of Diabetes. – 2024. – Vol. 15, N 1. – P. 43-52.

105. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction [Text] / C. Xue, K. Chen, Z. Gao [et al.] // Cell Communication and Signaling. – 2023. – Vol. 21, N 298. – P. 1–18.

106. Corneal confocal microscopy and other small fiber measures in diabetic polyneuropathy [Text] / S. S. Gylfadottir, M. Itani, A. G. Kristensen [et al.] // Neurology. – 2023. – Vol. 100, N 16. – P. 1680–1690.

107. Cross-sectional area of the tibial nerve in diabetic peripheral neuropathy patients: a systematic review and meta-analysis of ultrasonography studies [Text] / T. Senarai, T. Pratipanawat, L. Yurasakpong [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58, N 12. – P. 1696.

108. Current perspectives in pre- and diabetic peripheral neuropathy diagnosis and management: an expert statement for the gulf region [Text] / S. A. Beshyah, A. Jayyousi, A. S. Al-Mamari [et al.] // *Diabetes Therapy*. – 2024. – Vol. 15. – P. 2455-2474.

109. Current status and principles for the treatment and prevention of diabetic foot ulcers in the cardiovascular patient population: a scientific statement from the american heart association [Text] / K. A. Gallagher, J. L. Mills, D. G. Armstrong [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149, N 4. – P. e232-e253

110. Dashti, H. M. Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet in the treatment of type 2 diabetes [Text] / H. M. Dashti, T. C. Mathew, N. S. Al-Zaid. *Medical Principles and Practice*. – 2021. – Vol. 30, N 3. – P. 223-235.

111. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications [Text] / E. Dal Canto, A. Ceriello, L. Ryden [et al.] // *European Journal Preventive Cardiology*. – 2019. – Vol. 26, Suppl. 2. – P. 25-32.

112. Diabetic peripheral neuropathy based on Schwann cell injury: mechanisms of cell death regulation and therapeutic perspectives [Text] / L. Wu, X. J. Wang, X. Luo [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2024. – N 15. – P. 1427679.

113. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [Text] / D. Selvarajah, D. Kar, K. Khunti [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7, N 12. – P. 938-948.

114. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group [Text] / W. M. Amoaku, F. Ghanchi, C. Bailey [et al.] // *Eye (London)*. – 2020. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 1-51.

115. Diabetic vasculopathy: molecular mechanisms and clinical insights [Text] / G. Jia, H. Bai, B. Mather [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, N 2. – P. 804.

116. Dietary recommendations for persons with type 2 diabetes mellitus [Text] / T. Skurk, A. Bosy-Westphal, A. Grunerbel [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2022. – Vol. 130, N 1. – P. S151-S184.

117. Donato, J. Jr. Programming of metabolism by adipokines during development [Text] / J. Jr. Donato // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2023. – Vol. 19, N 7. – P. 385-397.

118. Dou, L. Endothelial toxicity of high glucose and its by-products in diabetic kidney disease [Text] / L. Dou, N. Jourde-Chiche // *Toxins (Basel)*. – 2019. – Vol. 11, N 10. – P. 578.

119. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2022 [Text] / E. D Parker, J. Lin, T. Mahoney [et al.] // *Diabetes Care*. – 2024. – Vol. 47, N 1. – P. 26-43.

120. Editorial: diagnosis, prevention and treatment in diabetic nephropathy [Text] / M. M. Rando, M. Guthoff, V. Tiwari, F. Biscetti // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. – N 13. – P. 1011665.

121. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis [Text] / T. Toyama, B. L. Neuen, M. Jun [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2019. – Vol. 21, N 5. – P. 1237-1250.

122. Effect of surgical release of entrapped peripheral nerves in sensorimotor diabetic neuropathy on pain and sensory dysfunction-study protocol of a prospective, controlled clinical trial [Text] / S. C. Daeschler, A. Pennekamp, D. J. Tsilingiris [et al.] // *Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, N 2. – P. 348.

123. Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin b12, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy [Text] / T. Didangelos, E. Karlafti, E. Kotzakioulafi [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 11. – P. 32554.

124. Electrophysiological measurements of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review [Text] / D. Shabeeb, M. Najafi, G. Hasanzadeh [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2018. – Vol. 12, N 4. – P. 591-600.

125. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial [Text] / D. Fitchett, S. E. Inzucchi, C. P. Cannon [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, N 11. – P. 1384-1395

126. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers [Text] / K. Mcdermott, M. Fang, A. J. M. Boulton [et al.] // *Diabetes Care*. 2023. – Vol. 46, N 1. – P. 209-221.

127. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment [Text] / L. H. De Boer, M. L. Caramori, J. C. N. Chan, H. J. L. Heerspink [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98, N 4. – P. 839-848.

128. Experimental study on physical exercise in diabetes: pathophysiology and therapeutic effects [Text] / G. Messina, A. Alioto, M. C. Parisi [et al.] // *European Journal of Translation Myology*. – 2023. – Vol. 33, N 4. – P. 11560.

129. Gestational diabetes mellitus as a risk factor for future Type-2 diabetes mellitus: an experience from a tertiary care diabetes hospital, Karachi – Pakistan [Text] / M. Riaz, N. Waris, A. Saadat [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 40, N 5. – P. 851-856.

130. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [Text] / R. Williams, S. Karuranga, B. Malanda [et al.] // *Diabetes Research Clinical Practice*. – 2020. – N 162. – P. 108072.

131. Global Dietary Database. Incident type 2 diabetes attributable to suboptimal diet in 184 countries [Text] / M. O'Hearn, L. Lara-Castor, F. Cudhea [et al.] // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29, N 4. – P. 982-995.

132. Glycemia reduction in type 2 diabetes – microvascular and cardiovascular outcomes [Text] / D. M. Nathan, J. M. Lachin, I. Bebu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387, N 12. – P. 1075–1088.

133. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes–2022 [Text] / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, N 1. – P. S83–S96.
134. Harreiter, J. Diabetes mellitus – definition, klassifikation, diagnose, screening und praventio (Update 2023) [Text] / J. Harreiter, M. Roden // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2023. – Vol. 135, Suppl. 1. – P. 7-17.
135. High glucose induces the loss of retinal pericytes partly via nlrp3-caspase-1-gsdmd-mediated pyroptosis [Text] / J. Gan, M. Huang, G. Lan [et al.] // *Biomedical Research International*. – 2020. – P. 4510628.
136. High resolution ultrasonography of peripheral nerves in diabetic patients to evaluate nerve cross sectional area with clinical profile [Text] / S. Narayan, A. Goel, A. K. Singh [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 94, N 1121. – P. 20200173.
137. High-resolution ultrasound in subclinical diabetic neuropathy: A potential screening tool [Text] / A. Tandon, T. Khullar, S. Maheshwari [Et al.] // *Ultrasound*. – 2021. – Vol. 29, N 3. – P. 150-161.
138. Horton, W. B. Microvascular dysfunction in diabetes mellitus and cardiometabolic disease [Text] / W. B. Horton, E. J. Barrett // *Endocrine Reviews*. – 2021. – V. 42, N 1. – P. 29-55.
139. Identification of blood metabolic biomarkers associated with diabetic distal symmetric sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / K. H. Chang, C. M. Chen, C. N. Lin [et al.] // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2023. – Vol. 28, N 4. – P. 651-663.
140. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018 [Text] / R. L. Thomas, S. Halim, S. Gurudas [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2019. – N 157. – P. 107840.
141. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [Text] / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2022. – N 183. – P. 109–119.

142. Impact of albumin-to-creatinine ratio point-of-care testing on the diagnosis and management of diabetic kidney disease [Text] / B. Schultes, S. Emmerich, A. D. Kistler [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2023. – Vol. 17, N 2. – P. 428-438.

143. Incidence and etiology of postoperative neurological symptoms after peripheral nerve block: a retrospective cohort study [Text] / K. K. Lam, N. Soneji, H. Katzberg [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2020. – Vol. 45, N 7. – P. 495-504.

144. Increased intraplatelet adma level may promote platelet activation in diabetes mellitus [Text] / J. Gawrys, J. Wisniewski, E. Szahidewicz-Krupska [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2020. – P. 6938629.

145. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation [Text] / S. N. Randeria, G. J. A. Thomson, T. A. Nell [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 1-15.

146. IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 IWGDF guidelines [Text] / S. A. Bus, M. Monteiro-Soares, F. Game [et al.] // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2024. – Vol. 40, N 3. – P. e3656.

147. Jia, Z. R. Significance of quantitative sensory testing in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy [Text] / Z. R. Jia, T. T. Wang, H. X. Wang // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2014. – Vol. 31, N 5. – P. 437-440.

148. Knapp, M. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy [Text] / M. Knapp, X. Tu, R. Wu // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2019. – Vol. 40, N 1. – P. 1-8.

