

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

УДК 616.8 379-008.64

ОРИПОВА ДИЛДОРА ТОХИРОВНА

**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ**

Специальность 5А720109 неврология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра по неврологии

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Джурабекова А.Т.

Самарканд – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Медико-социальная значимость проблемы	9
1.2 Патогенез поражения нервной системы при сахарном диабете	12
1.3 Патогенез диабетической полинейропатии.	14
1.4. Артериальная гипертензия при сахарном диабете.	24
1.5. клиническая картина диабетической невропатии	28
1.6. Методы коррекции сосудистых расстройств при сахарном диабете	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Характеристика групп больных	38
2.2 Клинические методы исследования	39
2.3 Лабораторные методы исследования	46
2.4 Инструментальные методы исследования	46
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	49
3.1 Жалобы и данные неврологического осмотра	49
3.2 Данные электронейромиографического исследования у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией	53
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	54
4.1. Результаты обследования пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией, получавших	54

периндоприл	
4.2. Результаты обследования пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией, получавших амлодипин	61
4.3. Сравнительная характеристика групп пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией, получивших курсы сосудистой терапии	68
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ	73
5.1. Результаты клиничко-неврологического обследования больных с диабетической нейропатией	73
5.2. Сравнительная характеристика результатов обследования камертональной пробы в группах обследованных больных.	79
5.3. Результаты ЭНМГ - исследований у больных с диабетическими нейропатиями	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ДПНП	– диабетическая полинейропатия
ЗТА	– задняя тиббиальная артерия
КИМ	– комплекс интима-медиа
МА	– максимальная амплитуда
МДС	– минимальная диастолическая скорость
МСС	– максимальная систолическая скорость
ПТА	– передняя тиббиальная артерия
СД	– сахарный диабет
НbA1	– гликозилированный гемоглобин
Ш -	– индекс резистивности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из важных причин неврологических осложнений при сахарном диабете являются заболевания периферических сосудов (макроангиопатии), а также ретинопатии, нефропатии, нейропатии (микроангиопатии), являющиеся по данным многих авторов основными причинами инвалидизации и смертности пациентов с сахарным диабетом (Шустов С.Б., Астамирова Х.С. 2013., Скоромец А.А. 2012). Роль сосудистого компонента в патогенезе неврологических расстройств оценивается исследователями неоднозначно из-за многочисленных и зачастую, противоречащих друг другу данных. Превалирующее число научных исследований по данной теме посвящено диабетической полинейропатии (Баранцевич Е.Р., 2014, Cameron N.E., Cotter M.A., 2009). Распространенность диабетической полинейропатии варьирует в зависимости от диагностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. Так, частота нейропатии, определяемая на основании симптомов, составляет около 50%, а при проведении электронейромиографического исследования обнаруживается практически у 100% больных СД (Баранцевич Е.Р., 2010). Риск ампутаций по поводу заболеваний периферических сосудов у больных СД значительно выше, чем у здоровых людей. Более 40% не обусловленных травмой ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангреной нижних конечностей (Покровский А.В. и др., 2010).

До настоящего времени нет данных о предпочтении сосудистой или метаболической теории в формировании диабетической полинейропатией в сочетании с артериальной гипертензией.

Это связано с участием многих патогенетических факторов в формировании осложнений СД (Stevens M.J., 2009). Недостаточно изученным компонентом патогенеза все еще остается дисфункция эндотелия (Петрищев Н.Н., 2013).

По-прежнему не сформировано единых подходов к тактике обследования и лечения диабетической полинейропатии у больных СД, и ни одна из известных групп лекарственных препаратов не считается достаточно эффективной. Нет четких сравнительных данных о преимуществах влияния на периферическое кровообращение препаратов, принадлежащих к разным классам антигипертензивных средств, при применении у пациентов, страдающих диабетической полинейропатией в сочетании с АГ.

Вместе с тем, патогенетический подход к лечению данных расстройств предполагает назначение курсов препаратов, обладающих различными эффектами в отношении тонуса сосудов и свойств сосудистой стенки (Галстян Г.Р., 2011; Seki M. et al., 2009; Rask-Madsen C., King G.L., 2012; Malik R.A., Veves A., 2009). Подбор препаратов такого действия и составление адекватных схем терапии неврологических расстройств при сахарном диабете представляется очень актуальным.

Цель работы – улучшить диагностику и повысить эффективность терапии поражения периферической нервной системы у больных, имеющих в патогенезе сахарный диабет в сочетании с артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Изучить выраженность периферической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом.
2. Выявить функциональные и метаболические особенности тромбоцитов при периферической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.
3. Оценить выраженность повреждения сосудистого русла и нарушения гемодинамики в периферических артериях у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

4. Разработать подходы для оптимизации инструментальной и лабораторной диагностики сосудистых поражений нервной системы при сахарном диабете.

Научная новизна.

Предпринята попытка на основе обобщения данных литературы и собственных результатов исследований разработать комплекс обследования для объективной оценки периферических сосудистых поражений у больных с неврологическими расстройствами при СД в сочетании с АГ.

Проведена комплексная сравнительная оценка нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза и выраженности эндотелиальной дисфункции и повреждения сосудистого русла у пациентов с диабетической полинейропатией и АГ.

В данной работе дано обоснование и проведена клиническая оценка эффективности применения сосудистых препаратов двух разных механизмов действия, уточнены некоторые аспекты патогенеза сосудистых расстройств при неврологических осложнениях СД в сочетании с АГ.

Апробация работы.

Утверждение диссертационной темы проведена на кафедральном заседании 6.02.2014 г., на меж. кафедральном заседании 13.02.2014 г. и на ученом совете Педиатрического факультета 25.03.2014г.

Апробации защиты диссертационной работы проводились 02.10.2015 г на кафедральном заседании и 10.12.1015 г на меж. кафедральном заседании.

Материалы диссертационной работы должны на научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии».

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 научных работ, в том числе 3 статья, 1 тезиса. Тезисы изложены в материалах научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинико-

лабораторной и функциональной диагностики с клинической патофизиологией» (Самарканд, 10 - 11 ноября 2015г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 116 страницах, иллюстрирована 15 таблицами, 7 рисунками состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы - 134 источника: из которых 37 отечественных и русскоязычных источников и 97 зарубежных.

Статистический анализ

Анализ материала проводился методом компьютерной обработки с использованием пакета статистических программ на собственном компьютере Pentium-4. Статистическая обработка материала включала обработку оценки сосудистых нарушений; а так же анализ гликированного гемоглобина и агрегации тромбоцитов, влияющих на характер поражения эндотелия. Так же статистически обработаны результаты электромиографического исследования и терапевтического лечения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медико-социальная значимость проблемы

Поражение нервной системы при СД является одной из важных проблем современной медицины. Это связано с тем, что количество больных СД неуклонно растет. По статистике к 2013г. в Республике Узбекистан выявлено 18813 больных с СД (62.2 на 100000 населения). Из них 10934 (58.1%) женщины, 7879 (41.9%) мужчины. В Самаркандской области эти показатели составили 2211 больных. У больных с СД выявлены следующие осложнения: полинейропатия – у 60895 (42,1%) обследованных, ретинопатия – у 49350 (34,1%) пациентов, энцефалопатия – у 23832 (16.5%), «диабетическая стопа» – у 8337 (5.8%) и ампутация - у 138 (0.1%), нефропатия – у 1866 (12.9%) обследованных больных. Рост частоты неврологических расстройств при СД, в определенной степени, связан с увеличением продолжительности жизни больных, благодаря современным методам лечения. Наиболее ранним и частым осложнением сахарного диабета является диабетическая полинейропатия. Интерес к диабетической полинейропатии неуклонно растет, поскольку ее развитие оказывает существенное влияние на качество жизни, трудоспособность и социальную активность больных, увеличивает общую летальность при СД в 2-3. Риск ампутаций по поводу заболеваний периферических сосудов у больных СД значительно выше, чем у здоровых людей. Более 40% не обусловленных травмой ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангреной нижних конечностей [16, 27].

Распространенность диабетической полинейропатии варьирует в зависимости от диагностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. Так, частота нейропатии, определяемая на основании симптомов, составляет около 50%, а при проведении

электронейромиографического исследования обнаруживается практически у 100% больных сахарным диабетом. Анализ эпидемиологических исследований позволяет предположить, что частота выявляемой при клиническом обследовании полинейропатии, составляет около 50 % [31, 37].

Важную роль в формировании диабетических осложнений занимает сочетание сахарного диабета и артериальной гипертензии. Так, в исследовании UKPDS, явившемся наиболее крупным и важным исследованием в области СД 2-го типа, было установлено, что снижение артериального систолического давления на 10 мм. рт. ст. приводит к снижению риска развития осложнений. В том числе при СД осложнения снижаются на 12%, смертности, непосредственно обусловленной диабетом, - на 15%, инфаркта миокарда - на 11%, микрососудистых осложнений - на 13%.

Таблица 1.

Классификация по Thomas (2003).

А. Диффузная нейропатия (полинейропатия)		В. Очаговая нейропатия (мононейропатия)
1. Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия		1. Краниальная нейропатия
2. Автономная нейропатия		2. Радикулопатия/ плексопатия
а) судомоторная		
б) кардиальная		
в) гастроинтестинальная		
г) урогенитальная		
3. Симметричная проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия)		3. Туннельные синдромы

Таким образом, своевременное выявление артериальной гипертензии и назначение адекватной терапии рассматривается в настоящее время как одно из важнейших направлений профилактики сердечнососудистых и микрососудистых осложнений у пациентов, страдающих СД [21, 49, 54].

Таблица 2.

Классификация Дедов И.И., Шестакова М.В. 2003г.

1. Поражения центральной нервной системы:	2. Поражение периферической нервной системы:
- энцефалопатия	а. диабетическая полинейропатия (симметричная, несимметричная) - моторная форма (симметричная, несимметричная)
- миелопатия	- сенсорная форма (симметричная, несимметричная),
	- сенсомоторная форма (симметричная, несимметричная).
	Б. Диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов).
	В. автономная (вегетативная) нейропатия:
	- кардиоваскулярная форма,
	-гастроинтестинальная форма,
	- урогенитальная форма,
	-бессимптомная гипогликемия и др

В настоящее время предложено несколько вариантов классификаций диабетической нейропатии.

Наиболее полная и соответствующая клиническим проявлениям представлены в табл. 1 и 2 [123].

1.2. Патогенез поражения нервной системы при сахарном диабете.

За последние 15-20 лет отмечен значительный прогресс в понимании патогенетических основ развития поражений нервной системы при сахарном диабете. Накопленный опыт результатов многочисленных исследований, позволяет предполагать взаимодействие многих факторов в патогенезе диабетической нейропатии [8].

Сочетание сахарного диабета и артериальной гипертензии является важным фактором риска развития диабетической полинейропатии. С одной стороны, артериальная гипертензия способствует развитию осложнений сахарного диабета за счет общих патогенетических механизмов, с другой, сахарный диабет является предрасполагающим фактором к артериальной гипертензии, так как при этом заболевании отмечается поражение артерий и, в особенности, мелких артерий - артериол, что способствует отложению в них атеросклеротических бляшек. В свою очередь атеросклероз при отсутствии должного внимания к нему и адекватного лечения может значительно повышать риск развития артериальной гипертензии. Установлено, что основной причиной артериальной гипертензии при сахарном диабете первого типа лежит диабетическая нефропатия. При сахарном диабете второго типа причиной развития артериальной гипертензии служит синдром инсулинрезистентности. Наличие инсулинрезистентности, связанной с нарушением биологического действия инсулина, и повышение концентрации глюкозы крови в большинстве случаев сопровождается и повышением уровня АД [2].

Диабетическая нейропатия - комплекс патологических изменений со стороны различных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных сахарным диабетом. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков, как в периферической так и в центральной нервной системе. Прогрессирующая гибель нейронов часто необратима в силу нарушения процессов регенерации при СД. Так, при гистологическом исследовании биоптатов тканей обнаруживаются признаки поражения всех отделов периферической нервной системы: уменьшение числа аксонов в стволах периферических нервов, с преобладанием дефектов в дистальных отделах нейронов. А та же, уменьшение количества клеток в спинномозговых ганглиях и передних рогах спинного мозга, появление очагов сегментарной демиелинизации и ремиелинизации первичного и обусловленного аксональной дегенерацией характера, дегенеративные изменения в клетках симпатических ганглиев и вегетативных нервов. Обычно при этом происходит дегенерация как миелина, так и осевых цилиндров, распространяющаяся от дистальных к проксимальным отделам. Важно отметить, что аксональная дегенерация, как и валлеровское перерождение, вызывают мышечную атрофию и денервационные изменения при миографии, в отличие от чисто демиелинизирующих поражений.

Исследования ультраструктуры нервного ствола выявили более или менее специфические изменения в цитоплазме и аксоплазме шванновских клеток — накопление таких продуктов, как амилоид, сульфатид, галактоцереброзид и церамид.

Характерны изменения сосудов и соединительнотканых образований нервных стволов в виде пролиферации и гипертрофии эндотелиальных клеток, истончения и удвоения базальной мембраны капилляров, увеличения числа запустевающих капилляров (количество которых коррелирует с тяжестью ДН), уменьшения плотности

эндоневрального капиллярного русла с наличием множества агрегатов форменных элементов крови, увеличения интерфасцикулярных пространств и отложений коллагена.

1.3. Патогенез диабетической полинейропатии.

Среди периферической диабетической нейропатии первое место (70%) занимает дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия (в последующем диабетическая полинейропатия) [122].

Диабетическая полинейропатия - болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, которая приводит к потере чувствительности и развитию язв стопы (ВОЗ). Она выступает одним из самых частых осложнений СД, приводящим к целому ряду снижающих работоспособность и угрожающих жизни больных состояний [34].

К факторам риска развития диабетической полинейропатии исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) относит: длительность заболевания, степень гипергликемии, возраст пациента, мужской пол, высокий рост. Исследования DCCT и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что имеется четкая корреляция между гипергликемией и диабетическими осложнениями. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью и степенью тяжести заболевания, возрастом больных.

Основными теориями патогенеза диабетической полинейропатии считается метаболическая и сосудистая. Обе теории очень тесно взаимосвязаны, поэтому, возможно, среди исследователей нет единого мнения о превалировании одной из них. Роль гипергликемии в развитии осложнений СД не подвергается сомнению [127].

Основные патогенетические события схематично можно представить следующим образом:

Метаболические нарушения: накопление сорбитол \Rightarrow изменение осмолярности \Rightarrow нарушение обмена инозитола \Rightarrow снижение активности Na-K-АТФазы \Rightarrow гликирование белков \Rightarrow фосфолипид усиление ПОЛ \Rightarrow снижение уровня L-карнитина нервов \Rightarrow снижение скорости пластического обмена \Rightarrow гипоксия нейронов \Rightarrow нарушение метаболизма нейротрансмиттеров \Rightarrow ухудшение синаптической передачи [85].

Сосудистые нарушения: гликирование элементов сосудистой стенки \Rightarrow утолщение базальной мембраны \Rightarrow снижение эластичности сосудов \Rightarrow повышенная проницаемость сосудов \Rightarrow разбухание эндотелиальных клеток и дегенерация перицитов \Rightarrow нарушение синтеза простагландинов в сосудистой стенке \Rightarrow активация механизмов тромбоцитарно-сосудистого гемостаза \Rightarrow мультифокальные ишемические повреждения \Rightarrow атеросклероз сосудов \Rightarrow нарушение функции гемато-энцефалического и гемато-неврального барьеров [62].

Метаболические нарушения включают следующие процессы [85].

1. Активизация так называемого полиолового шунта (нарушение обмена фруктозы) – альтернативный путь метаболизма глюкозы, при котором она превращается с помощью фермента альдозоредуктазы в сорбит, а затем во фруктозу; накопление этих метаболитов ведет к повышению осмолярности межклеточного пространства и отеку нервной ткани;
2. Снижение уровня миоинозит с последующим уменьшением синтеза фосфоинозит (компонент мембран нервных клеток) приводящие, в итоге, к снижению энергетического обмена и нарушению проведения нервного импульса;
3. Неферментативное и ферментативное гликозилирование белков – миелина и тубулина (структурные компоненты нервного волокна), приводящее к демиелинизации и нарушению проведения нервного

импульса; гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах;

4. Усиление окислительного стресса (увеличение окисления глюкозы и липидов, снижение антиоксидантной защиты), следствием чего является накопление свободных радикалов, оказывающих прямое цитотоксическое действие;

5. Выработка аутоиммунных комплексов; по некоторым данным, антитела к инсулину угнетают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон.

Помимо борьбы с гипергликемией, многие авторы связывают определённые перспективы в лечении диабетической нейропатии с проведением профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани. Собственно метаболическая терапия предполагает применение препаратов, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма и обладающих первично метаболическим действием, т. е. влияющих на гомеостаз, непосредственно включаясь в биохимические процессы в качестве субстратов, коферментов, кофакторов или других участников метаболизма, а не через регулирующие механизмы, как абсолютное большинство лекарств. Обычно метаболические препараты имеют вспомогательное значение, но при нейропатиях их роль возрастает, поскольку нарушения метаболизма являются, в данном случае, важным звеном патогенеза [3].

Сосудистые нарушения.

Диабетическая макроангиопатия рассматривается как поражение артерий крупного и среднего калибра у пациентов с сахарным диабетом в виде атеросклероза. Особенно значимым представляются изменения со стороны сосудистой стенки при сочетании таких патологических процессов как сахарный диабет и артериальная гипертензия, которые в

отдельности обладают мощным атерогенным потенциалом.

Макроангиопатия – осложнение сахарного диабета, приводящее к преимущественному поражению церебральных, коронарных, почечных и периферических артерий. Клинически диабетическая макроангиопатия выражается в развитии стенокардии, инфаркта миокарда, ишемических инсультов, реноваскулярной гипертензии, диабетической гангрены. Диффузное поражение сосудов имеет определяющее значение в прогнозе сахарного диабета, увеличивая риск развития инсульта и ИБС в 2-3 раза; гангрены конечностей – в 20 раз. При этом происходит утолщение базальной мембраны артерий среднего и крупного калибра с образованием на ней атеросклеротических бляшек. Их последующая кальцификация, изъязвление и некроз способствуют локальному образованию тромбов и окклюзии просвета сосудов, что приводит к нарушению кровообращения в определенных областях [62, 33, 83].

