

Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

© Дубинина И.И.¹, Берстнева С.В.¹, Баранов В.В.¹, Азимкова Л.В.²

¹ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Минздрава России, Рязань

²ГБУ РО Областная клиническая больница, Рязань

Цель. Изучение состояния углеводного, липидного обмена и неврологического статуса у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с диабетической нейропатией (ДН) под влиянием комбинированной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 78 больных СД2 с ДН. Из них 1-ю группу составили 58 больных, в лечении которых на фоне сахароснижающей терапии назначались препараты альфа-липоевой кислоты (октолипен, тиоктацид, тиогамма, берлитион) 600 мг/сут в/в капельно и витамины группы В (комбилипен, мильгамма) 2 мл/сут в/м с дальнейшим пероральным приемом — октолипен, тиоктацид БВ, берлитион 600 мг/сут и жирорастворимых форм комбилипен табс, мильгамма композитум, бенфогамма в течение 12 недель. Вторая группа — 20 больных СД2 с ДН находились только на сахароснижающей терапии. Все обследуемые были сопоставимы по возрасту, длительности СД, ДН, индексу массы тела (ИМТ) и наличию сопутствующих заболеваний. Третья группа (контроль) состояла из 18 здоровых лиц. Эффективность терапии оценивалась по динамике HbA_{1c} , контроля гликемии, липидного спектра, сенсомоторных симптомов — по шкалам TSS, NIS-LL, болевого опросника Мак-Гилла, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) n. tibialis и n. peroneus, амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности (РЛ). Все исследования проводили перед началом комбинированной терапии и через 12 недель.

Результаты. При сравнительном анализе у больных СД2 с ДН под влиянием сахароснижающей терапии с включением препаратов альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг и жирорастворимых форм витаминов группы В выявлено улучшение «позитивной» неврологической симптоматики по шкале TSS и уменьшение «негативной» по шкале NIS-LL, а также снижение выраженности симптомов нейропатии по опроснику Мак-Гилла, тенденции к росту амплитуды М-ответа со снижением РЛ и возрастанием СРВ, достижение индивидуального целевого гликемического контроля ($HbA_{1c} < 7,5\%$) у 78% со снижением индекса атерогенности. При проведении корреляционного анализа установлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем HbA_{1c} и «негативными» неврологическими проявлениями шкалы NIS-LL ($r=0,42$, $p=0,027$), обратная связь болевого опросника Мак-Гилла и СРВ ($r=-0,36$, $p=0,019$).

Заключение. Комплексная диагностика неврологических изменений (шкалы TSS, NIS-LL, Мак-Гилла и ВАШ) позволяет оценить тяжесть диабетической дистальной нейропатии под влиянием комбинированной терапии препаратами альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг в сочетании с жирорастворимыми формами витаминов группы В и может быть рекомендована в амбулаторной практике для своевременного выявления и профилактики развития синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; диабетическая нейропатия; антиоксидантная терапия

Efficacy of combined therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Inessa I. Dubinina¹, Svetlana V. Berstneva¹, Vadim V. Baranov¹, Larisa V. Azimkova²

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

Aim. To study the influence of combined therapy on carbohydrate and lipid metabolism and neurological status in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic neuropathy (DN).

Materials and methods. Seventy-eight patients with type 2 DM and DN were examined. The first group included 58 patients who were prescribed alpha-lipoic acid drugs (Octolipen, Thioctacid, Thiogamma and Berlithion) at 600 mg/day dropwise as antihyperglycemic therapy and B group vitamins (combilipen and milgamma) at 2 mL/day with further oral intake of octolipen, thioctacid HR and berlithion at 600 mg/day and liposoluble formulations, such as combilipen tabs, milgamma compositum or benfogamma, for 12 weeks. The second group included 20 patients with type 2 DM and DN who received antihyperglycemic therapy. All of the patients were comparable in age, DM status, DN duration, body mass index and concomitant diseases. The third group (control) included 18 healthy individuals. The efficacy of therapy was determined by assessing HbA_{1c} dynamics,

glycaemic control, lipid spectrum and sensorimotor symptoms under the TSS and NIS-LL scales; measuring pain levels with the McGill Pain Questionnaire and visual analogue scale (VAS); and performing stimulation electroneuromyography of *n. tibialis* and *n. peroneus* to analyse M-wave characteristics, nerve conduction velocity (NCV) and residual latency (RL). All analyses were performed before the administration of combined therapy and at the completion of the 12-week treatment.