149. Kramer, M. Nerve ultrasound as helpful tool in polyneuropathies [Text] / M. Kramer, A. Grimm, N. Winter // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 211-234.

150. Lemieux, I. Reversing type 2 diabetes: the time for lifestyle medicine has come! [Text] / I. Lemieux // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 7. – P. 1974.

151. Li, L. M. HNF1A : from monogenic diabetes to type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus [Text] / L. M. Li, B. G. Jiang, L. L. Sun // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. – N 13. – P. 829565.

152. Low reported adherence to the 2019 American diabetes association nutrition recommendations among patients with type 2 diabetes mellitus, indicating the need for improved nutrition education and diet care [Text] / S. Katsaridis, M. G. Grammatikopoulou, K. Gkiouras [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 11. – P. 3516.

153. Lyssenko, V. Genetics of diabetes-associated microvascular complications [Text] / V. Lyssenko, A. Vaag // *Diabetologia*. – 2023. – Vol. 66, N 9. – P. 1601-1613.

154. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus [Text] / M. Viigimaa, A. Sachinidis, M. Toumpourleka [et al.] // *Curr Vascular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 18, N 2. – P. 110-116.

155. MIRNA146a and diabetes-related complications: a review [Text] / N. P. T. Maratni, M. R. Saraswati, N. N. Ayu Dewi, K. Suastika // *Current Diabetes Reviews*. – 2023. – Vol. 19, N9. – P. e141022209958.

156. Mizukami, H. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology [Text] / H. Mizukami, K. Kudoh // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 6-13.

157. Monotherapy versus combination therapy in the treatment of painful diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Medeiros Dantas, M. de Jesus Oliveira, L. A. O. Silva [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2023. – Vol. 43, N 12. – P. 905-914.

158. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [Text] / P. Saeedi, P. Salpea, S. R. Karuranga [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – N 162. – P. 108086.

159. Mponponsuo, K. A comprehensive review of the pathogenesis, diagnosis, and management of diabetic foot infections [Text] / K. Mponponsuo, R. G. Sibbald, R. Somayaji // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2021. – Vol. 34, N 11. – P. 574-581.

160. Neuroinflammation involved in diabetes-related pain and itch [Text] / X. X. Fang, H. Wang, H. L. Song, J. Wang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022 Vol. 20, N 13. – P. 921612.
161. Nwawka, O. K. Ultrasound-Guided peripheral nerve injection techniques [Text] / O. K. Nwawka, T. T. Miller // *American Journal of Roentgenology*. – 2016. – Vol. 207, N 3. – P. 507-516
162. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness [Text] / S. Carbone, M. G. Del Buono, C. Ozemek, C. J. Lavie // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 62, N 4. – P. 327-333.
163. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review [Text] / S. K. Johannesen, J. N. Viken, A. S. Vergmann, J. Grauslund // *Acta Ophthalmologica*. – 2019. – Vol. 97, N 1. – P. 7-14.
164. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the aan guideline subcommittee [Text] / R. Price, D. Smith, G. Franklin [et al.] // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98, N 1. – P. 31-43.
165. Painful diabetic peripheral neuropathy: Role of oxidative stress and central sensitization [Text] / D. Ye, T. J. Fairchild, L. Vo, P. D. // *Diabetic Medicine*. – 2022. – Vol. 39, N 1. – P. e14729.
166. Parallelism and non-parallelism in diabetic nephropathy and diabetic retinopathy [Text] / S. Tang, X. An, W. Sun [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2024. – N 15. – P. 1336123.
167. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus [Text] / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari [et al.] *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 17. – P. 6275.
168. Perineural injections of incobotulinumtoxin-A for diabetic neuropathic pain of the lower extremities: protocol for a phase II, single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial (the PINBOT study) [Text] / M. Klee, T. Hormann Thomsen, T. P. Enggaard [et al.] // *BMJ Open*. – 2024. – Vol. 14, N 1. – P. e074372.
169. Peripheral nerve high-resolution ultrasound in diabetes [Text] / A. Breiner, M. Qrimli, H. Ebadi [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2017. – Vol. 5, N 2. – P. 171-178.

170. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options [Text] / R. Galiero, A. Caturano, E. Vetrano [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, N 4. – P. 3554.

171. Perreault, L. EMPA-REG OUTCOME: the endocrinologist's point of view [Text] / L. Perreault // The American Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 120, N 1S. – P. 48-52.

172. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study [Text] / Action to control cardiovascular risk in diabetes follow-on (ACCORDION) eye study group and the action to control cardiovascular risk in diabetes follow-on (ACCORDION) study group // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, N 7. – P. 1089.

173. Petrie, J. R. Metformin and cardiorenal outcomes in diabetes: A reappraisal [Text] / J. R. Petrie, P. R. Rossing, I. W. Campbell // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2020. – Vol. 22, N 6. – P. 904-915.

174. Pham, S. V. EMPA-REG OUTCOME: the cardiologist's point of view [Text] S. V. Pham, R. J. Chilton // The American Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 120, N 1S. – P. S53-S58.

175. Pieruzzi, L. Ultrasound in the modern management of the diabetic foot syndrome: a multipurpose versatile toolkit [Text] / L. Pieruzzi, J. Int // International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2020. – 19 (4). – P. 315-333.

176. Poredos, P. Endothelial dysfunction and its clinical implications [Text] / P. Poredos, A.V. Poredos, I. Gregoric // Angiology. – 2021. – Vol. 72, N 7. – P. 604-615.

177. Predictive value of ultrasonography in polyneuropathy diagnosis: electrophysiological and ultrasonographic analysis [Text] / K. Yavuz, F. G. Yurdakul, T. Guler, H. Bodur // Rheumatology International. – 2023. – N 43. – P. 1733–1742.

178. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial [Text] / D. Ziegler, P. A. Low, R. Freeman [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2016. – Vol. 30, N 2. – P. 350-356.

179. Pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a systematic review of patient-reported outcomes [Text] / Z. Wang, I. Naeem, T. Oyenola [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, N 9. – P. e70443.

180. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Sun, Y. Wang, X. Zhang [et al.] // *Primary Care Diabetes*. – 2020. – Vol. 14, N 5. – P. 435-444.

181. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients [Text] / O. Milas, F. Gadalean, A. Vlad [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2020. – Vol. 34, N 2. – P. 107479.

182. Public health approaches to type 2 diabetes prevention: the us national diabetes prevention program and beyond [Text] / S. M. Gruss, K. Nhim, E. Gregg [et al.] // *Current Diabetes Reports*. – 2019. – Vol. 19, N 9. – P. 1-11

183. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas [Text] / T. Tonnie, W. Rathmann, A. Hoyer [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. e002122.

184. Rafiullah, M. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy: an update [Text] / M. Rafiullah, K. Siddiqui // *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. – 2022. – Vol. 21, N 10. – P. 884-900.

185. Relationship between sonographically measured median nerve cross-sectional area and presence of peripheral neuropathy in diabetic subjects [Text] / F. A. Attah, C. M. Asaleye, A. D. Omisore [et al.] // *World Journal of Diabetes*. – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 47-56.

186. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk [Text] / F. Giorgino, J. Vora, P. Fenici, A. Solini // *Cardiovascular Diabetology*. – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 196.

187. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy [Text] / H. Li, X. Liu, H. Zhong [et al.] // *BMC Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 372.

188. Rosenberry, R. Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations [Text] / R. Rosenberry, M. D. Nelson // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2020. – Vol. 318, N 3. – R605-R618.

189. Saini, D. C. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy [Text] / D. C. Saini, A. Kochar, R. Poonia // Indian Journal of Ophthalmology. – 2021. – N 69. – P. 3364-3368.

190. Santoro, A. Adipocyte regulation of insulin sensitivity and the risk of type 2 diabetes [Text] / A. Santoro, B. B. Kahn // The New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388, N 22. – P. 2071-2085.

191. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations [Text] / D. Ziegler, S. Tesfaye, V. Spallone [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2022. – N 186. – P. 109063.

192. Seok, J. I. A beginner's guide to peripheral nerve ultrasound [Text] / J. I. Seok // Annals of Clinical Neurophysiology. – 2022. – Vol. 24, N 2. – P. 46-52.

193. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [Text] / B. L. Neuen, T. Young, H. J. L. Heerspink [et al.] // The Lancet Diabetes and Endocrinology. – 2019. – Vol. 7, N 11. – P. 845-854.

194. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [Text] / F. Zannad, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396, N 10254. – P. 819-829.

195. Shojima, N. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications [Text] / N. Shojima, T. Yamauchi // Journal of Diabetes Investigation. – 2023. – Vol. 14, N 4. – P. 503-515.

196. Sloan, G. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy [Text] / G. Sloan, D. Selvarajah, S. Tesfaye // Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – Vol. 17, N 7. – P. 400-420.