Диабетические ангиопатии - собирательное понятие, включающее в себя поражение мелких сосудов - капилляров и прекапиллярных артериол (микроангиопатия), артерий среднего и крупного калибра (макроангиопатии). Диабетические ангиопатии относятся к поздним осложнениям сахарного диабета, развивающимся в среднем через 10-15 лет после манифестации заболевания [28, 32].

В патогенезе ангиопатий участвуют два основных фактора - внутренний и внешний. К внутреннему фактору следует отнести генетическую предрасположенность, т.е. наследование ангиопатий. Наследование ангиопатий не передается каким-то одним геном, а, вероятнее всего, имеется полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и других нарушений. Без участия последних факторов невозможна реализация генетической предрасположенности к ангиопатии.

К внешнему фактору следует отнести холестерин, таким образом, поступает в соединении с ЛНП во все периферические ткани, включая сосудистую стенку. ЛНП элиминируются из циркуляции путем поглощения их в различных тканях организма (артериальная стенка, печень и др.) через соответствующие рецепторы к ЛНП. В периферических тканях свободный холестерин связывается липопротеидами высокой плотности (ЛВП). В состав последних входит специфический фермент – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, активирующийся апопротеином А-1 и осуществляющий эстерификацию холестерина. В печени эфиры холестерина, содержащиеся в ЛВП, обмениваются с помощью специфического “обменного” белка в эквимольных количествах на триглицериды в ЛОНП и ЛНП. Таким образом, обмен холестерина в организме зависит от нормального функционирования многоступенчатой цепочки, участниками которой являются не только экзогенно поступающие в желудочно-кишечный тракт липиды и содержащийся в них холестерин, но и указанные транспортеры липидов как на периферию, так и обратно с периферии к печени. Задержка и избыточное накопление холестерина на периферии, являющиеся обязательным условием для инициации атеросклероза, зависят от количества ЛВП и их функциональных свойств [79, 93].

Исследования показали, что только 37% больных в США и 31% больных в Европе на протяжении длительного времени сохраняют показатели компенсации углеводного обмена (уровень HbA_{1c} 6,5% или меньше), которые соответствуют рекомендациям IDF и ADA, тогда как у остальных (более 60%), течение сахарного диабета остается декомпенсированным, что создает благоприятные условия для формирования осложнений сахарного диабета [109, 125].

Гипергликемия является пусковым фактором таких патогенетических звеньев диабетической нейропатии, как прямая глюкоотоксичность, неферментативное гликозилирование белков,

оксидативный стресс, полиоловый путь превращения глюкозы, а также артериальная и внутриклубочковая гипертензия [129].

К факторам риска развития полинейропатии у больных диабетом относят длительность самого заболевания, уровень и значительные колебания HbA_{1c} (гликозилированный гемоглобин является показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60-90 дней) в крови, дислипидемию, высокий индекс массы тела, альбуминурию и гипертензию.

Сегодня достижение стабильной нормогликемии является первым этапом в лечении диабетической полинейропатии, который, тем не менее, имеет огромное значение, что подтверждается сопоставимостью частоты развития нейропатий у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Так, в исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) было показано, что адекватный гликемический контроль приводил к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у пациентов с недавно выявленной полинейропатией на фоне стабильного гликемического контроля отмечался регресс клинических симптомов. Последовавшее затем исследование в которое было включено большинство участников DCCT показало, что предшествующий длительный адекватный гликемический контроль достоверно улучшал отдалённый прогноз, снижая вероятность развития полинейропатии и других поздних осложнений диабета.

Однако в рутинной клинической практике, оптимальная и длительная компенсация углеводного обмена достигается у относительно небольшого числа пациентов. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, весьма актуальным является возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии [20, 22].

Неферментное гликозилирование белков.

Неферментное гликозилирование белков представляет собой комплекс последовательных химических реакций, приводящий к образованию стабильных ковалентных связей между молекулами глюкозы и свободными аминогруппами белка. Этот процесс сопровождается эквимолярным снижением содержания свободных аминогрупп, поскольку глюкоза реагирует преимущественно с аминогруппами лизина, образуя Шиффовы основания, а в последствии, так называемые стабильные комплексы Amadori, которые, окисляясь, превращаются в конечные продукты неферментативного гликозилирования. Результатом неферментного присоединения глюкозы к гемоглобину А, является образование гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}. Гликированный гемоглобин отражает гипергликемию, имевшую место на протяжении периода жизни эритроцитов (до 120 суток). Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст. Обычно ориентируются на усредненный срок - 60 суток. Уровень гликированного гемоглобина является показателем компенсации углеводного обмена на протяжении этого периода. Нормализация уровня гликированного гемоглобина в крови происходит на 4-6-й неделе после достижения нормального уровня глюкозы. У больных сахарным диабетом уровень этого соединения может быть повышен в 2-3 раза. В соответствии с рекомендациями ВОЗ этот тест признан оптимальным и необходимым для контроля сахарного диабета [89, 112].

В последние годы ряд исследований показали, что конечные продукты гликозилирования могут образовываться другим, более коротким метаболическим путем. Это путь металкатализуемого аутоокисления различных сахаров с последующим образованием из них реактивных дикарбонильных интермедиатов. Так в исследованиях *in vitro* установлено, около 50% конечных продуктов гликозилирования образуются путем окисления продукта Амадори, а около 50% - другими

метаболическими путями, включая аутоокисление различных Сахаров. Оказалось, что скорость более быстрого внутриклеточного образования конечных продуктов гликозилирования определяется такими сахарами, как фруктоза, глюкозо-6- фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Кроме того, различными иммунохимическими исследованиями с помощью аутоантител установлено, что в составе конечных продуктов гликозилирования содержатся различные сахара [126].

Накопление AGE повышает проницаемость капилляров и цитотоксичность к клеткам эндотелия. Этот процесс в норме подавляется глутатионом и зависит от активности таких ферментов, как цитохром-Р450. При неферментативном гликозилировании нарушается связывание анионных протеогликанов с белками коллагена и базальных мембран. При усилении образования AGE в базальных мембранах снижается эластичность сосудов, создаются условия, облегчающие захват плазменных белков сосудистой стенкой. Снижение деградации AGE под воздействием протеаз приводит к их продолжающемуся накоплению, прогрессирующему утолщению базальных мембран, ускоренному развитию атеросклероза.

Связанные плазменные белки накапливаются в течение многих лет, продолжается утолщение базальных мембран, прогрессирует закупорка мелких сосудов. Дополнительное повреждение тканей (посредством иммунологических механизмов) развивается за счет наличия в базальных мембранах IgG.. Гликозилирования коллагена, захватывают липопротеиды (ЛНП) низкой плотности, снижая их родство к классическому рецептору. Повышается захват макрофагами и происходит генерация свободных радикалов, участвующих в окислительном повреждении липидной и белковой составляющих липопротеидной частицы, что способствуют прогрессированию атеросклероза у больных сахарным диабетом, даже при нормальном уровне этих липопротеидов в плазме [32, 46].

Оксидативный стресс.

Внимание исследователей в последние годы привлекает роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе диабетических осложнений. Оксидативный стресс - это нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты. В условиях хронической гипергликемии процессы аутоокисления глюкозы, активации перекисного окисления липидов и значительного накопления конечных продуктов гликирования белков приводят к избыточному образованию свободных кислородных радикалов, нарушающих деятельность клеточных структур, в первую очередь, эндотелия. Это способствует развитию эндоневральной гипоксии, которая не только определяет дисфункцию нерва, но и усиливает активность свободнорадикального окисления в нервных волокнах. Образуется так называемый «порочный круг», при котором первичный окислительный стресс, приводя к повышению аутоокисления углеводов и липидов и к повреждению тканей, индуцирует образование вторичных источников окислительного стресса. Наступает лавинообразное образование свободных радикалов, приводящее к дальнейшей деструкции на клеточном и органном уровнях. Окислительный стресс приводит также и к повреждению ДНК, что, в свою очередь, приводит к нарушению клеточного цикла и апоптозу нейронов [53, 132].

По данным некоторых исследований, окислительный стресс рассматривается как пусковой механизм в прогрессировании инсулинорезистентности и снижении инсулиновой секреции. По результатам Фрамингемского исследования.

В основе сосудистых нарушений при сахарном диабете лежит эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в результате гипергликемии. Эндотелий сосудов играет ключевую роль в поддержании их нормального функционирования посредством синтеза вазоактивных субстанций, регулирующих сосудистый тонус и проницаемость сосудов,

свертываемость крови, адгезию лейкоцитов и ремоделирование сосудов. В широком смысле, эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или уменьшенное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ [25, 46, 128].

Эндотелиальная дисфункция при АГ в настоящее время не вызывает сомнений. Многочисленными исследованиями подтверждено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и структурное ремоделирование периферических артерий у пациентов с АГ. У больных СД при присоединении АГ, ухудшение вазодилатирующей способности артерий связывают с нарушением внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и активацией протеинкиназы С, экспрессией ряда ростовых факторов, неэнзиматическим гликозилированием, оксидативным стрессом, активацией коагуляционного [74, 84, 118].

Эндотелий-зависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: оксида азота (NO, или эндотелиального релаксирующего фактора), эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицина. Другие вазодилататоры эндотелиального происхождения (ацетилхолин, брадикинин, гистамин, аденозин, АТФ/АДФ, катехоламины, эндотелин, ангиотензин II, серотонин, субстанция-Р, нейрокинин-А, тромбин) имеют меньшее значение в регуляции сосудистого тонуса в норме и участвуют в его регуляции при повреждении [26, 64].

Важную роль в развитии диабетических ангиопатий играет система гемостаза, и, в частности, ее сосудисто-тромбоцитарное звено, осуществляющее так называемый первичный гемостаз, ответственный за повреждение именно сосудов микроциркуляторного русла. Имеются данные, позволяющие говорить о существовании факторов и групп риска, ассоциированных с развитием микроангиопатий, а также о связи частоты развития диабетической микроангиопатии с высокой агрегационной и

адгезионной способностью тромбоцитов, определяемой на стадии клинических и морфологических проявлений [6, 63, 124].

Нарушение первичного звена гемостаза при повреждении эндотелия в условиях гипергликемии связано с резким снижением тромборезистентности и активацией факторов стимулирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию происходит в условиях снижения активности факторов ингибирующих адгезию, таких как простаглицлин и оксид азота, и активированные тромбоциты сами являются катализаторами тромбообразования, они выделяют вещества, инактивирующие противосвертывающие механизмы [19, 103].

Адгезия тромбоцитов и их агрегация существенно увеличены как у больных сахарным диабетом, так и при адгезии тромбоцитов. Механизмы, ответственные за агрегацию тромбоцитов при обоих заболеваниях в достаточной мере взаимосвязаны. По-видимому, при этих заболеваниях определенную роль играет внутриклеточный метаболизм двухвалентных катионов. На ранних стадиях активации тромбоцитов большое значение придается внутриклеточным ионам кальция и магния. В значительном числе исследований выявлено увеличение содержания кальция и снижение концентрации магния в тромбоцитах при артериальной гипертензия и сахарном.

Таким образом, нарушение баланса внутриклеточного содержания двухвалентных катионов может играть роль в увеличении агрегации тромбоцитов у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензия [80, 103, 119].

1.4. Артериальная гипертензия при сахарном диабете.

Сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия неотступно следуют друг за другом и приводят к чрезвычайно быстрому

развитию осложнений со стороны как мелких сосудов почек и сетчатки, так и крупных сосудов сердца, мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Повышение артериального давления обнаруживается у 80 % больных с сахарный диабет 2-го типа. При сочетании у одного и того же пациента сахарный диабет и артериальная гипертензия риск развития ишемической болезни сердца повышается в 2–4 раза, инсульта — в 2–3 раза, полной потери зрения — в 10–25 раз, уремии — в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз [20, 45].

Почему же столь стремительно развивается патология перечисленных органов-мишеней при одновременном сосуществовании сахарный диабет и артериальная гипертензия? Причина заключается в том, что первым слоем клеток, берущих на себя как метаболический, так и гидравлический «удар», является слой клеток эндотелия сосудов. Эти клетки, подвергаясь длительному воздействию гипергликемии и дислипидемии, характерных для сахарный диабет, а также механическому давлению изнутри вследствие высокого артериального давления, постепенно «выходят из строя», начиная продуцировать факторы, ускоряющие процессы атерогенеза (рис. 1): снижается синтез эндотелиального фактора релаксации сосудов (оксида азота), повышается секреция мощного сосудосуживающего фактора эндотелина-1, активируется экспрессия молекул адгезии, усиливаются агрегация тромбоцитов, окислительный стресс, пролиферация гладкомышечных клеток. Одновременно происходит процесс не ферментного гликозилирования белков сосудистой стенки, что приводит к ее утолщению, деформации, потере эластичности и повышению проницаемости для белков, липидов и других компонентов плазмы [36].

Объединенный комитет диабетологов Европы и Американская диабетическая ассоциация установили более жесткие требования к контролю артериальная гипертензия при сахарный диабет. Согласно этим требованиям, уровень артериального давления у больных сахарный диабет

не должен превышать 130/80 мм рт.ст. При этом необходимо поддерживать стабильную компенсацию углеводных нарушений (гликированный гемоглобин A1c < 7 % (при норме до 6,4 %), гликемия натощак 5,5 ммоль/л и менее, гликемия через 2 ч после еды 8 ммоль/л и менее) и проводить коррекцию липидного обмена: общий холестерин \leq 4,5 ммоль/л, общий холестерин липопротеидов низкой плотности \leq 2,6 ммоль/л, общий холестерин липопротеидов высокой плотности > 1,0 ммоль/л, триглицериды < 1,7 ммоль/л. Только при соблюдении всех трех - условий (контроль артериального давления, гликемии и липидного обмена) можно ожидать предупреждения или замедления развития сосудистой патологии при сахарный диабет [45, 52].

Пусковым моментом в развитии любого осложнения сахарный диабет является гипергликемия. При HbA1c < 6,5 % риск развития микро- и макроангиопатий минимален. Однако присоединившаяся артериальная гипертензия ускоряет развитие неврологических осложнений сахарный диабет даже при достижении оптимального контроля гликемии. Исследования последних 10–15 лет доказали ведущую роль активации ренин-ангиотензиновой системы в развитии артериальной гипертензия и сосудистых осложнений при сахарный диабет — диабетической нефропатии, ретинопатии, ишемической болезни сердца. Поворотным моментом в переосмыслении значимости этой системы в развитии патологии различных органов явилось обнаружение локальных тканевых PАС, найденных в клетках почек, сердца, мозга, эндотелии сосудов и других тканях [41].

В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что при сахарный диабет под воздействием гипергликемии происходит гиперактивация тканевых ренин-ангиотензиновой системы. При этом секреция основного субстрата этой системы — ангиотензина II— тканью почек, сердца, эндотелием сосудов при сахарный диабет повышается во много раз. В частности, установлено, что локально почечная концентрация

ангиотензина II в тысячи раз превышает его содержание в плазме крови. Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

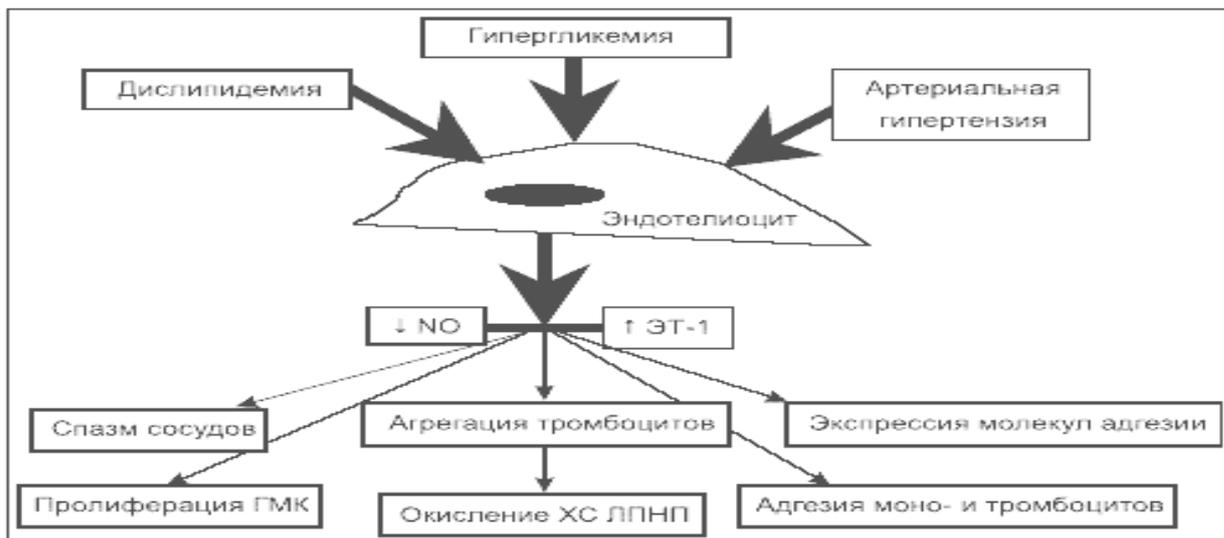


Рисунок 1. Факторы, ускоряющие процесс атерогенеза

Активируя целый комплекс цитокинов, ангиотензина II способствует развитию фиброза и склероза ткани, в которой он локально синтезирован, будь то ткань почек, сердца, сосуды сетчатки или эндотелий сосудов (рис. 3) [73].

В последние годы в результате проведения как экспериментальных, так и клинических исследований, в том числе крупных рандомизированных многоцентровых, было показано, что ингибирование образования или физиологического действия биологически активного вещества ангиотензина II не только оказывает весьма благоприятное воздействие в плане снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений, но и приводит к уменьшению заболеваемости сахарный диабет 2-го типа. С целью блокирования активности системы ренин — ангиотензин используются препараты — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [4].