Results. Comparative analysis of the combined therapy of patients with type 2 DM and DN demonstrated an improvement in positive neurological symptomatology according to the TSS scale and reduced negative symptoms according to the NIS-LL scales as well as reductions in neuropathy symptoms according to the McGill Pain Questionnaire and trends toward M-wave growth with reduced RL and increased NCV. Furthermore, individual-targeted glycaemic control ($HbA1c < 7.5\%$) was achieved of 78% with consistent reduction in the atherogenicity index. Correlation analysis determined an average direct link between the $HbA1c$ level and negative neurologic manifestations on the NIS-LL scale ($r = 0.42$, $p = 0.027$) and an inverse link between the McGill Pain Questionnaire score and NCV ($r = -0.36$, $p = 0.019$).

Conclusions. The complex diagnostics of neurological changes (TSS, NIS-LL, McGill and VAS scales) allows the assessment of the severity of distal DN after combined therapy with alpha-lipoic acid drugs (600 mg) and liposoluble forms of B group vitamins. These methods are also recommended for use in outpatient settings for the early detection and prevention of the diabetic foot development.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic neuropathy; antioxidant therapy

Диабетическая дистальная нейропатия — одно из частых и тяжелых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2), которое играет ведущую роль в развитии синдрома диабетической стопы (СДС). Распространенность диабетической нейропатии (ДН) увеличивается с длительностью СД до 50–90%. ДН лежит в основе 50–75% нетравматических ампутаций у больных СД [1–6].

Основными метаболическими факторами развития ДН выступают гипергликемия и вариабельность гликемии (ВГ), окислительный стресс, неферментативное гликирование белков, а также системное воспаление с повышением С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов [2–9]. Вследствие этого нарушается внутриклеточная осморегуляция, эндоневральный кровоток, проводимость по нервным волокнам и цитотоксический эффект конечных продуктов гликирования (КПГ), которые воздействуют на липидный обмен, взаимодействуя с атерогенными фракциями липидного спектра и активизируют процессы перекисного окисления липидов.

Для оценки гликемического контроля применяют непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) и самоконтроль гликемии (СКГ). В реальной клинической практике НМГ используется у детей и взрослых больных СД 1 типа в связи с выраженной лабильностью заболевания, склонностью к гипогликемиям, а также при помповой инсулинотерапии. Высокая стоимость систем НМГ и сенсоров ограничивает их применение у больных СД2. СКГ позволяет выявлять ВГ с расчетом стандартного отклонения (standard deviation, SD) и коэффициента вариации (coefficient of variation, CV). Активное отношение пациента к управлению своим заболеванием, формирование устойчивого навыка самоконтроля представляется наиболее важным звеном цикла обучающей структурированной программы для больных СД2 в качестве обратной связи, позволяющей своевременно оптимизировать терапию [10].

Современные подходы в лечении СД и профилактики осложнений основаны на достижении индивидуального целевого гликемического контроля

и патогенетически обоснованных методов терапии. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных в рамках доказательной медицины, — ALADIN (AlphaLipoic Acid in Diabetic Neuropathy), SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy Trial), NATAN II (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy II), DEKAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie Study) установлена эффективность альфа-липоевой кислоты при ДН, улучшение «позитивной» и «негативной» неврологической симптоматики. В исследовании ALADIN III не выявлено статистически достоверного улучшения по шкале TSS (Total Symptom Score) между группами больных, получающих липоевую кислоту и плацебо, но наблюдается уменьшение по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score — Lower Limb) [11]. Имеются данные о дозозависимом эффекте препаратов альфа-липоевой кислоты 600 мг при внутривенном введении и последующем пероральном приеме в отдаленном периоде [12, 13]. Вместе с тем, назначение альфа-липоевой кислоты при острой болевой форме ДН с аллодинией было недостаточно неэффективным [14]. Альфа-липоевая кислота влияет на показатели углеводного обмена, в основном, за счет повышения активности аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) [15]. Возрастание активности АМПК путем усиления транслокации ГЛЮТ4 повышает утилизацию глюкозы, приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы [16]. Известно, что недостаток витаминов B_1 , B_6 , B_{12} способствует развитию периферических нейропатий. Тиамин оказывает положительное влияние на регенерацию нервных волокон, обеспечивает энергией аксоноплазматический транспорт, уменьшает выраженность метаболических нарушений, обусловленных гипергликемией [17]. Создание жирорастворимых форм тиамина, обладающих наибольшей биодоступностью и проникновением в периферический нерв, позволяет проводить длительную терапию на ранней стадии диабетической нейропатии, задержать ее прогрессирование и развитие осложненных форм [12, 18, 19].