197. Solomon, S. D. ETDRS grading of diabetic retinopathy: still the gold standard? [Text] / S. D. Solomon, M. F. Goldberg. // *Ophthalmic Research*. – 2019. – Vol. 62, N 4. – P. 190-195.

198. Study protocol for a pilot, randomised, double-blinded, placebo controlled trial of perineural local anaesthetics and steroids for chronic post-traumatic neuropathic pain in the ankle and foot: the PREPLANS study [Text] / A. Bhatia, V. Bril, R. T. Brull [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N 6. – P. 1-8.

199. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation [Text] / A. Poznyak, A. V. Grechko, P. Poggio [et al.] // *International Journal of Molecular Science*. – 2020. – Vol. 21, N 5. – P. 1835.

200. The experiences and barriers in addressing type 2 diabetes mellitus-associated erectile dysfunction: a mixed method systematic review [Text] / S. Hadisuyatmana, G. Malik, F. Efendi [et al.] // *Systematic Reviews*. – 2023. – Vol. 12, N 1. – P. 138.

201. The importance of addressing depression and diabetes distress in adults with type 2 diabetes [Text] / M. D. Owens-Gary, X. Zhang, S. Jawanda [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 320-324.

202. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity [Text] / S. Del Prato, B. Gallwitz, J. J. Holst, J. J. Meier // *Obesity Reviews*. – 2022. – Vol. 23, N 2. – P. e13372.

203. The relationship between alcohol consumption, bmi, and type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis [Text] / L. Llamosas-Falcon, J. Rehm, S. Bright [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, N 11. – P. 2076-2083.

204. The role of immune cells and signaling pathways in diabetic eye disease: a comprehensive review [Text] / V. Barone, P. L. Surico, F. Cutrupi [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol.15, N 12 (10). – P. 1-24.

205. Tian, D. Exercise for prevention and relief of cardiovascular disease: prognoses, mechanisms, and approaches [Text] / D. Tian, J. Meng // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. N 1. – P. 3756750.

206. Toth, M. Nerve ultrasonographic findings in diabetes mellitus are determined by anatomical location and type of diabetes [Text] / M. Toth, A. Szoke, Z. Aranyi // *Clinical Neurophysiology Practice*. – 2023. – N 8. – P. 115–122.

207. Treatments for chronic kidney disease: a systematic literature review of randomized controlled trials [Text] / J. J. Garcia Sanchez, J. Thompson, D. A. Scott [et al.] *Advances in Therapy*. – 2022. – Vol. 39, N 1. – P. 193-220.

208. Type 2 diabetes and its impact on the immune system [Text] / A. Berbudi, N. Rahmadika, A. I. Tjahjadi, R. Ruslami // *Current Diabetes Reviews*. – 2020. – Vol. 16, N 5. – P. 442-449.

209. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy [Text] / K. Y. Lin, W. H. Hsih, Y. B. Lin [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2021. – Vol. 12, N 8. – P. 1322-1325.

210. Utsunomiya, K. Perspective of nutrition therapy for diabetes [Text] // K. Utsunomiya // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*. – 2022. – Vol. 68. – P. S64-S66.

211. Which scale is more useful to detect diabetic neuropathic pain?: A cross-sectional study [Text] / Z. Unluturk, S. N. S. Oztekin, H. Alkan [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 56.

212. Wondmkun, Y. T. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications [Text] / Y. T. Wondmkun // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity* – 2020. – Vol. 13. – P. 3611–3616.

213. Workplace intervention for reducing sitting time in sedentary workers: protocol for a pilot study using the behavior change wheel [Text] / S. O. Ojo, D. P. Bailey, A. M. Chater, D. J. Hewson // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – N 12. – P. 10:832374.

214. Wu, B. Study on risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and establishment of prediction model [Text] B. Wu, Z. Niu, F. Hu // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2021. – Vol. 45, N 4. – P. :526-538.

215. Wu, H. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [Text] / H. Wu, C. M. Ballantyne // *Circulation research*. – 2020. – Vol. 126, N 11. – P. 1549-1564.

216. Yuan, S. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study [Text] / S. Yuan, S. C. Larsson // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, N 11. – P. 2359-2371.

217. Zhai, S. Applying polygenic risk score methods to pharmacogenomics GWAS: challenges and opportunities [Text] / S. Zhai, D. V. Mehrotra, J. Shen [et al.] // *Briefings in Bioinformatics*. – 2023. – Vol. 25, N 1. – P. bbad470.