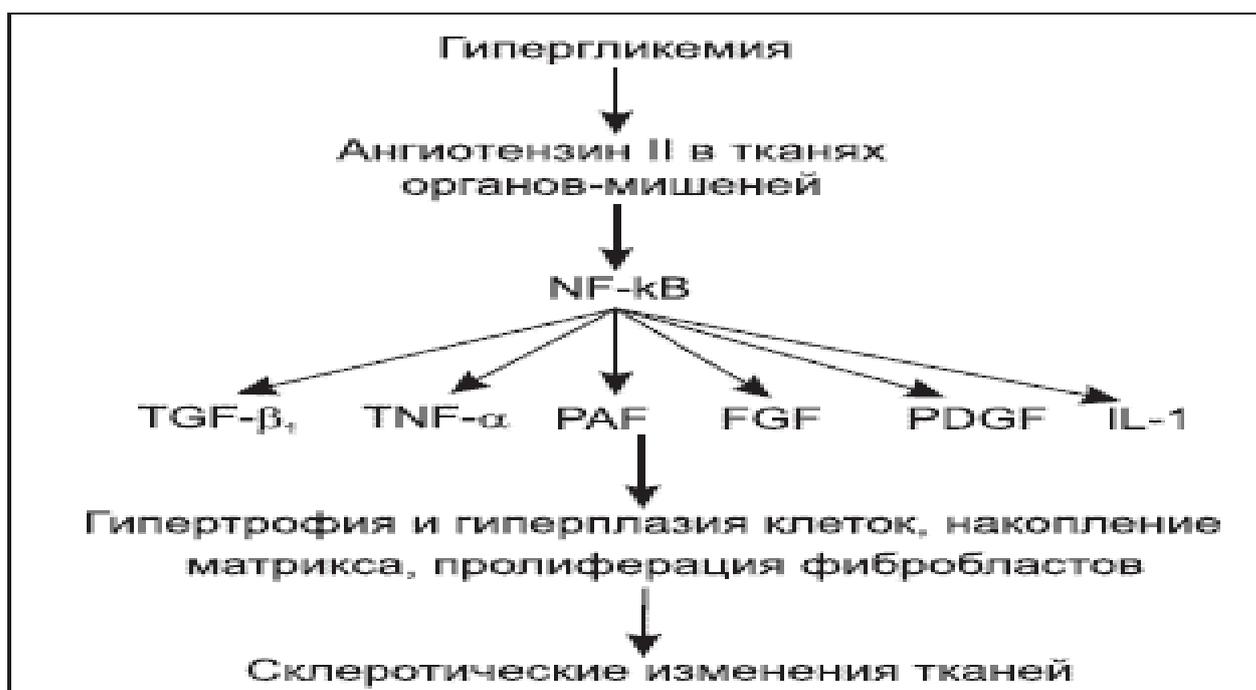


Рисунок 2. Роль АТ II в структурном ремоделировании органов-мишеней при СД

Примечание: NF-κB — ядерный фактор каппа В, TGF-β, — трансформирующий фактор роста, TNF-α — фактор некроза опухолей, PAF — тромбоцитактивирующий фактор, FGF — фактор роста фибробластов, PDGF — тромбоцитпроизводный фактор роста, IL-1 — интерлейкин-1.

1.5 Клиническая картина диабетической полинейропатии.

Полинейропатия является самой распространенной формой диабетической нейропатии. Клинические проявления и яркость неврологического дефицита зависят от типа и давности диабета, уровня компенсации гликемии [90].

По степени выраженности и обратимости симптомов выделяют следующие виды нейропатии: острую сенсорную нейропатию, гипергликемическую нейропатию, хроническую сенсомоторную нейропатию [100].

Острая сенсорная нейропатия характеризуется выраженной сенсорными симптомами (гиперестезия, дизестезия, аллодиния). При этом могут оставаться сохранными разные виды чувствительности и рефлексы.

Выраженный болевой синдром может сочетаться со значительной потерей массы тела и развитием депрессивных расстройств. Чаще всего сенсорная нейропатия развивается при резком изменении показателей гликемии, как в сторону ухудшения, так и при быстром улучшении гликемического контроля [70, 86, 109].

Гипергликемическая нейропатия характеризуется быстрыми обратимыми неврологическими нарушениями, включая умеренно выраженную сенсорную симптоматику, нарушение скорости распространения возбуждения по нервным волокнам и развивается у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом при транзиторном ухудшении состояния гликемического контроля. Нормализация показателей гликемии способствует облегчению тяжести неврологических симптомов и улучшению состояния больных [42].

Хроническая сенсомоторная нейропатия проявляется выраженными, достаточно стойкими и зачастую необратимыми неврологическими симптомами. Нарушение чувствительности периферических нервов проявляются жалобами на слабость и чувство тяжести, как правило, в симметричных участках нижних конечностей и различной степени выраженности боли, чувство "жжения", стреляющие или диффузные боли, а также на наличие судорог в мышцах (чаще в икроножных мышцах голени), изменение чувствительности в виде парестезии, дизестезии, аллодинии (контактной чувствительности). Наблюдается снижение всех видов чувствительности: температурной, болевой, вибрационной.

При обследовании выявляются различные нарушения температурной или тактильной чувствительности: гипестезии, гиперальгии или гипальгии, снижения вибрационной чувствительности, которые определяются в виде "перчаток и носков". Чаще эти нарушения наблюдаются на стопах. Характерны при этом парестезии, а болевой синдром проявляется в большей степени в нижних конечностях по ночам.

Сравнительно часто может выявляться атаксия, которая обычно неправильно расценивается как проявления нарушений функции мозжечка, и неустойчивость в позе Ромберга, что свидетельствует о нарушении функции проприоцептивных длинных волокон. Диабетические полинейропатии чаще сочетаются с болями локального характера. Однако в дальнейшем болевая чувствительность может изменяться, снижаться или исчезать. Характерным для нейропатической формы диабетической стопы является снижение болевой и температурной чувствительности. Нарушение функции двигательных нервов проявляется наличием слабости и уменьшением объема периферических мышц - предплечья, кисти, стопы, снижение или иногда даже исчезновение коленного рефлекса и рефлекса с ахиллова сухожилия. При комбинированном поражении периферических нервов имеются симптомы нарушения как чувствительных, так и двигательных нервов. Асимметричная (иногда симметричная) нейропатия проявляется нарушением функции изолированных (реже множественных) черепных (краниальных) нервов. Чаще поражаются глазодвигательные нервы. Тройничный нерв поражается реже, но нарушение его функции может сочетаться с поражением 3-й и 6-й пары, черепных нервов. Полирадикулопатия проявляется острой болью и снижением кожной чувствительности сегментарной локализации. Этому могут предшествовать парестезии. Иногда такие состояния расценивают как "корешковый" синдром. Больные могут поступать по скорой помощи с диагнозом инфаркта миокарда, острого аппендицита, холецистита или язвы желудка [59].

Автономная (вегетативная) нейропатия проявляется в виде нарушений в сердечно-сосудистой, системе (безболевой инфаркт миокарда, ортостатическая гипотония, нарушение сердечного ритма), нарушений функции мочеполовой системы (импотенция, ретроградная эякуляция, атония мочевого пузыря); нарушений функции желудочно-

кишечного тракта (атония желудка, желчного пузыря, дисфункция пищевода, тонкого и толстого кишечника) [60].

Так, на субклинической стадии отсутствуют жалобы больного, нет изменений при проведении простых клинических исследований. В основном диагноз ставится на основании данных, полученных при электромиографии.

На начальных стадиях заболевания доминируют симптомы раздражения чувствительных волокон (дизестезии, парестезии, гипестезии, чувство «жжения» стоп («burning feet»), недомогание типа «беспокойных ног» («restless legs»), боли в конечностях различной степени выраженности (нередко усиливаются в ночное время, вызывая нарушение сна, часто сочетаются с возникновением болезненных тонических судорог в икроножных мышцах («crampi»)), постепенно нарастающие нарушения вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности) (так называемые «положительные симптомы», свидетельствующие о начальной стадии диабетической полинейропатии и возможности оказания эффективной помощи пациентам).

Вторая стадия диабетической полинейропатии характеризуется преобладанием симптомов выпадения различных видов чувствительности. При этом количество жалоб, активно предъявляемых пациентом, парадоксально снижается. Больше всего таких больных беспокоит чувство онемения, наиболее сильно выраженного в дистальных отделах конечностей (синдром «ватных ног»). При прогрессивной потере функций периферических нервных волокон развивается слабость мышц стопы (парезы стоп выявляются в 2-4% случаев) («негативные симптомы»). Для третьей стадии заболевания характерны осложнения в виде развития синдрома диабетической стопы [65].

Клиническая картина диабетической полинейропатии зависит от стадии заболевания (табл. 3).

**Стадии диабетической полинейропатии по степени тяжести
(P. Dyck et P. Thomas)**

Стадия	Характеристика
стадия 0	Симптомов и признаков диабетической полинейропатии нет. Автономные тесты отрицательные. При электромиографии моторных и сенсорных периферических нервов (не менее 2-х на одной стороне) патологии не выявляется.
стадия 1 субклиническая (1А, 1Б)	1А. Симптомов и объективных неврологических признаков диабетической полинейропатии нет. Сочетание 2-х любых изменений, выявленных при ЭМГ-исследовании моторного и сенсорного нервов на одной стороне, либо положительные автономные тесты (Вальсальвы, проба с глубоким дыханием). 1Б. Симптомов нет. При клиническом обследовании выявляют 2 и более объективных неврологических признаков диабетической полинейропатии на одной стороне.
стадия 2 клиническая (2А, 2Б)	2А. Характерные для диабетической полинейропатии жалобы. Чувствительные, двигательные, автономные нарушения, без признаков слабости сгибателей стопы (больной может стоять на пятках) 2Б. Тоже + признаки слабости сгибателей стопы (больной не может стоять на пятках)
стадия 3 тяжелая	Невропатия с нарушением трудоспособности

В основе различных нарушений со стороны сердечнососудистой системы лежит симпатическая денервация кровеносных сосудов.

Снижение вазоконстрикторных и превалирование вазодилатирующих влияний приводит к открытию артериовенозных шунтов, приводящих к увеличению кожного кровотока, иногда в несколько раз по сравнению с нормой. Именно этим фактором объясняются клинические проявления нейропатической формы диабетической стопы [55, 92].

1.6. Методы коррекции сосудистых расстройств при сахарном диабете.

В настоящее время накоплен большой опыт в лечении осложнений сахарного диабета. Согласно существующим современным представлениям, формирование ДПН рассматривается как с точки зрения сосудистой, так и метаболической теорий [50].

Учитывая, что гипергликемия является основным фактором патогенеза диабетической нейропатии, профилактика и лечение последней заключается в строгой компенсации сахарного диабета, т.е. поддержании нормогликемии на протяжении длительного времени [72].

Однако, компенсация углеводного обмена не позволяет улучшить показатели микроциркуляции до величин, характерных для здоровых людей, что свидетельствует о первичных нарушениях в сосудах, в частности эндотелиальной дисфункции [69, 110].

В настоящее время основное значение в патогенетических механизмах эндотелиальной дисфункции придается окислительному стрессу. Антиоксидантная терапия является одним из наиболее перспективных направлений в лечении осложнений сахарного диабета. Большой интерес вызывает группа препаратов метаболического действия с направленной антиоксидантной активностью на основе тиоктовой кислоты [24, 102].

Тиоктовая кислота, накапливаясь в нервных волокнах, снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток,

нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки (если его много, как при сахарном диабете, то он начинает действовать как свободный радикал), улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеидов [95].

Препаратами, оказывающими метаболическое воздействие на нервную ткань, являются витамины группы В. Учитывая нейротропное действие витаминов В1 (тиамин), В6 (пиридоксин), назначение их пациентам с сахарным диабетом обязательно. Эти витамины обладают множеством разнообразных метаболических и клинических эффектов, но их объединяет высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани [76, 98, 104].

На последнем конгрессе Европейской Ассоциации по исследованию диабета в Мюнхене в 2004 году была подчеркнута огромная роль тиаминсодержащих препаратов в лечении и профилактике диабетической полинейропатии. По данным доктора М.Браунли тиамин повышает активность транскетолазы - ключевого фермента, инактивирующего промежуточные продукты обмена веществ, оказывающих неблагоприятное воздействие на клетки и органы. Учитывая патогенез развития диабетической полинейропатии, результаты последних исследований и тот факт, что почти у 100% пациентов при постановке диагноза сахарного диабета уже можно выявить нарушения периферической и/или соматической иннервации, тиаминсодержащие препараты становятся средством выбора не только в лечении, но и профилактике развития нейропатии [38].

Учитывая большую роль гемодинамических факторов и изменений реологических свойств крови в сторону гиперкоагуляции в формировании нейропатии при диабете, особенно при сочетании с АГ, актуальным в терапии является назначение препаратов, обладающих гипокоеагуляционным, вазодилатирующим и гипотензивным действием.

В настоящее время большое внимание уделяется использованию низкомолекулярных гепаринов в лечении нарушений свертывающей системы крови у больных сахарным диабетом. Низкомолекулярные гепарины обладают комплексной антикоагулянтной активностью, блокируя каскад коагуляции на более ранних этапах, и увеличивая высвобождение ингибитора тканевого фактора [61].

При сочетании диабетической ангиопатии с артериальной гипертензией для лечения сосудистых расстройств могут использоваться препараты таких групп, как антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента [43, 106].

Одним из основных механизмов регуляции сосудистого тонуса и функциональной активности форменных элементов крови является сбалансированное поступление ионов Са в клетки. Са играет роль посредника в механизмах мышечного сокращения и активации тромбоцитов. Блокаторы медленных кальциевых каналов, уменьшая поступление Са в клетки, регулируют сосудистый тонус, реактивность клеток крови. Обладая способностью снижать уровень ионизированного Са в цитоплазме, антагонисты кальция могут влиять на процесс активации тромбоцитов и на их функциональную активность [78].

Одним из антагонистов кальция III поколения является амлодипин, который обладает антиагрегантными, антитромботическими, антиатеросклеротическими свойствами [93].

В исследовании PREVENT 1999 амлодипин, применявшийся у больных АГ в дозе 10 мг/сут в течение трех лет, замедлял прогрессирование каротидного атеросклероза. Толщина комплекса интимы-медиа сонной артерии, являющегося независимым фактором риска ишемических осложнений и инсульта, снизилась в группе амлодипина и повысилась в контрольной группе. Улучшение микроциркуляции за счет дилатации артериол и улучшения эндотелиальной дисфункции позволяет использовать антагонисты кальция

в терапии диабетической ангиопатии, особенно в сочетании с артериальной гипертензией [56, 98].

Ингибиторы АПФ - группа лекарственных средств, влияющих на многочисленные патологические звенья, приводящие к функциональным и структурным изменениям, которые лежат в основе различных заболеваний сердечнососудистой системы. Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез мощного вазоконстриктора ангиотензина II, оказывающего влияние посредством стимуляции ангиотензина I-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, АПФ стимулирует высвобождение эндотелина-1. Одновременно стимулируются процессы окислительного стресса, синтезируются многочисленные факторы роста под действием которых изменяется структура сосудистой стенки. Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Вторичными мессенджерами брадикинина являются NO, простагландины, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, эндотелиальный фактор гиперполяризации. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелиального NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [71, 107].

Одним из представителей этой группы препаратов является периндоприл. По данным крупномасштабного исследования EUROPA, среди ингибиторов АПФ периндоприл отличает выраженный антиатеросклеротический эффект, а также стабилизирующее влияние на атеросклеротическую бляшку. Препарат оказывает влияние на процессы ремоделирования сердца, тормозя развитие гипертрофии левого желудочка, а при длительном употреблении способствует ее регрессу.

Периндоприл устраняет дисфункцию эндотелия и повышает фибринолитический потенциал крови, фактически снижая риск повторного тромбообразования в сосудах, в частности головного мозга. Это было показано в исследовании PROGRESS. Среди других преимуществ периндоприла следует отметить модулирующее влияние на автономную нервную систему [82, 88].

Таким образом, следует отдавать предпочтение комплексному, основанному на патогенетическом подходе, лечению такого серьезного осложнения нейропатия, развившаяся на фоне сочетания сахарного диабета с артериальной гипертензией. В связи с этим, актуальным и перспективным направлением в лечении диабетической нейропатии является использование препаратов сосудистого действия и, прежде всего, антагонистов Са и ингибиторов АПФ с учетом их вазотропного и нейропротективного действия [58, 97].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп больных

Общее количество обследованных пациентов составило 93 больных сахарным диабетом (СД) II типа (58 женщин и 35 мужчин) с давностью заболевания $13,5 \pm 1,24$ лет, в стадии декомпенсации и страдающие артериальной гипертензией. Все пациенты получали пероральные сахаропонижающие препараты различных групп (бигуаниды, препараты сульфанилмочевины, ингибиторы α -глюкозидазы). Средний уровень систолического давления составил $159 \pm 2,0$ мм.рт.ст., диастолического давления - $93,5 \pm 1,5$ мм.рт.ст.

Первая группа пациентов (45 человек) получала периндоприл в дозировке 4 мг в сутки в течение трех месяцев. Вторая группа пациентов (48 человек) получала амлодипин в дозировке 5 мг в сутки в течение трех месяцев. Обследование пациентов проводилось в начале лечения, через два и три месяца от начала лечения. Критериями исключения являлись пациенты, получающие антикоагулянты прямого и непрямого действия, антиагреганты, больные СД на инсулинотерапии, пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями печени, почек, легких и онкологическими заболеваниями.

Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, группа не отличалась достоверно по половому составу и возрасту от групп обследуемых пациентов.

При исследовании биохимических и функциональных особенностей тромбоцитов использовали показатели, полученные у пациентов с гипертонической болезнью (группа сравнения, $n=16$ человек), в нее вошли пациенты сравнимые по полу возрасту и уровню артериального давления с пациентами первой и второй групп.