В этой связи представляется актуальным дальнейшее изучение сочетанного применения альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В, включая жирорастворимые формы на разных стадиях ДН с учетом различного действия на патогенетические механизмы развития диабетической дистальной нейропатии, ведущего фактора риска СДС.

Цель

Изучение состояния углеводного, липидного обмена и неврологического статуса у больных СД2 с ДН под влиянием комбинированной терапии.

Материалы и методы

В открытом сравнительном нерандомизированном исследовании в эндокринологическом отделении ГБУ РО ОКБ проведено обследование 78 больных (18 мужчин и 60 женщин) СД2 с длительностью заболевания $11,7 \pm 5,2$ лет; средний возраст составил $56,4 \pm 3,8$ лет, ИМТ $30,8 \pm 4,3$ кг/м², длительность диабетической нейропатии — $10,8 \pm 3,8$ лет. У 21,7% больных диагностирована диабетическая ретинопатия, у 53,4% — диабетическая нефропатия, у 81% — артериальная гипертензия. В лечении больных СД2 сахароснижающая терапия проводилась согласно принципам стратификации: монотерапия — бигуаниды, ингибиторы ДПП-4 (вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин), препараты сульфонилмочевины (СМ) (глимепирид, гликлазид, глибенкламид) — 18% (14 чел.); комбинированная пероральная терапия: бигуаниды в сочетании с препаратами СМ и ингибиторами ДПП-4 — 27% (21 чел.), комбинированная пероральная терапия в сочетании с аналогами инсулина пролонгированного действия (гларгин, детемир) — 31% (24 чел.) и базис-болюсная инсулинотерапия аналогами ультракороткого и пролонгированного действия — 24% (19 чел.). Статины и фибраты пациентам не назначались. Титрация дозы инсулина и коррекция пероральной сахароснижающей терапии не проводились. Критерии исключения: прием антиоксидантов и тиаминсодержащих препаратов в течение последнего месяца до начала исследования; нейропатия иного генеза; злоупотребление алкоголем.

В 1-ю группу вошли 58 больных СД2 с ДН, которым в качестве дополнительной терапии назначались препараты альфа-липоевой кислоты (октолипен, тиоктаcid, тиогамма, берлитион) по 600 мг/сут в/в капельно и витамины группы В (комбилипен, мильгамма) по 2 мл/сут в/м в течение 2 недель с дальнейшим пероральным приемом препаратов альфа-липоевой кислоты по 600 мг/сут и жирорастворимых форм тиаминсодержащих витаминов — комбилипен табс, мильгамма композитум, бенфогамма в течение 12 недель. Вторая — группа сравнения — 20 больных СД2 с ДН находились только на сахароснижающей терапии. Обследуемые были сопоставимы по возрасту, длительности СД, ДН, ИМТ и наличию сопутствующих заболеваний. Контрольную группу составили 18 здоровых лиц. Все больные проходили

обучение в Школе диабета по структурированной программе, разработанной отделением программного обучения и лечения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России [20].

Изучалась динамика параметров углеводного обмена: исследование HbA_{1c} — на автоматическом анализаторе Nycocard Reader II, вариабельность гликемии оценивалась по 8 точкам с расчетом стандартного отклонения (standard deviation, SD) и коэффициента вариабельности (coefficient of variation, CV). Расчет стандартного отклонения производили в программе Excel по формуле: $s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (X - X')^2 / (n - 1)}$, где X — анализируемый показатель, X' — среднее значение показателя, n — количество значений в анализируемой совокупности данных, коэффициент вариабельности рассчитывался по формуле: $V = s / X'$.

Достижение целевого гликемического контроля оценивалось индивидуально по HbA_{1c} в зависимости от возраста, наличия осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ). Показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) с расчетом холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и индекса атерогенности (ИА) определяли ферментативным методом с использованием биохимического анализатора Olympus 400 (Япония) в биохимической лаборатории ГБУ РО ОКБ. Исследование неврологического статуса проводилось в кабинете «Диабетическая стопа». Для оценки «позитивной» неврологической симптоматики применяли шкалу TSS (Ziegler D. с соавт.). Исследование вибрационной, тактильной, болевой чувствительности, сухожильных рефлексов, снижения мышечной силы в нижних конечностях проводилось по шкале неврологического дефицита NIS-LL, температурной — с помощью комплексного устройства Twin-Tip (Германия). Для оценки болевого синдрома и его интенсивности использовались болевой опросник Мак-Гилла с расчетом индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) и рангового индекса боли (РИБ) и визуально-аналоговая шкала (ВАШ), определяющая действительную выраженность боли в 10-балльной системе. Проводилась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) n. tibialis и n. peroneus с помощью ЭНМГ-анализатора «Синапис» (Россия) с определением амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности (РЛ).