2.2. Клинические методы исследования

Диагноз диабетической полинейропатии (ДПНП) устанавливался на основании:

- жалоб больных;
- данных осмотра;
- исследования болевой чувствительности;
- исследования тактильной чувствительности;
- исследования температурной чувствительности;
- исследования вибрационной чувствительности;
- исследование рефлексов.

Для количественной характеристики диабетической полинейропатии, оценки симптомов в динамике применяют различные оценочные шкалы выраженности субъективных и объективных нарушений (табл. 4, 5).

Таблица 4

Общая шкала неврологических симптомов

(Total Symptoms Score, TSS)

частота появления симптома	интенсивность выраженности симптома (баллы)			
	отсутствует	легкая	средняя	Тяжелая
Редко	0	1,00	2,0	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Шкала включает исследование четырех невропатических симптомов: онемения, жжения, парестезии, боли в конечностях. Максимальное

количество баллов по шкале составляет 14,64 (все симптомы выражены максимально).

Таблица 5

**Шкала неврологических симптомов
(Neurological Symptoms Score, NSS)**

Название симптома	Баллы
жжение, онемение, покалывание	2
Утомляемость, судороги, боли	1
Локализация:	
стопы	2
икры	1
другая	
время возникновения:	
только ночью	2
ночью или днем	1
днем	0
сразу после пробуждения	1
уменьшение симптоматики:	
при ходьбе	2
стоя	1
лежа	0

Максимальное значение показателя шкалы неврологических симптомов составляет 9 баллов. При умеренной полинейропатии показатель шкалы равен 3-4 баллам, выраженной 5-6, тяжелой - 7-9 баллов.

Болевая чувствительность проверялась при помощи иглы. Укол наносился легко и быстро, не травмируя кожу пациента, от концевых фаланг пальцев вверх. Болевые раздражения наносились, чередуясь с тактильными; при этом исследуемый получал задание давать ответ «остро» на болевой раздражитель и «тупо» на тактильный (Рис. 3). Болевая

чувствительность считалась сохранной, если больной адекватно реагировал на все уколы. Порогом нарушения болевой чувствительности считался уровень, с которого пациент начинает ощущать уколы.

Определение болевой чувствительности.

Проводится с помощью притупленной иглы, при этом наносятся легкие уколы. Проба считается положительной, если больной чувствует болевые ощущения.

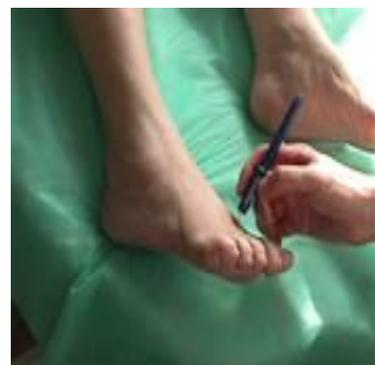


Рис. 3. Определение болевой чувствительности с помощью притупленной иглы.

Исследование тактильной чувствительности проверялась при помощи специального монофиламента Semmes-Weinstein силой воздействия 10 г. Им прикасаются перпендикулярно к поверхности кожи в течение 1,5 с с давлением, достаточным для того, чтобы монофиламент изогнулся (Рис.4). Больной должен сообщить врачу, чувствует ли он прикосновение. Отсутствие ощущения свидетельствует о нарушении тактильной чувствительности.

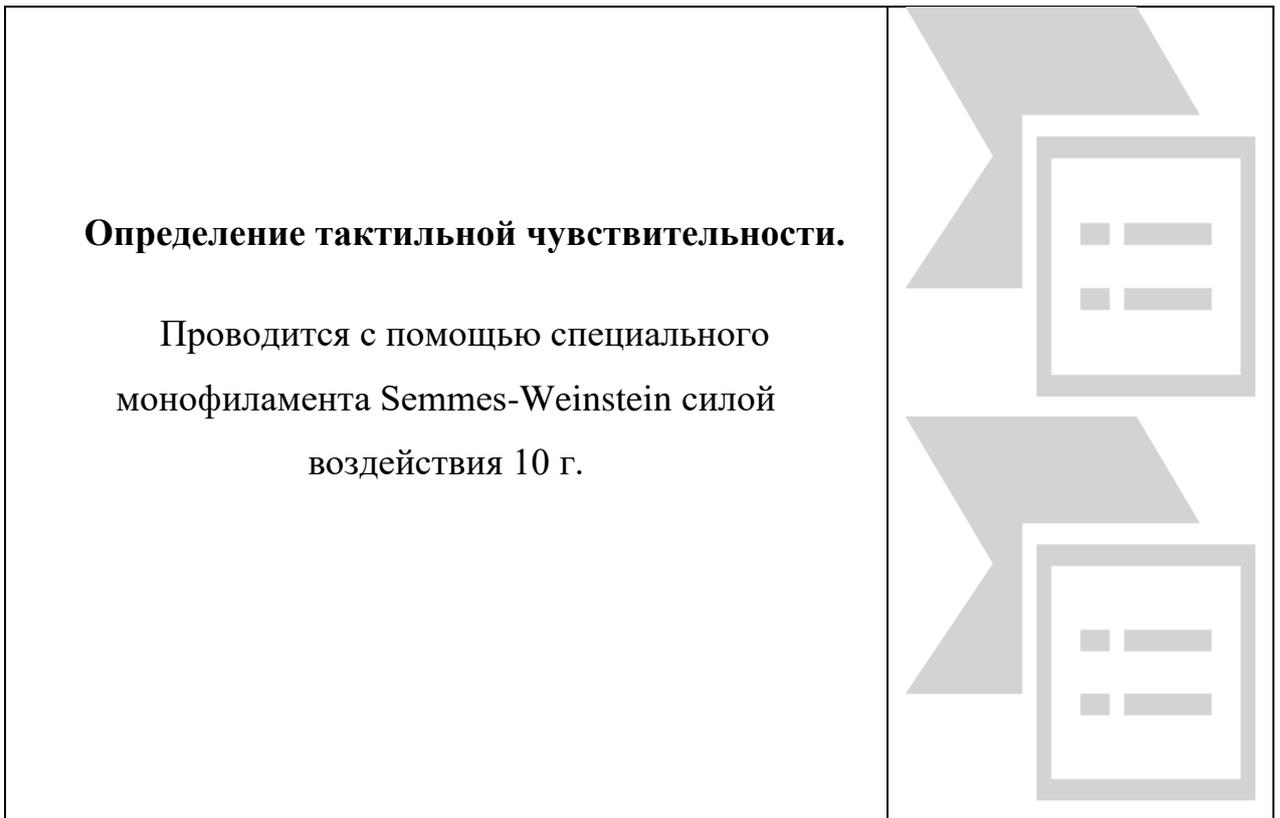


Рис. 4. Определение тактильной с помощью специального монофиламента

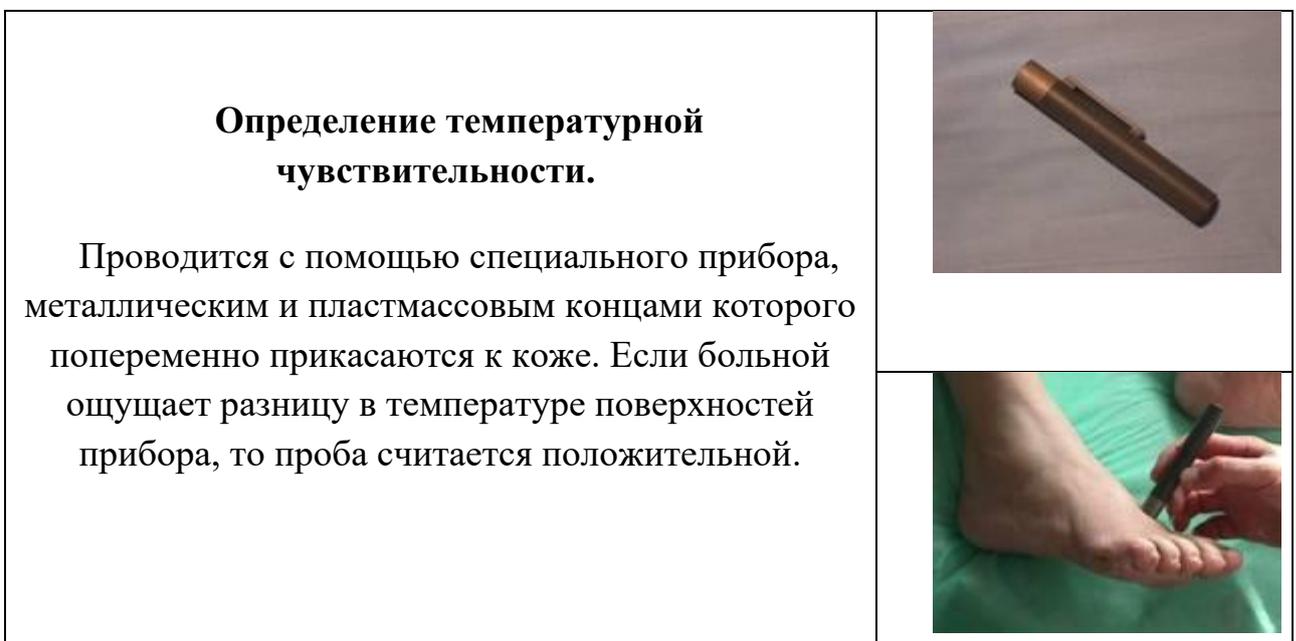


Рис. 5. Исследование температурной чувствительности.

Исследование вибрационной чувствительности проводилось камертоном (128 Гц) на кончике большого пальца левой и правой стопы

тремякратно, с последующим вычислением среднего значения. Пациента просили указать момент, когда ощущение вибрации исчезнет. Одновременно оценивалась шкала камертона и фиксировался уровень, которому соответствует конец ощущений вибрации, указанный пациентом (уровень вибрации соответствует точке схождения треугольников, удвоенных во время движений дужек камертона) Рис. 6. Чем меньше интенсивность колебаний камертона, которую ощущал больной, тем выше был порог его вибрационной чувствительности.



Рис. 6. Исследование вибрационной чувствительности камертоном

Вибрационная чувствительность считалась сохранной, если пациент ощущал вибрацию 7 УЕ и более по шкале камертона. Умеренным считалось снижение порога вибрационной чувствительности при значениях 6-5 УЕ, значительным - при значениях ниже 4 УЕ.

Способ перевода условных единиц порога вибрационной чувствительности в баллы индекса NDS показан в таблице 6.

Таблица 6

Исследование вибрационной чувствительности

Баллы	Порог вибрационной чувствительности, условные единицы	
	У основания I пальца	У медиальной лодыжки
0	6 и >	6 и >
1	5	6 и >
2	4 и <	5
3	4и<	4и<
4	0	4 и<
h	0	Н

Мышечную силу оценивают в позиции больного сидя (при сомнениях в оценке — лежа) следующим образом.

Таблица 7

Определение мышечную силу в баллы индекса NDS

0 баллов	Норма;
1 балл	снижение силы на 25 %;
2 балл	снижение силы на 50 %
3 балл	снижение силы на 75 %
3,5 балл	движение без развития усилия,
3,75 балл	сокращение мышц без движения
4 балл	Паралич

Исследование коленные рефлексы оценивают сидя (при сомнениях в оценке — с применением приема Ендрассика), ахилловы рефлексы — в позиции больного стоя на коленях на стуле (при сомнениях — в положении лежа на животе):

Таблица 8

Определение коленных рефлексов

0 балл	Норма
1 балл	снижение
2 балл	отсутствие

Таблица 9

Шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS)

Исследование рефлексов			Сумма баллов по всем четырем рефлексам
Рефлекс	Правая конечность, баллы	Левая конечность, баллы	
Коленный			
Ахиллов			
критерии оценки рефлексов: норма - 0 баллов, ослаблены - 1 балл, отсутствуют - 2 балла			

2.3 Лабораторные методы исследования

Определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1) в плазме крови проводили методом иммуоингибирования с латексной агглютинацией на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi - 911» (Берингер Мангейм, Германия).

Подсчет тромбоцитов производили в камере Горяева в фазовоконтрастном микроскопе.

Агрегацию тромбоцитов оценивали фотометрическим методом в отечественном анализаторе тромбоцитов АТ-2. Для этого стабилизированную цитратом (3.8%) в соотношении 1:9 кровь из кубитальной вены центрифугировали при 1000 об/мин -15 мин., получая обогащенную тромбоцитами плазму, бестромбоцитарную плазму получали центрифугированием при 3000 об/мин. В качестве индуктора агрегации использовали динатриевую соль аденозиндифосфорной кислоты АДФ (Reanal) в конечной концентрации 10 об/М. Проводили следующая оценка агрегатограмм: определяли МА (максимальная амплитуда агрегации) в %, t_r время достижения максимальной агрегации, t_r -время максимальной скорости агрегации (в секундах). Контрольные значения: МА - $31,0 \pm 2,8$ %, t_r 202.8 ± 18.2 с, t_2 - 49.7 ± 0.8 с.

2.4. Инструментальные методы исследования

Электронейромиографическое исследование проводили на приборе "Viking-IV" фирмы "Nicolet" (USA) при консультативной поликлинике Самаркандской областной многопрофильной больницы .В основе метода лежит применение электрической стимуляции нервного ствола с последующей регистрацией и анализом вызванных потенциалов, отводимых с иннервируемых мышц или непосредственно с самого нервного ствола. Нейромиографию проводили в горизонтальном положении больного, в помещении с постоянной температурой $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Для исследования скоростей распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов проводили стимуляцию n.peroneus, n.peroneus superficialis, n.tibialis.

Для исследования скоростей распространения возбуждения по двигательным волокнам проводили стимуляцию п. peroneus. При отсутствии ответа с n.peroneus проводили стимуляцию n.tibialis. Регистрирующие накожные электроды распалагаются на мышце и затем выбранный нерв стимулируется, что вызывает М-ответ - потенциал, возникающий в мышце при электрическом раздражении двигательных волокон нерва. Длительность стимула составляла 0,1-0,2 мс, частота стимуляции 4,1 Гц. __Стимуляцию n.peroneus проводили на уровне голеностопного сустава, головки малоберцовой кости, подколенной ямки. При этом импульсы регистрировали с m. abductor pollicis brevis. Стимуляцию n.tibialis проводили на уровне голеностопного сустава (за медиальной лодыжкой) и в центре подколенной ямки, а регистрацию производили с m. abductor hallucis longus. При оценке состояния сенсорных волокон производили стимуляцию п. peroneus superficialis (стимуляция на уровне голени, регистрация на уровне голеностопного сустава).

За нормальные показатели скорости нейронального проведения принимали величины для n. peroneus superficialis - $53,32 \pm 5.68$ м/с, для n.tibialis - 48.3 ± 4.5 м/с.

Цветное дуплексное сканирование проводили на аппарате Quantum 2000/2000V Siemens, Германия при консультативной поликлинике Самаркандской областной многопрофильной больницы. Использовали сочетание возможностей В- режима реального масштаба времени, цветного доплеровского картирования и спектральной доплерографии. В В-режиме осуществляли визуализацию сосуда, оценивали проходимость, толщину комплекса-интима-медиа (КИМ), выраженность стеноза; в С-режиме - наличие или отсутствие кровотока, дефекта наполнения, дифференцировку артерий и вен; в D-режиме -

определение кровотока по типу кривой (магистральный, измененный магистральный, коллатеральный), количественные характеристики: максимальная систолическая скорость (МСС), минимальная диастолическая скорость (МДС), индекс резистивности (RI). Локацию проводили в стандартных точках: общая бедренная артерия (ОБА), подколенная артерия (ПкЛА), передняя тиббиальная артерия (ПТА), задняя тиббиальная артерия (ЗТА).

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1. Жалобы и данные неврологического осмотра.

При анализе жалоб и данных неврологического осмотра среди обследованных пациентов отмечены боли в кистях и стопах у 11 человек (24.4.2%) в 1 группе и у 18.7% во второй группе;

- ✓ ощущения жжения и покалывания в кистях и стопах у 28.8% пациентов в 1 группе и у 37.5% во 2 группе;
- ✓ онемения в кистях и стопах у 64.4% пациентов в 1 группе и у 47.9% пациентов во 2 группе;
- ✓ ощущение усталости в голених и стопах при продолжительной физической нагрузке в первой группе у 33.3% пациентов и у 45.8% во второй группе.

В неврологическом статусе в 1 группе у 21.5% пациентов и во 2 группе у 27% больных определялись умеренная слабость и гипотрофия, мышц дистальных отделов конечностей;

- ✓ у 36(80%) пациентов в 1 группе и у 89,3% во второй группе отмечалось понижение ахилловых рефлексов;
- ✓ снижение болевой чувствительности в кистях и стопах было выявлено у 68,8% пациентов в 1 группе и у 28 (59.5%) во 2 группе.

У 77.7% пациентов в 1 группе и у 56.2% во 2 группе была снижена вибрационная чувствительность на уровне лодыжки и составила соответственно 4.66 ± 0.2 УЕ и 4.63 ± 0.1 УЕ. Данные приведены в таблице 10.

Таблица 10

Жалобы и данные неврологического осмотра

Жалобы и данные неврологического осмотра	1 гр.	2 гр.
боли в кистях и стопах	24,2%	18,7%
ощущения жжения и покалывания в кистях и стопах	28,8%	37,5%
онемения в кистях и стопах	64,4%	47,9%
ощущение усталости в голених и стопах	33,3%	45,8%
умеренная слабость и гипотрофия	21,5%	27%
понижение ахилловых рефлексов	80,3%	89,3%
снижение болевой чувствительности в кистях и стопах	68,8%	59,5%

У 77.7% пациентов в 1 группе и у 56.2% во 2 группе была снижена вибрационная чувствительность на уровне лодыжки и составила соответственно 4.66 ± 0.2 УЕ и 4.63 ± 0.1 УЕ.

Данные вибрационной чувствительности у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией приведены в таблице 11.

Таблица 11**Показатели вибрационная чувствительность**

Группа пациентов	Показатель исследования
Группа 1	4.66±0.2УЕ
Группа 2	4.63±0.1УЕ

Средний уровень систолического давления в начале обследования составил в первой группе пациентов 159±2.0 мм.рт.ст., диастолического давления - 93.5±1.5 мм.рт.ст. Во второй группе пациентов в начале обследования средний уровень систолического давления составил 161±2.3 мм.рт.ст, средний уровень диастолического давления - 91.5±1.8 мм.рт.ст. Данные приведены в таблице 12.

Таблица 12

Средний уровень систолического давления у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией

Показатель	Уровень систолического давления
Группа 1	159±2.0 -93.5±1.5 мм.рт.ст.,
Группа 2	161±2.3-91.5±1.8 мм.рт.ст.

Показатели уровня НbАс (%) у всех обследуемых пациентов до начала лечения свидетельствовали о декомпенсации сахарного диабета - в

первой группе $8,4. \pm 0.08\%$, во второй группе - $8.4 \pm 0.1\%$. Данные приведены в таблице 13.

Таблица 13

Содержание гликозилированного гемоглобина НЬАс (%) в крови пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

Группы пациентов	Показатели уровня НЬАс (%)
1 группа n=45	8.4±0.08
2 группа n=48	8.4±0.1

Достоверной статистически разницы между 1-й и 2-й группами по клиническим данным, уровню гликемии и АД получено не было.

Время достижения максимальной агрегации в обеих группах было достоверно меньшим, чем в контроле. Время максимальной скорости агрегации тромбоцитов при исследовании у пациентов обеих групп было меньшим, чем в контроле. Данные приведены в таблице 14.

Таблица 14

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией

Группа пациентов	Максимальная амплитуда МА(%)	Tr-время максимальной скорости (с секундах)
Контроль	31.0 %	202.8 с
Пациенты с ГБ	57.8 %	109.0 с
Группа 1	56.5 %	84,5 с
Группа 2	57.3 %	84.6 с

Таким образом, данные неврологического обследования и уровня артериального давления у всех обследуемых больных свидетельствовали о наличии у них диабетической полинейропатии и артериальной гипертензии.

3.2. Данные электронейромиографического исследования у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией

По данным электронейромиографии в обеих группах отмечалось значительное снижение скоростей проведения нервного импульса по отношению к контрольным показателям. Данные приведены в табл.15.

Таблица 15

Показатель электронейромиография проведения по нервного импульса

Показатель	Скорост проведения импульса (с секундах) 1-гр	Скорост проведения импульса (с секундах) 2-гр
По двигательным волокнам n tibialis	30,8 м/с	31,2 м/с
По чувствительным волокнам n.peroneus superficialis	14,1 м/с	15,8 м/с

Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1. Результаты обследования пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией, получавших периндоприл

Группа состояла из 45 пациентов, получавших периндоприл в дозировке 4 мг в сутки в течение трех месяцев.

За время лечения 24,2% пациентов из этой группы отмечали боли в кистях и стопах, в конце лечения уменьшилось в 18,7%.

Ощущения жжения и покалывания в кистях и стопах до лечения - 28,8%, в конце лечения - 15,5%.

Жалобы онемения в кистях и стопах в этой группе пациентов до лечения составило 64,4%, после лечения 47,9%.

За время лечения 33,3% пациентов из этой группы отмечали ощущение усталости в голенях и стопах, в конце лечения уменьшилось в 21,5%.

Жалобы на умеренную слабость и гипотрофию в этой группе пациентов до лечения составило 21,5%, после лечения 11%.

Жалобы на понижение ахилловых рефлексов в этой группе пациентов до лечения составило 80,3% , после лечения 45,3%.

За время лечения 33,3% пациентов из этой группы отмечали снижение болевой чувствительности в кистях и стопах 68,8%, в конце лечения уменьшилось в 59,5%. Данные приведены в табл.16.

Таблица 16

**Результаты обследования пациентов с диабетической
полинейропатией**

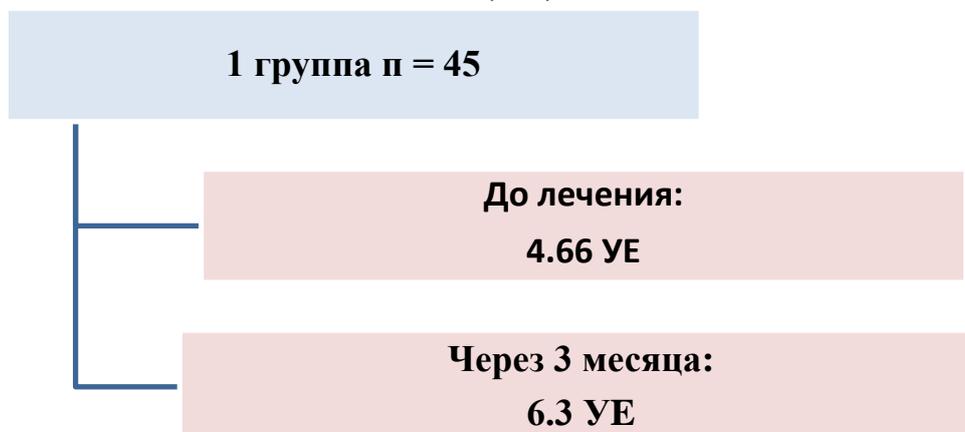
Жалобы и данные неврологического осмотра	До лечения	После лечения
боли в кистях и стопах	24,2%	18,7%
ощущения жжения и покалывания в кистях и стопах	28,8%	15,5%
онемения в кистях и стопах	64,4%	47,9%
ощущение усталости в голенях и стопах	33,3%	21,5%
умеренная слабость и гипотрофия	21,5%	11%
понижение ахилловых рефлексов	80,3%	45,3%
снижение болевой чувствительности в кистях и стопах	68,8%	59,5%

Отмечалось повышение вибрационной чувствительности: до лечения - $4.66 \pm 0.2 \text{ УЕ}$, в конце лечения - $6.3 \pm 0.2 \text{ УЕ}$ ($p < 0.001$).

Данные приведены в рис.6

Рисунок 6

Вибрационная чувствительность у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл (УЕ)

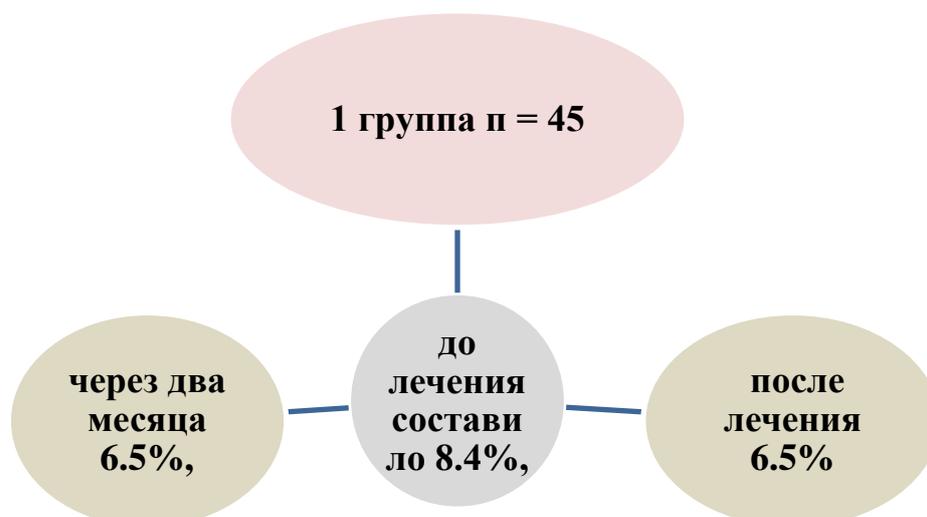


УЕ-условных единиц.

Содержание гликированного гемоглобина в этой группе пациентов до лечения составило $8.4 \pm 0.08\%$, через два месяца $6.5 \pm 0.12\%$, после лечения $6.5 \pm 0.11\%$ ($p < 0.001$), что свидетельствовало о компенсации диабета уже через два месяца лечения. Данные приведены в рис.7.

Рисунок 7

Содержание гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл



Средний уровень систолического давления до лечения составил 159 ± 2.0 мм.рт.ст., после лечения 138.7 ± 1.9 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). Средний уровень диастолического давления до лечения - 93.5 ± 1.5 мм.рт.ст., после лечения 79 ± 1.4 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). Данные приведены в рис.8.

Рисунок 8

Средний уровень систолического давления у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл



Таблица 17

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес
Максимальная амплитуда (%)	56.5%	45%	52.5%
T _г -время максимальной скорости (с секундах)	84.6с	95.5с	96.4с

Таблица 18

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, получавших амлодипин (n=48)

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес.
Максимальная амплитуда (%)	57.3±0.97	52.8±0.8*	52.5±0.8*
Tr-время максимальной скорости (с секундах)	84.6±1.1	95.5±1.4***	95.4±1.4***

*** - $p < 0.001$, * - $p < 0.05$

При исследовании сосудов методом дуплексного сканирования МСС по ПТА ко второму месяцу лечения и в конце курса лечения несколько снизилась по сравнению с начальным показателем (42.7 ± 1.4 м/с) и составила соответственно: 41.4 ± 1.2 м/с и 41.3 ± 1.3 м/с ($p > 0.05$).

По ЗТА МСС за время лечения составила 32.65 ± 1.0 м/с, что не отличалось от исходной цифры 32.4 ± 1.04 м/с, а в конце лечения (третий месяц) увеличилась до 39.9 ± 1.2 м/с ($p < 0.01$) по сравнению с показателями до лечения и через 2 месяца.

Показатель минимальной диастолической скорости (МДС) по ПТА за время лечения демонстрировал статистически недостоверную тенденцию к увеличению и составил: на втором месяце терапии 17.1 ± 0.7 м/с, в конце лечения 17.3 ± 0.78 м/с, по сравнению с исходной скоростью 16.9 ± 0.76 м/с.

МДС по ЗТА существенно не менялась за время лечения и составляла: на втором месяце, 11.5 ± 0.4 м/с, в конце лечения 11.3 ± 0.4 м/с, при начальной скорости 11.8 ± 0.5 м/с.

Показатель индекса резистивности (RI) ПТА за время лечения статистически достоверно не менялся и составил 0.64 ± 0.01 через 2 месяца ($p > 0.05$ по сравнению с исходным), а в конце лечения 0.69 ± 0.01 ($p < 0.01$

по сравнению с исходным и $p < 0.05$ по сравнению с результатом через 2 месяца лечения), при исходном показателе 0.63 ± 0.01 .

RI ЗТА за время лечения не менялся: через 2 месяца терапии - 0.64 ± 0.01 , в конце лечения 0.65 ± 0.01 , при начальном - 0.63 ± 0.02 .

Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) в исследуемых сосудах изменялась статистически недостоверно, но имела некоторую тенденцию к уменьшению и составила в ПТА в конце лечения $1,16 \pm 0.03$ мм, при исходном показателе 1.17 ± 0.04 мм, в ЗТА КИМ в конце лечения составил 1.15 ± 0.03 мм, при исходном показателе 1.19 ± 0.04 мм. Данные приведены в табл.19

Таблица 19

Показатель исследования сосудов методом дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл

Показатель	До лечения	Через 3 мес.
Комплекс интима-медиа (КИМ)	1,13мм	1,12мм
Максимальной систолической скорост (МСС)	41.0м/с	44,96+1,50м/с
Минимальной диастолической скорост (МДС)	16,07 м/с	18,6м/с
Индекс резистивности (RI)	0,63	0.68

По данным электронейромиографии при оценке скоростей проведения импульса по двигательным волокнам n tibialis получены следующие показатели: до лечения 30.8 ± 0.54 м/с, через 2 месяца 31.7 ± 0.4 м/с, после лечения 31.7 ± 0.5 м/с.

Таблица 20

Показатель исследования сосудов методом дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших амлодипин

Показатель	До лечения	Через 3 мес.
Комплекс интима-медиа (КИМ)	1,17мм	1,16мм
Максимальной систолической скорост (МСС)	41,3м/с	42,7м/с
Минимальной диастолической скорости (МДС)	16,07м/с	18,6м/с
Индекс резистивности (RI)	0,63	0,69

По чувствительным волокнам n.peroneus superficialis до лечения - $14,1 \pm 0,1$ м/с, через 2 месяца - $14,3 \pm 0,1$ м/с, после лечения - $14,1 \pm 0,1$ м/с. Результаты не имели статистически достоверных отличий. Данные приведены в табл.21.

Таблица 21

Показатель нейромиографии проведения по волокнам

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес.
▪ По двигательным волокнам n.tibialis	30.8 м/с	$31,7 \pm 0,4$ м/с	$31,7 \pm 0,5$ м/с.
▪ По чувствительным волокнам n.peroneus superficialis	14,1 м/с	$14,3 \pm 0,1$ м/с,	$14,1 \pm 0,1$ м/с

4.2. Результаты обследования пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией, получавших амлодипин

Группа состояла из 48 пациентов, получавших амлодипин в дозировке 5 мг в сутки в течение трех месяцев.

За время лечения 24,2% пациентов из этой группы отмечали боли в кистях и стопах, в конце лечения уменьшилось в 18,7%. Ощущения жжения и покалывания в кистях и стопах до лечения - 28,8%, в конце лечения - 15,5%.

Жалобы онемения в кистях и стопах в этой группе пациентов до лечения составило 64,4%, после лечения 47,9%.

За время лечения 33,3% пациентов из этой группы отмечали ощущение усталости в голенях и стопах, в конце лечения уменьшилось в 21,5%.

Жалобы умеренная слабость и гипотрофия в этой группе пациентов до лечения составило 21,5%, после лечения 11%.

Жалобы на понижение ахилловых рефлексов в этой группе пациентов до лечения составило 80,3% , после лечения 45,3%.

За время лечения 33,3% пациентов из этой группы отмечали снижение болевой чувствительности в кистях и стопах 68,8%, в конце лечения уменьшилось в 59,5%. Данные приведены в табл.22.

**Результаты обследования пациентов с диабетической
полинейропатией и артериальной гипертензией, получавших**

амлодипин

Жалобы и данные неврологического осмотра	До лечения	После лечения
боли в кистях и стопах	24,2%	18,7%
ощущения жжения и покалывания в кистях и стопах	28,8%	15,5%
онемения в кистях и стопах	64,4%	47,9%
ощущение усталости в голенях и стопах	33,3%	21,5%
умеренная слабость и гипотрофия	21,5%	11%
понижение ахилловых рефлексов	80,3%	45,3%
снижение болевой чувствительности в кистях и стопах	68,8%	59,5%

Отмечалось повышение вибрационной чувствительности: до лечения - $4.66 \pm 0.2 \text{ УЕ}$, в конце лечения - $6.3 \pm 0.2 \text{ УЕ}$ ($p < 0.001$). Данные приведены в рис.9.

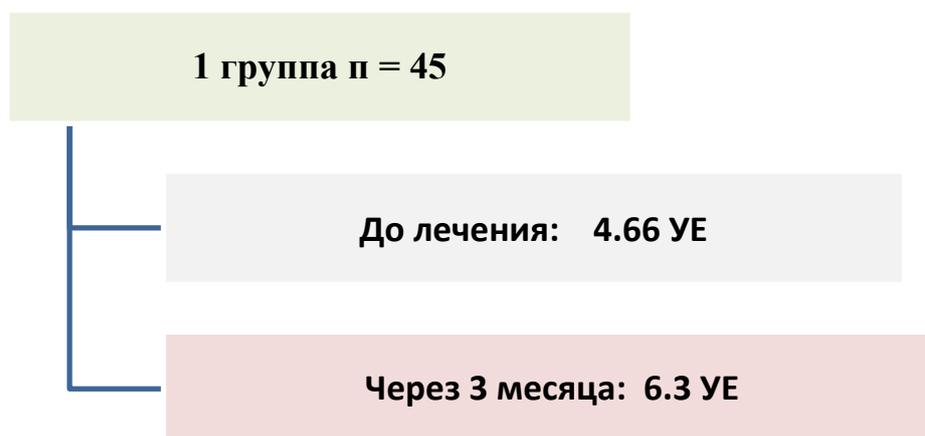


Рисунок 9. Вибрационная чувствительность у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл (УЕ)

УЕ-условных единиц.

Содержание гликированного гемоглобина в этой группе пациентов до лечения составило $8.4 \pm 0.08\%$, через два месяца $6.5 \pm 0.12\%$, после лечения $6.5 \pm 0.11\%$ ($p < 0.001$), что свидетельствовало о компенсации диабета уже через два месяца лечения. Данные приведены в рис.10.



Рисунок 10

Содержание гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл

Средний уровень систолического давления до лечения составил 159 ± 2.0 мм.рт.ст., после лечения 138.7 ± 1.9 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). Средний уровень диастолического давления до лечения - 93.5 ± 1.5 мм.рт.ст., после лечения - 79 ± 1.4 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). Данные приведены в рис.11.