Все исследования проводили при поступлении и через 12 недель.

Для статистической обработки материала использовалась программа STATISTICA 10. Данные представлены в виде $M \pm m$. Связь между различными показателями устанавливали, используя t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова-Смирнова. Связь между различными показателями устанавливали с помощью корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Все больные подписали информированное согласие, утвержденное Этическим комитетом ГБОУ ВПО РязГМУ им. И.П. Павлова (протокол №5 от 7.12.2012 г.).

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе у больных СД2 с ДН под влиянием сахароснижающей терапии с включением препаратов альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг и жирорастворимых форм витаминов группы В в 1-й группе через 12 недель выявлено снижение HbA_{1c} с $8,9 \pm 0,5\%$ до $7,7 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), во 2-й группе – с $9,1 \pm 0,4\%$ до $8,2 \pm 0,2\%$ ($p > 0,05$,

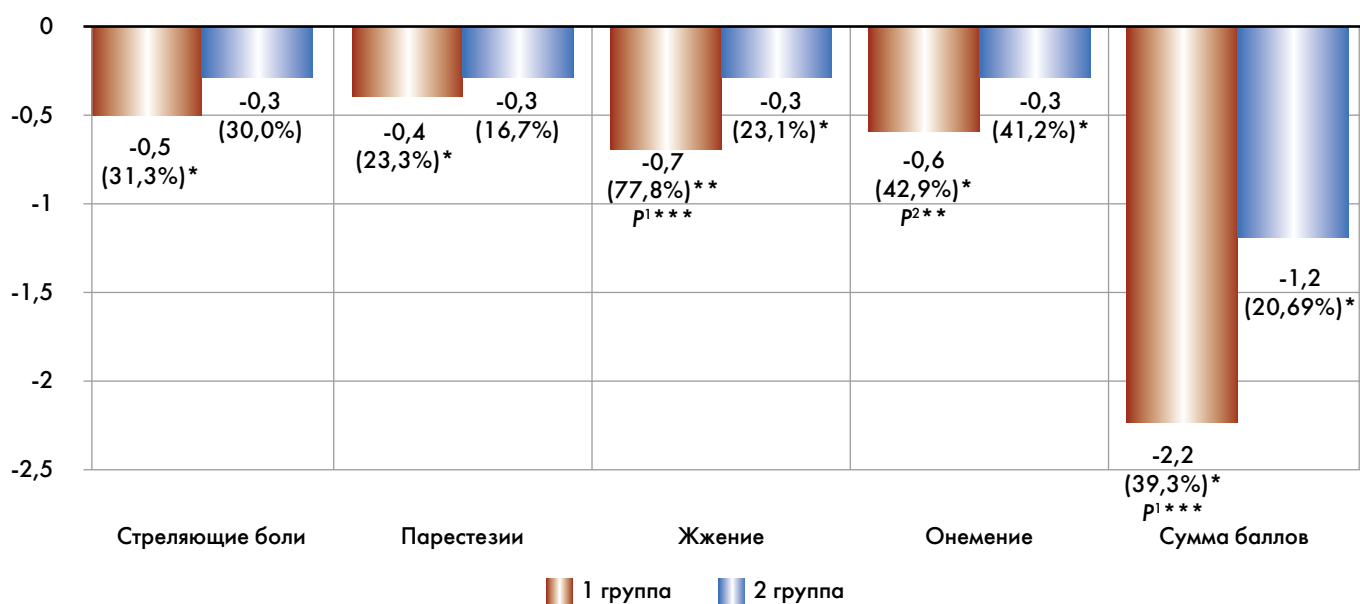
$p^1 > 0,05$) (p^1 – между группами). Показатели углеводного обмена в 1-й и 2-й группах по данным 8-точечного гликемического контроля существенно не различались, кроме снижения гликемии перед обедом в 1-й группе. При оценке вариабельности гликемии методом СКГ через 12 недель выявленное снижение стандартного отклонения гликемии (SD) в 1-й группе не имело достоверного отличия от показателей 2-й группы, так же, как и снижение коэффициента вариабельности (CV), что может свидетельствовать о невыраженном влиянии препаратов альфа-липоевой кислоты и жирорастворимых витаминов группы В на стабилизацию гликемии у исследуемых групп. Достижение индивидуаль-