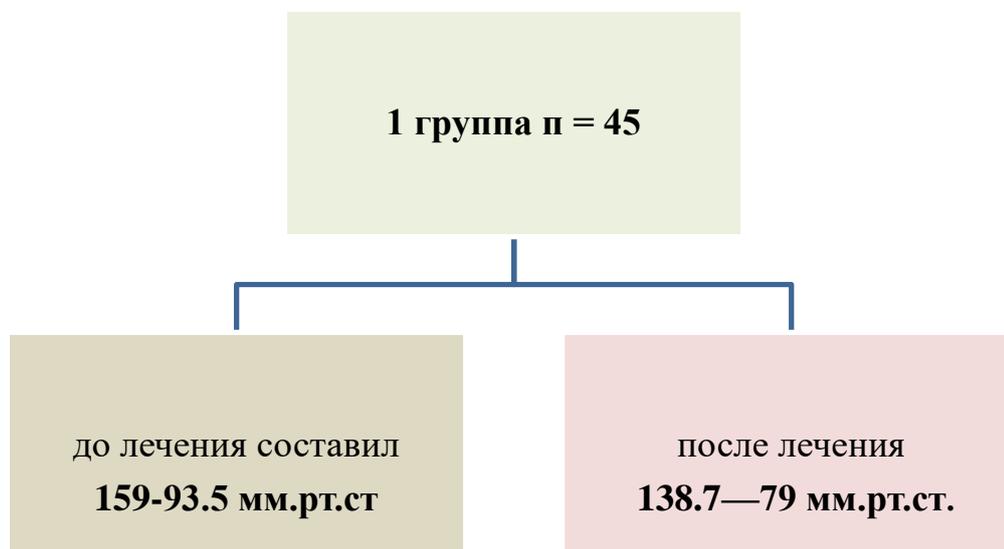


Рисунок 11

Средний уровень систолического давления у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл

Таблица 23

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес
Максимальная амплитуда (%)	56.5%	45%	52.5%
Tt-время максимальной скорости (с секундах)	84.6с	95.5с	96.4с

Таблица 24

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, получавших амлодипин (n=48)

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес.
Максимальная амплитуда (%)	57.3±0.97	52.8±0.8*	52.5±0.8*
Tr-время максимальной скорости (с секундах)	84.6±1.1	95.5±1.4***	95.4±1.4***

*** - $p < 0.001$, * - $p < 0.05$

При исследовании сосудов методом дуплексного сканирования МСС по ПТА ко второму месяцу лечения и в конце курса лечения несколько снизилась по сравнению с начальным показателем (42.7 ± 1.4 м/с) и составила соответственно: 41.4 ± 1.2 м/с и 41.3 ± 1.3 м/с ($p > 0.05$).

По ЗТА МСС за время лечения составила 32.65 ± 1.0 м/с, что не отличалось от исходной цифры 32.4 ± 1.04 м/с, а в конце лечения (третий месяц) увеличилась до 39.9 ± 1.2 м/с ($p < 0.01$) по сравнению с показателями до лечения и через 2 месяца.

Показатель минимальной диастолической скорости (МДС) по ПТА за время лечения демонстрировал статистически недостоверную тенденцию к увеличению и составил: на втором месяце терапии 17.1 ± 0.7 м/с, в конце лечения 17.3 ± 0.78 м/с, по сравнению с исходной скоростью 16.9 ± 0.76 м/с.

МДС по ЗТА существенно не менялась за время лечения и составляла: на втором месяце, 11.5 ± 0.4 м/с, в конце лечения 11.3 ± 0.4 м/с, при начальной скорости 11.8 ± 0.5 м/с.

Показатель индекса резистивности (RI) ПТА за время лечения статистически достоверно не менялся и составил 0.64 ± 0.01 через 2 месяца ($p > 0.05$ по сравнению с исходным), а в конце лечения 0.69 ± 0.01 ($p < 0.01$ по сравнению с исходным и $p < 0.05$ по сравнению с результатом через 2 месяца лечения), при исходном показателе 0.63 ± 0.01 .

RI ЗТА за время лечения не менялся: через 2 месяца терапии - 0.64 ± 0.01 , в конце лечения 0.65 ± 0.01 , при начальном - 0.63 ± 0.02 .

Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) в исследуемых сосудах изменялась статистически недостоверно, но имела некоторую тенденцию к уменьшению и составила в ПТА в конце лечения $1,16 \pm 0.03$ мм, при исходном показателе 1.17 ± 0.04 мм, в ЗТА КИМ в конце лечения составил 1.15 ± 0.03 мм, при исходном показателе 1.19 ± 0.04 мм. Данные приведены в табл. 25.

Таблица 25

Показатель исследования сосудов методом дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией получавших периндоприл

Показатель	До лечения	Через 3 мес.
Комплекс интима-медиа (КИМ)	1,13мм	1,12мм
Максимальной систолической скорост (МСС)	41.0м/с	44,96+1,50м/с
Минимальной диастолической скорост (МДС)	16,07 м/с	18,6м/с
Индекс резистивности (RI)	0,63	0.68

Таблица 26

**Показатель исследования сосудов методом дуплексного сканирования
у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с артериальной
гипертензией получавших амлодипин**

Показатель	До лечения	Через 3 мес.
Комплекс интима-медиа (КИМ)	1,17мм	1,16мм
Максимальной систолической скорост (МСС)	41,3м/с	42,7м/с
Минимальной диастолической скорости (МДС)	16,07м/с	18,6м/с
Индекс резистивности (RI)	0,63	0,69

По данным электронейромиографии при оценке скоростей проведения импульса по двигательным волокнам n tibialis получены следующие показатели: до лечения 30.8 ± 0.54 м/с, через 2 месяца 31.7 ± 0.4 м/с, после лечения 31.7 ± 0.5 м/с. По чувствительным волокнам n. peroneus superficialis до лечения - $14,1 \pm 0.1$ м/с, через 2 месяца - 14.3 ± 0.1 м/с, после лечения - $14.1 \pm 0,1$ м/с. Результаты не имели статистически достоверных отличий. Данные приведены в табл.27.

Показатель нейромииографии проведения по волокнам

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес.
▪ По двигательным волокнам n tibialis	30.8 м/с	31.7±0.4 м/с	31.7±0.5 м/с.
▪ По чувствительным волокнам n.peroneus superficialis	14,1 м/с	14.3±0.1 м/с,	14.1±0,1м/с

4.4. Сравнительная характеристика групп пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией, получивших курсы сосудистой терапии

При сравнительном анализе обеих групп несколько большее количество пациентов отмечающих субъективное улучшение состояния оказалось в первой группе. При объективном осмотре количество пациентов с неврологическими расстройствами было одинаковым.

Показатели уровня НbA1 у всех обследуемых пациентов в начале лечения свидетельствовали о декомпенсации сахарного диабета. У пациентов обеих групп наблюдалась отчетливая динамика снижения уровня НbA1 на фоне лечения сахаропонижающими препаратами. Компенсация сахарного диабета у обследуемых пациентов была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения (табл.28).

Таблица 28

**Содержание гликозилированного гемоглобина НbАс (%) в крови
пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией**

Группы пациентов	До лечения	Через 2 месяца	Через 3 месяца
1 группа n=45	8.4±0.08	6.5 ±0.12	6.5±0.11
2 группа n=48	8.4±0.1	6.7±0.12	6.5±0.1

*** - $p < 0.001$

Показатели вибрационной чувствительности достоверно увеличивались в обеих группах по отношению к начальным показателям, однако между группами достоверных различий не было (табл.29).

Таблица 29

**Вибрационная чувствительность у пациентов с сахарным диабетом и
артериальной гипертензией (УЕ)**

Группы пациентов	До лечения	Через 3 месяца
1 группа n = 45	4.66±0.2	6.3±0.21
2 группа n = 48	4.63±0.1	6.3±0.23

При исследовании агрегатограмм при АДФ 10 индуцированной агрегации у всех обследуемых пациентов наблюдался одноволновый тип кривой. В обеих группах отмечалось исходное повышение максимальной амплитуды агрегации по сравнению с контролем ($p < 0.001$). Через 2 месяца проведенного лечения и в конце курса (через 3 месяца) МА в обеих группах пациентов демонстрировала достоверное снижение, при этом статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось. Можно отметить некоторое повышение ($p < 0.001$) МА в группе пациентов,

получавших периндоприл, к 3 месяцу терапии, но показатель в этом случае все же оставался достоверно меньшим, чем до лечения.

Время достижения максимальной агрегации в обеих группах было достоверно меньшим, чем в контроле, и увеличивалось после компенсации диабета и в конце курса лечения по сравнению с начальными показателями.

Время максимальной скорости агрегации тромбоцитов при исследовании у пациентов обеих групп было меньшим, чем в контроле. Характерно, что на фоне терапии замедления максимальной скорости агрегации не наблюдалось, наоборот, показатель демонстрировал уменьшение в обеих группах пациентов. Данные приведены в таблице 30.

Таблица 30.

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

Показатель	До лечения	Через 2 мес.	Через 3 мес.
МА гр1 (%)	56.5±1	45±1.2	52.2±1.05
МА гр2 (%)	57.3±0.97	52.8±0.8	52.5±0.8

*** - $p < 0.001$, * - $p < 0.05$

При сравнении показателей дуплексного сканирования в обеих группах отмечалось их увеличение в конце лечения, однако, достоверных различий между группами не было.

При сравнении показателей электронейромиографического исследования, показатели скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам увеличились к концу исследования в обеих группах, однако статистически значимых отличий между группами не было.

В результате исследования у пациентов, получавших периндоприл или амлодипин, отмечалось значительное уменьшение жалоб и положительная динамика в неврологическом статусе к концу лечения.

Артериальное давление за период лечения имело тенденцию к снижению, с последующей стабилизацией значений на третьем месяце терапии. Компенсация артериальной гипертензии была достигнута ко второму месяцу лечения и совпадала с компенсацией сахарного диабета.

Показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, на фоне изначально повышенного тромбогенного потенциала, в целом демонстрировали обратную динамику. Показатель максимальной агрегации тромбоцитов имел тенденцию к снижению, однако, к третьему месяцу лечения несколько повысился, но оставался достоверно меньшим, чем до лечения. Время максимальной агрегации увеличивалось, но замедления максимальной скорости агрегации не наблюдалось, наоборот, показатель демонстрировал уменьшение.

Показатели МСС и МДС в исследуемых сосудах на втором и третьем месяцах лечения увеличились, а индекс резистивности не менялся. Толщина интимы-медиа имела некоторую тенденцию к уменьшению.

Электронейромиографическое исследование показало увеличение скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам.

В результате проведенного исследования, через два месяца от начала лечения в обеих группах пациентов была отмечена компенсация сахарного диабета и нормализация показателей артериального давления. Улучшение субъективных и объективных данных при оценке неврологического статуса пациентов подтверждает мнение большинства современных исследователей о ведущей роли нормализации гликемии и гемодинамических показателей в лечении диабетической полинейропатии.

Таким образом, блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

периндоприл продемонстрировали способность оказывать комплексное позитивное влияние на артериальное давление, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, скоростные характеристики кровотока в периферических артериях, показатели резистивности сосудов. При этом существенного влияния на скорость проведения нервного импульса по нервам трехмесячные курсы амлодипина и периндоприла не оказали.

Следует отметить, что эффекты периндоприла и амлодипина в отношении метаболических и функциональных показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией развиваются медленно в течение 2-3 месяцев при лечении этими препаратами.

Глава 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

5.1. Результаты клинико-неврологического обследования больных с диабетической нейропатией

Анализ клинической характеристики периферических ДН в зависимости от типа СД показал, что у 86,3% больных ДН развилась при II типе СД, в то время, как у 13,6% больных при I типе. Распределение больных по клиническим формам ДН выявило, что на фоне СД I типа показал встречалась периферическая мононейропатия (19,1%). В то время, как РП обнаруживалась у 9%, а ПП и ПНП у 10%. Таким образом, как видно из представленных данных, наиболее часто на фоне I типа СД наблюдалась ПМНП.

Проведенный нами анализ в зависимости от фазы компенсации показал, что наиболее часто ДН развивалась на фоне фазы декомпенсации (90,9%), из них на ПМНП приходилось 42,7%, РП 30%, ПП 10%. Как видно из представленных данных, все пациенты с ПМНП, РП и ПП находились в фазе декомпенсации СД. Что касается пациентов с ПНП, в фазе компенсации находились 8 больных и фазе субкомпенсации 2 больных. Из вышесказанного следует, что обострение хронического патологического процесса при ПМНП, РП и ПП приходит на фазу декомпенсации СД, на фоне которой и формируются эти осложнения. На наш взгляд фаза декомпенсации СД является провоцирующим фактором обострений заболеваний с хроническим течением, какими являются ПМНП, РП и ПП. При переходе состояния больного из декомпенсации в субкомпенсацию и компенсацию наблюдается относительная ремиссия.

Распределение больных по степени тяжести СД показало, что наиболее часто отмечалась средняя степень тяжести (у 89% больных). Тяжелая степень отмечена всего в 2-х случаях (1,8%) и легкая степень

имела место у 9% больных. Распределение внутри групп обследованных показало, что только лишь у пациентов из группы с ПНП наблюдалась легкая форма СД, в группах больных с ПМНМ, ПП и РП имела место средней степени тяжести СД.

Семиология клинических симптомов складывалась из субъективных и объективных нарушений. Одними из наиболее часто встречающихся нарушений были жалобы на боли. Субъективные признаки и болевой синдром оценивались по шкалам TSS и ВАШ.

Болевой синдром характеризовался наличием тупых, диффузных, тянущих болей в симметричных участках конечностей. У отдельных больных они были настолько сильными, что нарушали ночной сон. У 62,7% больных боли усиливались в покое, а у 28,2% при ходьбе. Нередко боли усиливались в покое после продолжительной ходьбы. У 78,2% больных боли локализовались в голених, у 29,1% в стопах, у 22,7% в бедрах, у 31,8% в кистях рук, у 12,7% в предплечье, а у 17,3% в области плеча (рис. 12).

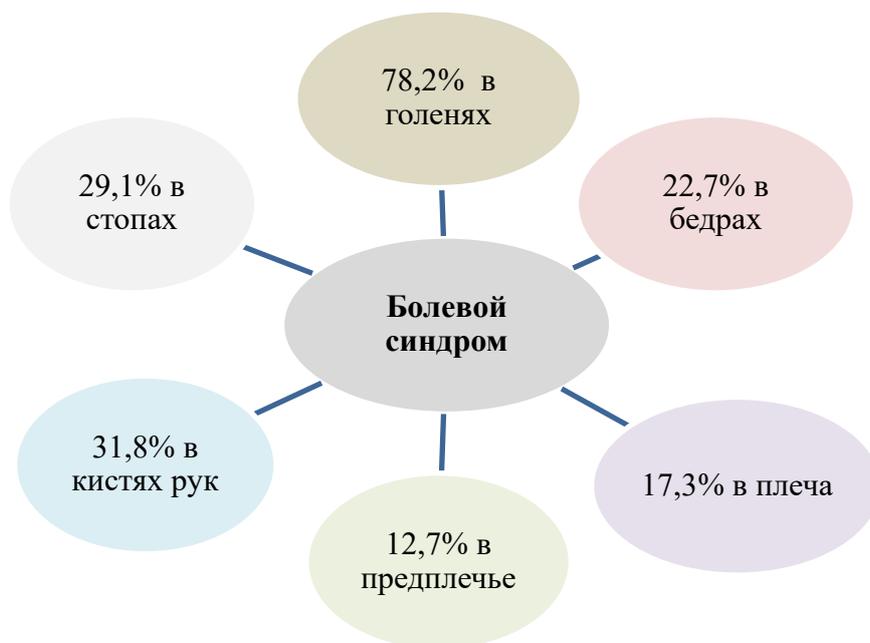


Рисунок 12

**Локализация болевого синдрома у больных с
диабетической нейропатией**

У больных с РП боли имели радикуло-ишемический характер, сопровождались положительными симптомами натяжения (Лассега, Вассермана) и распространялись соответственно уровню поражения корешка.

При ПМНМ боли локализовались соответственно зоне поражения определенного нерва.

Нередкими были и парестезии, которые проявлялись чувством покалывания, «ползание мурашек», онемения, зябкости «гудения» и жжения. На ощущение жжения в основном в стопах указывали 12,4% больных. При наличии указанного симптома больные предпочитали ночью не закрывать стопы и прикасаться стопами к холодному предмету. Иногда чувство жжения усиливалось при прикосновении белья, что заставляло таких больных бинтовать ноги, ибо даже прикосновение шелкового белья вызывало ощущение «как будто ноги режут». Указанные ощущения усиливались в сырую погоду. Парестезии чаще локализовались в симметричность стоп и голеней у 61,8% больных в кистях рук.

Больные, имеющие дизестезии жаловались на ощущение резиновых подошв, наличие «ватных или деревянных» ног, на подошвах «одет мех» и.т.д. У ряда больных проявлялся «синдром беспокойных ног», которые наблюдаются не только при диабетической полинейропатии, но и при многих других заболеваниях, а по данным некоторых авторов и у 5% здоровых лиц.

Следующими по частоте встречаемости были мышечные судороги, которые имели тонический характер. Часто отмечались болезненные тонические судороги (crampi) в икроножных мышцах. Несколько реже они были в мышцах стоп и значительно реже в мышцах бедер и кистей рук. Обычно они возникали в покое, в ночное время (чаще после утомления ног при физической нагрузке вечером - длительная ходьба, бег) при охлаждении и нередко отмечались в период декомпенсации диабета.

Непосредственно же крампи появлялись во время сна при сильном «вытягивании» ног, что и в состоянии бодрствования вызывало крампи. Это побуждало больных избегать такие движения. При частых крампи больные несколько раз ночью вынуждены были вставать (что значительно нарушало ночной сон), массировать судорожно сокращенные мышцы, ходить. Как видно из таблицы жалобы на крампи предъявляли 44,5% больных. Чувство слабости и тяжести в нижних конечностях (а у некоторых еще и в верхних) отмечали 39,1% больных, хотя при исследовании снижение силы выявлялось у 36,4% из них. В период выраженной декомпенсации диабета частота указанных нарушений значительно увеличивалась.

Объективные нарушения складывались из расстройств чувствительности по полиневритическому, корешковому и невральному типам. Снижение чувствительности по корешковому типу у 42% больных, снижение чувствительности по полиневритическому типу у 82% больных, по невральному типу у 25% больных.рис. 13.



Рисунок 13

Показатель снижение чувствительности

Тактильная гипестезия имела место у 31,8%, гипалгезия у 50,9%, гипералгезия у 21,8%, температурная гипестезия у 41,8% больных. Исследование глубоких видов чувствительности показало, что понижение вибрационной чувствительности имеет место у 77,3% больных, нарушение мышечно-суставного чувства и дискриминационной чувствительности у 12,7 и 1,8% соответственно. Учитывая выраженные нарушения вибрационной чувствительности у всех пациентов, нами проведен анализ изучения вибрационной чувствительности по данным камертональной пробы.