Таблица 1

Динамика гликемии и показателей липидного обмена в группах больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нейропатией на фоне терапии

	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 12 недель	исходно	через 12 недель
HbA_{1c} , %	$8,9 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,3^*$	$9,1 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,2^*$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$8,2 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,4^*$	$7,7 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,2^*$
Глюкоза крови через 2 ч после завтрака, ммоль/л	$11,1 \pm 0,7$	$8,9 \pm 0,6^{**}$	$10,4 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,4^*$
Глюкоза крови перед обедом, ммоль/л	$8,4 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,5^*, p^1^{**}$	$9,8 \pm 0,5$	$8,4 \pm 0,3^*$
Глюкоза крови через 2 ч после обеда, ммоль/л	$10,3 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,3^*$	$11,3 \pm 0,4$	$9,6 \pm 0,6^*$
Глюкоза крови перед ужином, ммоль/л	$8,6 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,6^{**}$	$8,5 \pm 0,3$	$7,4 \pm 0,4^*$
Глюкоза крови через 2 ч после ужина, ммоль/л	$10,1 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,4^{**}$	$10,9 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,8^*$
Глюкоза крови перед сном, ммоль/л	$9,3 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,2^*$	$9,6 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4^*$
Глюкоза крови в 2 ч ночи, ммоль/л	$8,8 \pm 0,7$	$6,8 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,4^*$
Стандартное отклонение, SD, ммоль/л	$2,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1^{***}$	$2,8 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,3$
Коэффициент вариабельности, CV, %	$21,6 \pm 1,1$	$15,9 \pm 1,2^{***}$	$20,3 \pm 0,8$	$17,4 \pm 1,1^*$
ОХС, ммоль/л	$6,4 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,2^*$	$6,2 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,2$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,4 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,3^*$	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,2$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$
ТГ, ммоль/л	$2,0 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$
ИА	$4,4 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,2^* p^1^*$	$4,3 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3$

Примечания: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – по сравнению с исходным, p^1 – между группами



Примечания: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – по сравнению с исходным, p^1 – между группами

Рис. 1. Изменения клинических симптомов ДН у больных СД2 по шкале TSS (баллы).



Рис. 2. Динамика клинических симптомов LY у исследуемых групп по шкале NIS-LL и температурной чувствительности (баллы).

ного целевого гликемического контроля – $HbA_{1c} < 7,5\%$ составило 78% в 1-й группе и 61% – во 2-й. В обеих группах имелась дислипидемия с повышением атерогенных фракций липидного спектра, снижение индекса атерогенности через 12 недель – в 1-й группе ($p < 0,05$) (табл. 1).

При анализе неврологических изменений у больных СД2 с ДН в 1-й группе через 12 недель по шкале TSS выявлено достоверное уменьшение симптоматики в области голени и стоп: жжение, онемение (рис. 1).

По шкале NIS-LL в 1-й группе через 12 недель имело место повышение тактильной, болевой, температурной чувствительности и мышечной силы (рис. 2).

По болевому опроснику Мак-Гилла в 1-й группе отмечалось сокращение длительности и уменьшение распространения ощущения физического воздействия, что выражалось снижением значения РИБ, фиксирующего выбор дескрипторов первых 13 подклассов сенсорной шкалы, сопровождающегося снижением ИЧВД. Имелась согласованность динамики показателей ВАШ с данными, полученными при обследовании по болевому опроснику Мак-Гилла (эвалюативная шкала) (табл. 2).

При ЭНМГ-обследовании n. tibialis и n. peroneus у пациентов с СД2 с ДН выявлено снижение скорости распространения возбуждения, снижение амплитуды М-ответа и увеличение РЛ. Через 12 недель проведенной комбинированной терапии наблюдалась тенденция

к возрастанию амплитуды М-ответа, уменьшению РЛ и увеличению СРВ по исследуемым нервам (рис. 3).