Результаты объективного клинико-неврологического обследования показали наличие наряду с чувствительными также и двигательных нарушений. Они проявлялись атрофиями мышц конечностей преимущественно дистальных отделов у 18,2%, проксимальных отделов у 2,7% больных. Парезы в конечностях наблюдались у 19,1% больных, в том числе в дистальных отделах у 18,2%, в проксимальных отделах у 0,9% больных.

Наряду с указанными расстройствами имели место нарушения рефлекторной сферы, которые проявлялись неравномерным снижением или отсутствием ряда сухожильных рефлексов. При клинико-неврологическом исследовании у больных обнаружены снижение пателлярного рефлекса у 68,2% больных, снижение ахиллового рефлекса у 68,2% больных, отсутствие пателлярного рефлекса у 22% больных, отсутствие ахиллового рефлекса у 35% больных.

У всех пациентов имели место трофические нарушения в виде истончения кожи (11,8%), гиперкератоза (39,1%) и сухости кожи (40,9%).

Далее нами проведен анализ оценки жалоб пациентов или общей оценки симптомов по шкале TSS (Total Symptom Score) D.Ziegler и соавт. (2000). Так как основными симптомами, объективно отражающими наличие диабетической периферической нейропатии являются: боль, жжение, онемение и парестезии, авторами предложено каждый симптом

оценивать по интенсивности и по частоте. Каждый из 4 симптомов оценивается по шкале TSS, затем баллы, полученные по каждому отдельному симптому, суммируются.

Результаты оценки балльной выраженности жалоб больных по шкале TSS показало, что, в целом, у всех пациентов балльная выраженность равнялась $6,07 \pm 0,08$ баллам, что при сравнении с показателями группы сравнения составило 68,6%. В 3-х группах отдельно обследованных больных выраженность жалоб пациентов по шкале TSS превалировала в группе больных с радикулопатиями (РП) и составила в среднем 5,89 баллов. К ним приближались показатели в группе больных с ПП, которые составили 6,68 балла. Наименьшая балльная выраженность по шкале TSS отмечалась в группе пациентов с ПМНП и составила 5,86 балла. Сопоставление с группой сравнения выявило выраженное отклонение от показателей последней более чем на 62,8%. Здесь следует отметить, что параметры балльной выраженности по шкале TSS в группе сравнения не превышала 3,6 балла.

Таким образом, результаты оценки балльной выраженности жалоб пациентов с периферической нейропатией выявили повышенные показатели балльной выраженности равные в среднем 6,68 балла у всех обследованных больных, что составляло отклонение от параметров в группе сравнения равная 85,6%. Это позволяет судить о том, что такие субъективные ощущения у больных как боль, жжение, онемение и парестезии значительно превалируют у пациентов с диабетической нейропатией по сравнению с недиабетической нейропатией.

Кроме того, нами проведено сопоставление с показателями балльной выраженности по шкале TSS у пациентов с изолированной полинейропатией (ПНП), где средний балл составил 4,5, что значительно отличалось от показателей в основных группах обследованных и процент отклонения составил 25,0%.

Таким образом, наличие сопутствующей патологии усиливает явления полинейропатии. Субъективные ощущения больных имеющих полинейропатию усиливались при наличии сопутствующей радикулопатии, плексопатии или мононейропатии.

Анализ средних показателей выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ выявил определенные закономерности. Следует отметить, что в группе сравнения выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ не превышает 4,2 балла, в то время как у всех больных основной группы балльная выраженность по шкале ВАШ составила $7,69 \pm 0,13$ балла.

Раздельно в 3-х подгруппах обследованных наибольшая выраженность болевого синдрома наблюдалась во 2-ой группе больных с ПП и составила $8,90 \pm 0,18$ балла, что приближалось к максимальным показателям (10 баллов).

К ним приближались параметры 1-й группы обследованных с РП, которые составили $8,11 \pm 0,16$ балла, меньшая выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ отмечалась у пациентов с ПМНП и составила 6,95 балла. Сопоставление этих показателей с результатами в группе с изолированной ПНП показало, что средний балл по шкале ВАШ равнялся в этой группе 5,1 баллам.

Таким образом, наличие комплексного поражения периферических нервов способствует усугублению синдрома полинейропатии, выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ равнялась 7,69 баллам и на 83,1% отличалась от показателей группы сравнения, на 50,8% от показателей изолированной группой с ПНП.

5.2. Сравнительная характеристика результатов обследования камертональной пробы в группах обследованных больных.

Известно что, при диабетической нейропатии часто страдает вибрационная чувствительность. Вибрационную чувствительность

оценивали при помощи градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц. В целом у всех больных СД в высокой степени достоверно снижено восприятие интенсивности и длительности вибрации на нижних и верхних конечностях по сравнению со здоровыми исследуемыми.

Так в группе с радикулопатиями при определении вибрационной чувствительности при помощи камертона на большом пальце стопы средняя величина вибрационной чувствительности была равна в среднем справа 3.4, слева 3.5;

У больных с нейропатией лучевого нерва отмечалось снижение вибрационной чувствительности до 5,5 на стороне пораженного нерва.

У больных в группе с плексопатиями так же определение вибрационной чувствительности в верхних конечностях выявило где среднюю величину равную 5,8.

Проведенный нами анализ полученных данных выявил определенный параллелизм в нарушении вибрационной чувствительности в верхних и нижних конечностях.

Так, отклонения были в большей степени выражены на нижних конечностях. В ряде случаев выпадение вибрационной чувствительности отмечалось только на нижних конечностях.

Асимметричное нарушение вибрационной чувствительности также отмечалось у 1/3 больных чаще на нижних, чем на верхних конечностях. Приведенные данные свидетельствуют о том, что снижение вибрационной чувствительности у больных СД является одним из объективных признаков поражения периферических нервов, что может быть использовано для диагностики наличия и выраженности диабетической нейропатии.

5.3. Результаты ЭНМГ - исследований у больных с диабетическими нейропатиями

В последние годы для изучения нервно мышечной патологии при диабете используются методы локальной и глобальной электронейромиографии (ЭНМГ). При этом получены данные, которые хотя и недалеко однозначно трактуются авторами, все же могут свидетельствовать о патологии клеток переднего рога, аксонов и мышц у больных как имеющих, так и не имеющих клинические проявления полинейропатии. ЭНМГ имеет наибольшую диагностическую значимость при распознавании патологии периферической нервной системы и скелетной мускулатуры. Это в определенной мере обусловлено тем, что основные показатели ЭНМГ-СПИ по нервам и неврално-мышечные вызванные потенциалы - прежде всего, отражают состояние нервно-мышечной системы. Кроме того исследования последних лет показали, что с помощью ЭНМГ можно регистрировать не только нервно-мышечные изменения, но и изменения, наступающие при патологии сегментарного аппарата спинного мозга.

В неврологической практике широко известно, что при сахарном диабете нередко развиваются нарушения нервной системы. В настоящее время сахарный диабет рассматривают как группу заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма глюкозы. При диабете развиваются три основных неврологических синдрома: 1) дистальная симметричная полинейропатия, 2) проксимальная моторная нейропатия, 3) локальные и множественные нейропатии. Общим для всех этих форм является постепенность развития и прогрессивность течения. По литературным данным мы отметили, что единого сформированного мнения о электронейромиографических проявлениях при радикулопатиях, плексопатиях, мононейропатиях при СД не существует, что и явилось поводом для анализа наших исследований в данном аспекте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистые нарушения оказывают серьезное влияние на формирование диабетической полинейропатии, особенно при сочетании СД и АГ, значительно ухудшая течение и прогноз этого осложнения.

Полученные данные позволили выявить особенности изменений сосудистого компонента патогенеза диабетической полинейропатии.

Снижение антиоксидантной защиты являются одним из патогенетических компонентов повреждения нервной ткани и сосудистой стенки, подчеркивая тем самым взаимосвязь повреждающих механизмов в патогенезе диабетической полинейропатии.

Учитывая общие процессы, лежащие в основе повреждения сосудистой стенки при СД и при АГ, можно предполагать более сильное истощение компонентов антиоксидантной защиты при этом сочетании.

Нарушение первичного звена гемостаза при повреждении эндотелия в условиях гипергликемии связано с резким снижением тромборезистентности и активацией факторов стимулирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов.

При исследовании агрегационной функции тромбоцитов у обследуемых пациентов отмечалось усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (повышение максимальной амплитуды агрегации, укорочение времени максимальной скорости агрегации и времени достижения максимальной агрегации).

Изучение функциональных параметров кровотока в сосудах нижних конечностей у обследуемых пациентов методом дуплексного сканирования показало существенное ухудшение скоростных показателей и индекса резистивности, утолщение комплекса интима-медиа в периферических сосудах. Эти данные подтверждают имеющиеся в литературе многочисленные сведения о выраженных морфологических изменениях со стороны сосудистой стенки при таких заболеваниях как АГ и СД. По-

видимому, сочетание этих патологических процессов оказывает синергичное, взаимоусиливающее влияние на артериальное русло, тем самым усугубляя структурные изменения сосудистой стенки, увеличивая риск тромбообразования и проявления атеросклероза.

Полученные в исследовании показатели отражают состояние кровотока в нижних конечностях пациентов с СД второго типа и АГ и соответствуют тяжести неврологических расстройств.

При электронейромиографическом исследовании было выявлено значительное снижение скоростей проведения нервного импульса по нервным волокнам по сравнению с контролем. Данные изменения определялись у всех обследуемых пациентов, что подтверждало вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы и являлось одним из диагностических критериев диабетической полинейропатии. Ухудшение электронейрофизиологических показателей в данном исследовании на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции и снижении показателей кровотока, по всей вероятности, связано, прежде всего, с эндоневральной гипоксией, результатом которой, является запуск многих патологических процессов в нервной ткани.

Оценка состояния сосудистого русла методом среднеполюсной МР-ангиографии оказалась неэффективной у обследуемых пациентов обеих групп, что связано с техническими возможностями этого метода и отсутствии необходимых показателей для динамической оценки состояния кровотока.

Сочетание СД второго типа и АГ характеризуется вовлечением в патологический процесс многих повреждающих факторов и диктует необходимость патогенетически обоснованной терапии. В данном исследовании проводилось изучение влияния на звенья патологического процесса препаратов двух групп: и АПФ-периндоприла и антагониста кальция- амлодипина. Препараты этих групп были выбраны не случайно,

так как учитывалось их вазодилатирующее (гипотензивное) и нейротрофическое действие.

По данным обследования пациентов в конце курса лечения в обеих группах пациентов наблюдалась положительная динамика со стороны жалоб и неврологического статуса. Так у большинства пациентов отмечалось снижение болевого синдрома в конечностях, повышение чувствительности в кистях и стопах. Объективно отмечалось нарастание вибрационной чувствительности.

В результате проведенного лечения в обеих группах пациентов наблюдалась положительная динамика артериального давления, улучшения со стороны показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

В обеих группах пациентов наблюдалось увеличение скоростных показателей кровотока, снижение резистивности сосудов, тенденция к уменьшению толщины комплекса интима-медиа за время лечения, что свидетельствует об улучшении периферического кровообращения.

Электронеурографические показатели в обеих группах за время лечения существенно не менялись, что возможно, обусловлено отсутствием прямого влияния на это патологическое звено со стороны используемых препаратов.

При сравнении исследуемых показателей в обеих группах через два месяца лечения и в конце лечения, положительная динамика этих значений несколько замедлилась, из чего можно сделать вывод, что назначение препаратов обеих групп требует более длительного курса лечения.

У исследуемых показатели в обеих группах в конце лечения, существенных различий не выявило, что свидетельствует о примерно одинаковой эффективности их терапевтического действия в отношении диабетической полинейропатии и АГ.

Полученные в данном исследовании результаты подтверждают целесообразность использования периндоприла и амлодипина в лечении диабетической полинейропатии в сочетании с АГ.

ВЫВОДЫ

1. Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией являются усиление агрегационной способности тромбоцитов.
2. Блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл являются эффективными препаратами при неврологических расстройствах у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.
3. Эффекты амлодипина и периндоприла в отношении эндотелиально-тромбоцитарных дисфункций при сахарном диабете и артериальной гипертензии развиваются медленно в течение 2-3 месяцев при лечении этими препаратами.
4. Наиболее информативными диагностическими комплексами, позволяющими оценить состояние эндотелия, функцию тромбоцитов, состояние периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, являются цветное дуплексное сканирование и лабораторные методы оценки метаболизма и агрегационной активности тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метаболических и функциональных особенностей тромбоцитов позволяют оценить состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией и обеспечить контроль эффективности проводимой терапии.
2. Цветное дуплексное сканирование и магнитно-резонансная ангиография нижних конечностей у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией позволяют оценить состояние периферических артерий и получить характеристики кровотока в них.
3. Блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл целесообразно применять в комплексной терапии у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией с использованием в виде длительных курсов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии. /Consilium Medicum - 2013.- №6.- С.24-30.
2. Аметов А.С. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии / Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р.// РМЖ. 2009. Т. 13. №6.- С. 339-343.
3. Антонова К.В. Антиоксидантные эффекты пробукола в комплексной терапии сахарного диабета типа 2. / Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. // Проблемы эндокринологии.- 2009. - №4.
4. Астахов Ю.С. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии. /Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е.// Клиническая офтальмология - **2013.**- Т. 4, N 3 - С.96-101.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Синдром гипергликемии - сахарный диабет. // Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний - М. Медицина, 2012 - с.345-457.
6. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза./ Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., и др. 2011. - 243 С.
7. Баранцевич Е.Р. Неврологические проявления сахарного диабета: Дис. докт. мед. наук: 14.00.13 / Росс, науч.-исслед. нейрохирург, ин-т. им. проф. А.Л.Поленова. - Санкт-Петербург, 2010.-252с.
8. Баранцевич Е.Р., Алексеева Е.С. Оценка микроциркуляции у больных с диабетической полинейропатией // Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике: Научно- практическая конференция. СПб.- **2014.**-С. 10-11.
9. Бегма А.Н., Бегма И.В. Современные взгляды на метаболическую терапию диабетической полинейропатии // М. Журнал Фарматека.- **2015.**- №12 (107).

10. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции / Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. // Фарматека: Международный медицинский журнал.-**2014**.-№6.-С. 62-72.
11. Болдырев А.А., Куклей М.П. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге. // Нейрохимия - 2010 - Т. 13, №4 - С. 271-278.
12. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение диабетической полинейропатии. Врач. 2011.- № 23. - С.9.
13. Гурьева И.В. Новые возможности применения бенфотиамина для предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета// РМЖ.- **2015**- Т. 13, № 15.-С. 999-1002.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. Универсум Паблишинг, 2009.- С.269-278.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. Москва, 2010; С. 104, издание второе.
16. Дибиров, М.Д. Диабетическая стопа: выбор лечения у лиц пожилого и старческого возраста / М.Д. Дибиров // Consilium medicum. - 2013. - №12. - С.727-732.
17. Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. Об оценке состояния макулы у больных сахарным диабетом // Тезисы I Всероссийского семинара «Макула – 2014». - Ростов-на-Дону.- **2014**. - С. 208-210.
18. Занозина О.В. _Необходимость и достаточность использования антиоксидантов в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа./ Занозина О.В., Боровков Н.Н., Балаболкин М.И., Рунов Г.П. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.
19. Кириченко А.А. Механизм действия и клиническое применение тиклопидина.// Кардиология.- 2009.-N 4.- С.75-80.

20. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутаза, основанный на реакции окисления кверцетина /Костюк А., Потапович А.И., Ковалева И.В. // Вопр. мед. Химии,- 2009 .- Т.36, №2.- 88-91.
21. Кузин А.И. Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 у больных с метаболическим синдромом: особенности влияния на липидный спектр / Кузин А.И., Чередникова М.А., Васильев А.А., Камерер О.В.// Артериальная гипертензия. - 2013. - № 2. - С. 67-70.
22. Ляйфер А.И., Солун М.Н. Система перекисного окисления липидов, антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий. // Пробл. эндокринологии. - 2009 - №1 - С.57-60.
23. Мельникова Е.В., Шестакова С.А Перекисное окисление липидов при артериальной гипертензии //«Ученые записки СПбГМУ им.акад. И.П. Павлова».-2009 - Т. VI, N 1. - С.57-61.
24. Недосугова Л.В. Альфа-липоевая кислота в комплексном лечении диабетической нейропатии. // Международный эндокринологический журнал.- **2015**.- Т2, N8.- С.49-51.
25. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия /Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. // в кн. «Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции» под ред. Н.Н. Петрищева.- СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2013.- С. 4-48.
26. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия /Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. // в кн. «Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция» под ред. Н.Н. Петрищева.- СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2013.- С. 4-38.
27. Покровский А.В. Комплексный подход в лечении критической ишемии при диабетической стопе/ Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Федосеева А.К. /Труды научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики

- поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». М.,2010. С.157-163.
28. Скоромец А.А. Нервные болезни: учебное пособие. /Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А.// М: МЕДпресс-информ.- 2013.- 552С.
 29. Скоромец А.А. Поражения нервной системы при нарушении углеводного обмена /Скоромец А.А., Султанова Л.С., Улицкий Л.А. // Ашхабад, 2010.- 204 С.
 30. Скоромец А.А. Комплексная оценка эффективности лечения диабетической энцефалопатии / Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Петрова Н.Н., Мельникова Е.В.// Журнал неврологии и психиатрии, 2012.,- №1. - С. 30-32.
 31. Смирнов И.И. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: современная лечебная тактика/ Смирнов И.И., Ильченко И.А., Шеменова Е.Ю., Заозерская Н.В. // Медицина неотложных состояний. 2011. №1. С.8.
 32. Токмакова А.Ю. Антикоагулянты в терапии диабетической макроангиопатии./ Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н., Анциферов М.Б.// Consilium medicum.- 2012.- N4 (10).- С. 535-536.
 33. Храмилин В.Н.Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет,- 2010.-N4.- С. 1-8.
 34. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // Сердце. - 2013. - Т. 2, № 3(9). - С.102- 144.
 35. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. - 2010.- №9(2).- С. 88.
 36. Шилов А.М. Клиническое значение суточного мониторирования гликемии у больных с нарушением углеводного обмена./ Шилов А.М., Авшалумов А.С., Синицина Е.Н., Марковский В.Б.// Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.-2010.-№1.- С. 32-35.