Выявлена средняя прямая корреляционная связь между уровнем HbA_{1c} и неврологическими проявлениями шкалы NIS-LL ($r = 0,42$, $p = 0,027$), обратная связь болевого опросника Мак-Гилла и СРВ ($r = -0,36$, $p = 0,019$). Установлена прямая корреляционная зависимость гликемии перед обедом с неврологическими проявлениями шкалы NIS-LL ($r = 0,54$, $p = 0,035$), показателями РЛ ($r = 0,38$, $p = 0,002$), обратная корреляционная связь средней силы с показателями амплитуды М-ответа ($r = -0,74$, $p = 0,043$). Во 2-й группе обнаружена прямая связь между показателями HbA_{1c} и данными ВАШ ($r = 0,27$, $p = 0,004$), прямая связь HbA_{1c} с данными шкалы TSS ($r = 0,42$, $p = 0,039$), обратная связь HbA_{1c} с СРВ ($r = -0,31$, $p = 0,012$). Выявлена прямая корреляционная зависимость гликемии перед обедом с данными шкалы TSS ($r = 0,41$, $p = 0,006$), показателями РЛ ($r = 0,56$, $p = 0,028$), обратная корреляционная связь средней силы с показателями амплитуды М-ответа ($r = -0,43$, $p = 0,019$).

Выводы

1. У больных СД2 с ДН под влиянием сахароснижающей терапии препаратов альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг и в комбинации с жирорастворимыми формами витаминов группы В через 12 недель выявлено

Таблица 2

Изменения клинических симптомов по болевому опроснику Мак-Гилла и шкале ВАШ на фоне лечения (баллы)

Группы		Сенсорная шкала		Аффективная шкала		Эвалюативная шкала	Суммарная оценка по опроснику Мак-Гилла	Шкала ВАШ
		РИБ	ИЧВД	РИБ	ИЧВД	РИБ		
Группа 1	исходно	6,5±0,4	4,7±0,3	5,2±0,3	1,8±0,1	3,9±0,2	22,1±0,3	4,3±0,2
	через 12 недель	4,4±1,0*	3,8±0,2*	3,9±0,5*	1,2±0,3	3,2±0,2*	16,5±0,4***	3,2±0,4*
Группа 2	исходно	5,6±0,3	3,9±0,1	5,4±0,1	1,7±0,1	3,5±0,1	20,1±0,3	4,1±0,2
	через 12 недель	4,9±0,1*	3,8±0,3	4,8±0,2**	1,4±0,1*	3,0±0,2*	18,2±0,3*** p^1 ***	3,6±0,1*

Примечания: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, p^1 – между группами

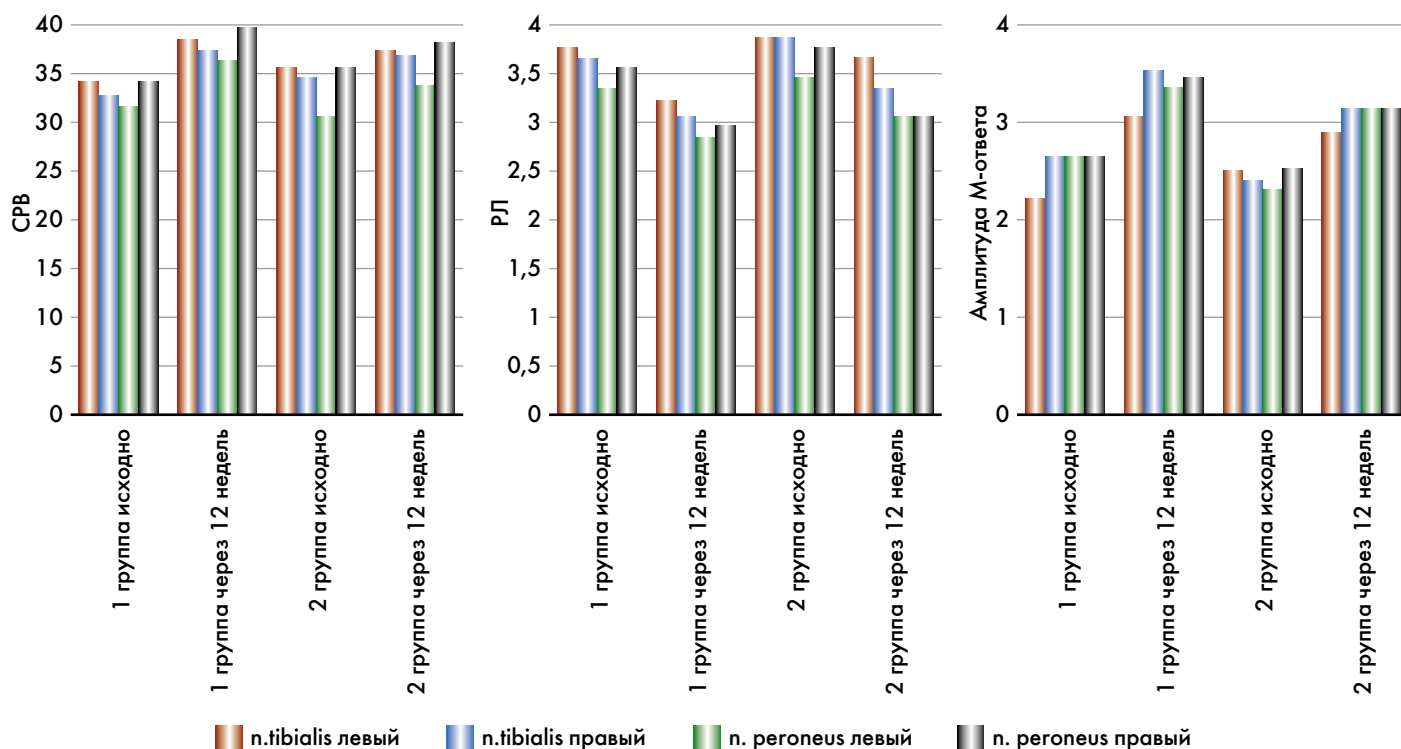


Рис. 3. Динамика показателей ЭНМГ больных СД с ДН на фоне лечения.

улучшение неврологических симптомов по шкалам TSS, NIS-LL и достижение индивидуального целевого гликемического контроля ($HbA_{1c} < 7,5\%$) у 78% со снижением индекса атерогенности.

2. Проведенное исследование подтверждает обоснованность применения альфа-липоевой кислоты в сочетании с витаминами группы В в лечении дистальной ДН, предиктора развития СДС в реальной клинической практике.

Продолжено исследование выраженности сенсомоторных изменений в зависимости от типа СД, стадии ДН, а также при СД 1 типа с проведением непрерывного мониторингирования гликемии, что позволит расширить диагностические возможности и минимизировать прогрессирование ДН – лидирующей причины нетравматических ампутаций.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие потенциальных и иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о финансировании

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

Участие авторов

Дубинина И.И. – координация проекта, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Берстнева С.В. – поисково-аналитическая работа, курация пациентов, редакция текста, Баранов В.В. – поисково-аналитическая работа, клинические исследования, написание текста, Азимкова Л.В. – лабораторные исследования.

Список литературы | References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
2. Гурьева И.В. Диабетическая стопа: факторы риска и профилактика. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Под ред. Аметова А.С. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Gur'eva IV. *Diabeticheskaya stopa: faktory riska i profilaktika. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya*. Ed by Ametov AS. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
3. Строков И.А. Диабетическая нейропатия. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Под ред. Аметова А.С. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Strokov IA. *Diabeticheskaya neyropatiya. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya*. Ed by Ametov AS. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
4. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение и профилактика. – М.: «МИА»; 2013. [Antsiferov MB, Komelyagina EY. *Sindrom diabeticheskoy stopy: diagnostika, lechenie i profilaktika*. Moscow: «MIA»; 2013. (In Russ.)]
5. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Староверова И.Н., и др. Диабетическая нейропатия: учебное пособие. – М.: Издательский дом «Видар-М»; 2012. [Khramilin VN, Demidova IY, Staroverova IN, et al. *Diabeticheskaya neyropatiya: uchebnoye posobie*. Moscow: Izdatel'sky Dom «Vidar-M»; 2012. (In Russ.)]
6. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-2224. doi: 10.2337/dc11-1108
7. Шестакова М.В., Северина А.С., Дедов И.И. Гипергликемия как фактор риска сосудистых осложнений диабета. Сахарный диабет: острые и

- хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: «МИА»; 2011. [Shestakova MV, Severina AS, Dedov II. *Giperglikemiya kak faktor riska sosudistyykh oslozhneniy diabeta. Sakharный диабет: ostrye i khronicheskie oslozhneniya*. Ed by II Dedov, MV Shestakova. Moscow: «MIA», 2011. (In Russ).]
8. Аметов А.С., Прудникова М.А. Нелипидные эффекты фенофибрат: акцент на сахарный диабет // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №4. – С. 43-50. [Ametov AS, Prudnikova MA. Pleiotropic effects of fenofibrate: focus on type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):43-50. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2014443-50
 9. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А., и др. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – №1. – С.42-45. [Kalinin RE, Suchkov IA, Nikiforov AA, et al. Dynamics of some biochemical parameters in patients with peripheral occlusive arterial disease at different periods following reconstructive surgery. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;1(1):42-45. (In Russ).]
 10. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262-267. doi: 10.2337/dc10-1732
 11. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-1301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296
 12. Строков И.А. Диабетическая нейропатия. Эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Потемкина. М.: «МИА»; 2013. [Strokov IA. *Diabeticheskaya neyropatiya. Endokrinologiya: Rukovodstvo dlya vrachey*. Ed by V.V. Potemkina. Moscow: «MIA»; 2013. (In Russ).]
 13. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., и др. Диабетическая и алкогольная нейропатии // Врч. – 2005. – №11. – С.13-15. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Shamalov NA, et al. *Diabeticheskaya i alkogol'naya neyropatii*. *Vrach*. 2005;(11):13-15. (In Russ).]
 14. Хуторная О.Е., Бреговский В.Б., Демина А.Г., Карпова И.А. Гетерогенность болевой диабетической полинейропатии и дифференцированный подход к ее лечению // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – №2. – С. 62-66. [Khutornaya OE, Bregovskiy VB, Demina AG, Karpova IA. Heterogeneity in diabetic distal neuropathy and differential approach to its treatment. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2):62-66. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-3757
 15. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*. 2005;1(1):15-25. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.003
 16. Романцова Т.И., Кузнецов И.С. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион®300) в лечении метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 6. – №3. – С. 10-14. [Romantsova TI, Kuznetsov IS. Potential opportunities for treatment of metabolic syndrome with alpha-lipoic acid (Berlithion®300). *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):10-14. (In Russ).] doi: 10.14341/2071-8713-5240
 17. Ledermann H, Widey KD. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie. *Therapiewoche* 1989;39: 1445-1449.
 18. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма 100 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – №9 – С.30-32. [Sadikov RA, Danilov AB, Veyn AM. Lechenie diabeticheskoy polinevropatii preparatom Mil'gamma 100. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1998;(9):30-32. (In Russ).]
 19. Верткин А.Л., Городецкий В.В. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов мильгамма и бенфогамма в лечении диабетической полинейропатии // Фарматека. – 2006. – Т. 126. – №11 – С.83-89. [Vertkin AL, Gorodetskiy VV. V chem preimushchestvo benfotiaminsoderzhashchikh preparatov mil'gamma i benfogamma v lechenii diabeticheskoy polinevropatii. *Pharmateka*. 2006;126(11):83-89. (In Russ).]
 20. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., и др. Обучение больных сахарным диабетом. Руководство для эндокринологов / под ред. Дедова И.И. М.: «Медицина для вас»; 2007. [Surkova EV, Majorov AYU, Galstyan GR, et al. *Obuchenie bol'nyh saharnym diabetom. Rukovodstvo dlya ehndokrinologov*. Ed by II Dedov. Moscow: «Medicina dlya vas»; 2007. (In Russ).]

Информация об авторах [Authors Info]

Баранов Вадим Васильевич, аспирант [Vadim V. Baranov, MD, PhD candidate]; адрес: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9 [address: 9, Vysokovolnaya st., Ryazan, 390026 Russian Federation]; ORCID: 0000-0003-3010-8058; eLibrary SPIN: 8200-7780; e-mail: vadim_baranov@bk.ru

Дубинина Инесса Ивановна, д.м.н., профессор [Inessa I. Dubinina, MD, PhD, Professor]; e-mail: inessa.dubinina@mail.ru. Берстнева Светлана Вячеславовна, к.м.н., ассистент [Svetlana V. Berstneva, MD, PhD, assistant lecturer]; ORCID: 0000-0002-3141-4199; e-mail: berst.ru@mail.ru. Азимкова Лариса Владимировна [Larisa V. Azimkova, MD]; e-mail: info@rokb.ru.

Цитировать:

Дубинина И.И., Берстнева С.В., Баранов В.В., Азимкова Л.В. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 315-321. doi: 10.14341/DM7637

To cite this article:

Dubinina II, Berstneva SV, Baranov VV, Azimkova LV. Efficacy of combined therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):315-321. doi: 10.14341/DM7637