37. Шустов С.Б., Астамирова Х.С. Эндотелиопротекция при сосудистых осложнениях сахарного диабета /В кн. «Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция» под. Ред. Н.Н. Петрищева - СПб.: Изд-во СПбГМУ.2013.- с. 115-133.
38. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium // J. Thromb. Haemost. - 2009. - Vol.3, N 7. - P. 1392-1406.
39. Andersen N., Knudsen S., Poulsen P. et al. Dual blockade treatment in hypertensive diabetes patients // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. - 2013. -4(2).-P. 96-9.
40. Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood ssure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res Opin. 2009 Jan;21(1):113-9.
41. Arcaro G., Cretti A., Balzano S. et al. Bonadonna Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans: Sites and Mechanisms Circulation 2012; 105: 576-582.
42. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., et al. Preserving renalfunction in adults with hypertension and diabetes: A consen susapproach. National Kidney Foundation Hypertensionand Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2010;36:646, с. 61.
43. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overbaus M. And all. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. J. Physiol. Heart. Circ. **2015**. 289, 228 - 236.
44. Barkis G.L. Pathogenesis of hypertension in diabetes // Diabetes Rev. 2009. Vol.3. P.460-476.
45. Barkus G.L., Weir M.R., DeGuattro V., McMahon F.G. Effect of an ACE inhibitor /calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. Kidney International 2010; 54: 1283-1289.

46. Barnett A.H. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview. // Am. J. Med. - 2011 - V.90 - N6A - P.67-73.
47. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. // Diabetes - 2009 - V.40 - P.405-412.
48. Bertora P., Valla P., Dezuanni E., Osio M., Mantica D., Bevilacqua M. Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibers // J. Neurol.- 2010.- V.245, N 2.- p.81-
49. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature - 2011 - V.194.- N4832. - P.927-929.
50. Boulton A.J.M. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association.// Diabetes Care.- 2009.- V.28.-P. 956 - 962.
51. Boulton A.J.M. Diabetic Somatic Neuropathies./ Boulton A.J.M., Rayaz Malik, Arezzo JCA, Sosenko JM // Diabetes Care.- 2011.- N27.- P. 1458-1486.
52. Haffiier S., Lehto S., Ronnema T., et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 339:229-234.
53. Haidara M.A. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus./ Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA.// Curr Vase Pharmacol.-2012.-V.4.- P.215-227.
54. Hamada J., Kitoh R., Raskin P. Association of erythrocyte aldose reductase activity with diabetic complication in type I diabetes mellitus. // Diabetic Med. - 2011 - V.10 -P.33-38.
55. Hamilton M.G., Tranmer B.I., Aner R.N. Insulin reduction of cerebral infarction due transient focal ischemia. // J. Neurosurg. - 2009 - V.82, N2 - P.262-268.
56. Hara H., Onodera H., Yoshidomi M., Matsuda Y., Kogure K. Staurosporine, a novel protein kinase C inhibitor, prevents postischemic

- neuronal damage in the gerbil and rat. // J. Cereb. Blood Flow Metab. - 2009 - V.10 - P.646-653.
57. Harati Y. Diabetes and the nervous system. // Endocr. Metab. Clin, of N.Am. 2012 - V.25, N2 - P.325-359.
58. Harati Y., Low P.A. Automatic peripheral neuropathies: diagnosis and clinical presentation. // In: Current Neurology. Ed. S.H.Appel / Chicago - 2010 -P.105.
59. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. // J. Neural. Transm. - 2013-V. 105-P. 415-422.
60. Hoyer S. Models of Alzheimer's disease: cellular and molecular aspects. // J. Neural. Transm. - **2014** - V. 49 - P. 11 -21.
61. Hoyer S., Miller D., Plaschke K. Desensitization of brain insulin receptor: effect on glucose /energy and related metabolism. // J. Neural. Trasm. - 2009-V. 44-P. 259-268.
62. Ichord R.N., Johnston M.V., Traystman R.J. MK801 decreases glutamate release and oxidative metabolism during hypoglycemic coma in piglets. //Brain Res. Dev. Brain Res. - 2009 - V.128-P.139-148.
63. Jaraddeh S.S., Prieto T.E., Lobeck L.J. Progressive polyradiculoneuropathy in diabetes: correlation of variables and clinical outcome after immunotherapy // J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 2010.- V.67, N 5.- p.607-618
64. Jeffrey Muha // Local wound care in diabetic foot // Postgraduate medicin, Jul 2010, Vol 106, N1.
65. John L. Culleton // Preventing diabetic foot complications // Postgraduate medicin, Jul **2014**, Vol 106, N1.
66. Jude E.B., Boulton A.J.M. End-stage complications of diabetic neuropathy. Diabetes Rev **2014**; 7: 395-410
67. Jude E.B., Boulton A.J.M. // End-stage complications of diabetic neuropathy. Diabetes Rev.-2012.- N7.- P. 395-410.

68. Kaneto H. // Activation of the Hexosamine Pathway Leads to Deterioration of Pancreatic beta -Cell Function through the Induction of Oxidative StressJ./ H. Kaneto, G. Xu, K.-H. Song, K. Suzuma, S.//Biol. Chem.- August/O.- 2011.- V.276(33).- P.31099 - 31104.
69. Kempler, P. Complete Restoration of Sensory Nerve Dysfunction I Newly diagnosed Type 1 Diabetic Patients Following Long Term Benfotiamine Treatment (Two Cases)./ Kempler P., Keresztes K., Istenes I., Hermanyi Z., Vargha P.// 7th International Symposium on Diabetic Neuropathy Somerset West, South Africa.- 2009. - P. 2.
70. Kim J., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. Circulation. 2011; 113: 1888-1904.
71. Koyuncuoglu H., Aricioglu F. Previous chronic blockade of NMDA receptors intensifies morphine dependence in rats. // Pharmacol. Biochem. Behav. -2009 - V.39 - P.575-579.
72. Kraft S.A., Larson C.P., Shuer L.M., Steinberg G.K., Benson G.V., Pearl R.G. Effect of hyperglycemia on neuronal changes in a rabbit model of focal cerebral ischemia. // Stroke -2011 - V.21 - P.447-450.
73. Krushner M., Nencici P., Reivich M. Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism and clinical outcome. // Ann. Neurol. - 2013 - V.28 - P.129-135.
74. Kuboki K. Regulation of endothelial constitutive nitric oxidesynthase gene expression in endothelial cells and in vivo: apecific vascular action of insulin / Jiang ZY., Takahara N., Ha SW. et al. II Circulation. - 2009 (Feb. 15). - Vol. 101. -№6.-P. 676-681.
75. Kumar J.S. et al. Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain. // Metabolism - 2013 - V. 42 - P. 1435-1439.
76. Kunisaki M., Bursell S. -E., Umeda F., Nawata H., King G.L. Normalization of diacylglycerol-protein kinase activation by vitamin E in

- aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. //Diabetes - **2014**-V.43 - P. 1372-1377.
77. Lannert H., Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and cerebral energy metabolism in adult rats. // Behav. Neurosci. - 2011 - V. 112 - P. 1199-1208.
 78. Lannes B., Micheletti G. Sensitization of the striatal dopaminergic system induced by chronic administration of a glutamate antagonist in the rat. // Neurosci. Biobehav. Rev. - **2015** - V.21 - P.417-424.
 79. Lauer G., Sollberg S., Cole M. et al. Expression and proteolysis of VEGF is increased in chronic wounds // J.Invest.Dermatol. - 2009.- Vol.115. - P.12-18.
 80. Levy J. et al. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? // Am. J. Med. - 2009 - V. 96 - P. 260-273.
 81. Levy P. "Epidemiology and Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease". Clin Cornestone; 2012:4(5): 1-15.
 82. Lewis E.J., Hu Y., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. // N. Engl. J. Med. - 2013 - V.20- P. 1456-1462.
 83. Li P.A., Shuaib A., Miyashita H., He Q.P., Siesjo B.K., Warner D.S. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. // Stroke - 2010 - V. 31, N. 1 - P. 183-192.
 84. Liao G.Y., Leonard J.P. Insulin modulation of cloned mouse NMDA receptor currents in *Xenopus* oocytes. // J. Neurochem. - 2009 - V.73 - P. 15101519
 85. Liebl A. Assessing cost of complications with type 2 diabetes in Germany./ Liebl A., Goertz A., Spanneimer A., Reitberger U., Renner R. // Poster presentation at EASD, Jerusalem September Diabetologia.-2011.- Vol. 43.- P.1.

86. Litchy W. DPN assessed by neurological examination and composite scores is improved with LY333531 treatment./ Litchy W, Dyck PJ, Tesfaye S, Zhang D. *Diabetes*.- 2009.- N45 (S. 2) - P. 197.
87. Low P.A. The role of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy / Low P.A., Nickander K.K., Tritscher H.J.// *Diabetes*.- **2014**.- V.46,N2.-P.38-42.
88. Luccioni R., Sever P.S., Di Petri T., et al. An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with Indapamide versus fixed-dose combinations of Captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens* **2015**;13 (12 Pt 2): 1847-51.
89. Makimattila S., Mantysaari M., Groop P.H. et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation* 2009. - Vol.95.- P.618-625.
90. Malik R.A. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients./ Malik R.A., Kallinikos P., Abbott C.A., van Schie C.H.M.// *Diabetologia*.-2013.- V.46.- P.683-688.
91. Mankovsky B.N. et al. Cerebrooxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. // *Diabetes* - 2011 - V.46, №2 - P.38-42.
92. Margolis R.U., Alzuer N. Insulin in the cerebrospinal fluid. // *Natur*. - 1967-V. 215-P.1375-1376.
93. Mateo A.N., Artianno A.A. Highlights on endothelins: a review // *Pharmacol. Res.* - **2015**. - Vol. 36, N.5. -P.339-351.
94. Matsushige, K. Potent free radical scavenging activity of dicaffeoyl quinic acid derivatives from propolis./ Matsushige K., Basnet P., & Kadota S.// *J Trad Med*.-2013.- 13 S.-P.217-228.
95. Meeran K., O'Shea D., Upton P.D. et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after

- intravenous infusion in humans: pharmacokinetic study // J.Clin.Endocrinol.Metab. - 2011. - Vol.82. - P.95-100.
96. Meigs J. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes The Framingham Offspring Study / Meigs J., Larson M., Fox C., Keaney J. et al.// Diabetes Care.- 2009.- V.30.- P.2529-2535.
 97. Memisogullari R. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus./ Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I.//Cell Biochem Funct. -2013.- Sep;21(3).- P.91-96.
 98. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 2013; 248: 1243-55
 99. Michelson A.M. Production of superoxide by metal ions // in Superoxide and Superoxide Dismutases, eds. A.M. Michelson, J.M. McCord, I. Fridovich., London: Academic Press.-2013
 100. Milsom AB. Abnormal metabolic fate of nitric oxide in type 1 diabetes mellitus./ Milsom AB, Jones CJH, Goodfellow J, Frenneaux MP// Diabetologia - 2009.- V.45.- P. 1515-1522.
 101. Nadler J. Evidence that intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus./ Nadler J, Malayan S, Luong H, Shaw S.// Diabetes Care.-2009.- V.15.- P.835- 841.
 102. Pittenger G.L., Malik R.A., Burcus N., Boulton A.J., Vinik A.I. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes // Diabetes Care.- 2009.- V.22, N 11.- p.839-844
 103. Pool P.E. The case for metabolic hypertension: is it time to restructure the hypertension paradigm? // Progr. Cardiovasc. Dis.- 2013.- Vol.36.- P.1-38.
 104. Quasthoff S. The role of axonal ion conductances in diabetic neuropathy: a review // Muscle Nerve.- **2014**.- V.21, N 10.- p. 1246-1255
 105. Rask-Madsen C. Proatherosclerotic Mechanisms Involving Protein Kinase C in Diabetes and Insulin Resistance./ Rask-Madsen C.L., King G.//

- Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.- **2015**.- V.25(3) - P.487-496.
106. Reisseil E., Yli-Hankala A., Orko R. Sudden cardiorespiratory arrest after renal transplantation in a patient with diabetic autonomic neuropathy and prolonged QT interval // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - **2014**.-V.38-p.406-408
107. Roberts W.G., Palade G. E. Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor in fenestrade // *Cancer Res.*- 2009. - Vol.%7.- P.765- 772.
108. Rota R./ Rota R., Chiavaroli C., Garay R.P., et al.// *Eur J. Pharmacol.* - **2014**. - Vol. 495(2-3). - P. 217-24.
109. Saydah SH. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes./ Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC.// *JAMA*.- **2014**.-V.291.-P.335-342.
110. Saydah SH. Review of the performance of methods to identify diabetes cases among vital statistics, administrative, and survey data./ Saydah SH, Geiss LS, Tierney E, Benjamin SM // *Ann Epidemiol.*- **2014**.-V.14.- P.507-516.
111. Scherthaner G. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes) / Scherthaner G, Hink S, Kopp HP, et al.// *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*- 2011.- V.109, S2.- C.94- 108.
112. Schrijvers BF The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology./ Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS.// *Kidney Int.*- **2014**,- V.65.- P.2003-2017.
113. Seki M. Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor for Dopaminergic Amacrine Cells /Seki M., T. Tanaka, H. Nawa, T. Usui // *Diabetes.*- 2013.- V.53(9).- P. 2412 - 2419.
114. Serinr G., Valdembri D., Zanivan S. et al. Class 3 semaphorins control vascular morphogenesis by inhibiting integrin function // *Nature.* // - 2013.- Vol.424,N.6947. - P. 391-397.

115. Shamiss A, Carroll J, Peleg E, et al. The effect of enalapril with and without hydrochlorothiazide on insulin sensitivity and other metabolic abnormalities of hypertensive patients with NIDDM. *Am J Hypertens.* - **2015**. - №8. - P.276-81.
116. Sima A.A.F., Merry A.C., Kannjo M., Hohman T.C. A comparative study of three aldose reductase inhibitors in the STZ diabetic rats. // *Proceed. Internat. Symp. Peripheral Nerve Society* - 2014 - P. 173.
117. Sima A.A.F., Zhang W., Sugimoto K., Henry D., Li Z., Wahren J., Grunberger G. C-peptide prevents and improves chronic The I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. *Diabetologia*. - 2011.- 44 P.
118. Simon A. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness / Simon A., Castro A., Kaski JC.// *Rev Esp Cardiol.*- 2011.- V.54(2).- P.211-217.
119. Sowers J.R. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis./ Sowers J.R, Standley P.R., Ram J.L.// *Am J Hypertens.*- 2013.- S.6.- P.260-270.
120. Sowers J.R. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis./ Sowers J.R., Sowers P.S., Peuler J.D.// *J Lab Clin Med.*- 2013.-V.123 -P.647-652.
121. Stevens M.J. The linked roles of nitric oxide, aldose reductase and (Na¹, K⁺)-ATPase in the slowing of nerve conduction in the streptozotocin diabetic rat. / Stevens M.J., Dananberg J., Feldman E.L., Lattimer S.A. // *J. Clin. Invest* - 20144 - V.94 - P.853-859.
122. Stevens M.J. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. / Stevens M.J., Feldman E.L., Greene D.A.// *Diabetic Medicine*. - **2015** - V.12 - P.566-579.
123. Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy.*/ Gries FA, E, Low PA, Ziegler D. (eds.) //Stuttgart: Thieme.- 2013,- P. 175-177.

124. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med.* 2009.- V.340.- P. 677 - 684.
125. Valensi P. Predictive Value of Silent Myocardial Ischemia for Cardiac Events in Diabetic Patients: Influence of age in a French multicenter study / Valensi P., J. Paries, V. Brulport-Cerisier, F. Torremocha, // *Diabetes Care.*- 2009.- V.28(1 1).- P. 2722 - 2727.
126. Varkonyi T. Characterization of gastrointestinal motor dysfunction in patients with long- standing diabetes mellitus, / Varkonyi T, Roka, R. , Legrady, P., Lazar, *MM Z Gastroenterol.*-2009.- Vol. 37.- P.455.
127. Vincent A.M. Uncoupling proteins prevent glucose-induced neuronal oxidative stress and programmed cell death./ Vincent A.M., Olzmann J.A., Brownlee M., Sivitz W.I., Russell J.W.// *Diabetes.*- **2014.**- V53.-P.726-734.
128. Watkins P.J. Diabetes mellitus and the nervous system / Watkins P.J., Thomas P.K.//*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*- 2011.- V.65.- P.620-633.
129. Williamson J.R. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications / Williamson J.R., Chang K., Frangos M., Hasan K.S. // *Diabetes.*- 2013- V.43.- P.801-813.
130. Williamson J.R. Mechanisms of glucose- and diabetes-induced vascular dysfunction / Williamson J.R., Kilo C., Tilton R.G. // In: *Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease.* Ed. Ruderman N.B., Williamson J.R., Brownlee M. / New York.- 2012.-P.107-132.
131. Yin X. The antioxidative effects of astragalus saponin I protect against development of early diabetic nephropathy. / Yin X., Zhang Y., Yu J. et al.// *J Pharmacol Sei.*- **2016.**-V. 101.- P. 166-173.
132. Ziegler D. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy./ Ziegler D, Henefeld M, Ruhnau KJ, et al.// *Diabetes Care.*- 2009.- Aug; 22 (8).- P. 1269-301.

133. Ziegler. D. Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy
// Diabetic Medicine. - **2014**. - N13. - P. 34-38.
134. Ziegler D. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with
antioxidant a-lipoic acid: a meta-analysis / Ziegler D., Nowak H., Kempler
P. et al.// Diabetic Medicine.- **2014**.- V.2L- P. 114-121.