

*На правах рукописи*

**СТЕПАНОВА**

**Анна Павловна**

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ  
И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА:  
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ**

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Каронова Татьяна Леонидовна** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Гурьева Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, сектор реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, заведующая

**Суплотова Людмила Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного профессионального развития, кафедра терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» мая 2021 г. в 15<sup>30</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.054.03,  
кандидат медицинских наук



Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Распространение сахарного диабета (СД) в мире приобрело характер пандемии (IDF Diabetes atlas, 9th Edition, 2019; Дедов И.И., и др. 2019), а хронические макро- и микрососудистые осложнения СД стали серьёзным вызовом для систем здравоохранения всех стран (Chapman D., et al., 2019). Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН), как одно из осложнений СД, встречается у каждого третьего больного и характеризуется постепенным и прогрессирующим нарушением чувствительности, что значительно ухудшает качество жизни и уменьшает ее продолжительность (Ziegler D., 2020). Болевая форма ДППН выявляется и регистрируется у 25% больных СД, а бессимптомный вариант ДППН почти в 50% случаев не диагностируется своевременно (Albers J.W., Pop-Busui R., 2014; Ziegler D., et al., 2018), что нередко приводит к развитию синдрома диабетической стопы (Vadiveloo T., et al. 2018), ассоциированного с высокой смертностью и инвалидизацией пациентов (Ziegler D., et al., 2014; Dietrich I., et al. 2017; Yang H., et al. 2020).

Для ДППН характерно повреждение тонких нервных волокон (миелинизированных Аδ и немиелинизированных С-волокон), которые иннервируют кожу, а также обеспечивают болевую и температурную чувствительность (Tavee J., Zhov L., 2009). Известно, что повреждение этих волокон происходит в самом начале развития СД (Осепьянц В.Г., и др. 2015; Бреговская А.В., 2018) и приводит к нарушению сенсорной чувствительности, а также к вегетативной дисфункции (Копишинская С.В., и др. 2015). Наличие таких нарушений при СД ассоциируется с повышением риска развития синдрома диабетической стопы и ампутаций, в связи с чем поиск оптимальных методов выявления повреждений на ранней стадии представляется актуальным с научной и практической точек зрения. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/Общества периферических нервов (EFNS/PNS), кожная биопсия (Lauria G., 2010) является надёжным и эффективным методом диагностики повреждения тонких волокон, однако, инвазивность метода ограничивает его применение в практике, и наиболее часто, помимо стандартного обследования, используют различные опросники и шкалы. Известно, что визуально-аналоговая шкала (ВАШ); общая шкала симптомов (Total Symptom Score, TSS); шкала нейропатического симптоматического счета (Neurological Symptoms Score, NSS); шкала нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) позволяют выявить повреждение толстых нервных волокон (Осепьянц В.Г., и др. 2015, Terkelsen A.J., et al. 2017), вместе с тем валидный опросник по симптомам нейропатии мелких волокон (Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory Questionnaire, SFN-SIQ) представляет собой лишь потенциальный инструмент скрининга для выявления нейропатии [Sun B., et al., 2018]. Следует отметить, что методик, позволяющих неинвазивным способом диагностировать начинающиеся изменения микроциркуляции в коже, не много. Перспективными в этой области являются лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и контактные тепловые стимуляторы (Lauria G. 2005). Применение ЛДФ для диагностики нарушений микроциркуляции при СД представляет научный и практический интерес (Лапитан Д.Р., Рогаткин Д.А., 2016; Куликов Д.А., и др. 2017; Fuchs D., 2017).

Среди основных патофизиологических механизмов развития ДППН выделяют метаболические и микрососудистые нарушения. Известно, что данные нарушения характеризуются активацией полиолового пути утилизации глюкозы, оксидативного стресса, протеинкиназы С, а также образованием конечных продуктов гликирования и стимуляцией аутоиммунного воспаления (Chagas С.Е.А., et al., 2012; Albers J. W., Pop-Busui R., 2014; Sztanek F., 2016; Thakur P., et al., 2018). Прогрессирующая демиелинизация нервных волокон, микроангиопатия, активация апоптоза ганглиев дорсальных корешков приводит к повреждению и утрате миелинизированных и немиелинизированных волокон (Albers J. W., Pop-Busui R., 2014).

Открытие внескелетных плейотропных эффектов витамина D явилось предпосылкой для изучения роли дефицита в патогенезе СД 2 типа и возможности коррекции с целью профилактики

и лечения как самого СД, так и его осложнений. Известно, что дефицит и недостаточность витамина D в настоящее время приобрели характер пандемии и встречаются более чем у 1 миллиарда человек во всём мире (Holick M. F., 2017). Влияние дефицита витамина D на параметры гликемии, аутоиммунного воспаления, возникновение и прогрессирование оксидативного стресса и, как следствие, на эндотелиальную функцию при СД только начинают изучаться. Вместе с этим, применение препаратов витамина D в комбинированной терапии больных СД с целью улучшения гликемического профиля и оказания влияния на патогенетические механизмы развития хронических осложнений представляет интерес для практического здравоохранения. Учитывая отсутствие отечественных работ в этой области и противоречивость данных зарубежных исследований, а также многофакторную природу развития ДППН и социальную значимость последствий данного осложнения СД, проведение исследований по поиску и изучению новых патогенетических факторов в развитии ДППН при СД 2 типа, включая оценку роли дефицита витамина D, представляется актуальным.

### **Степень разработанности темы исследования**

Из большого количества работ, посвящённых в настоящее время изучению роли дефицита витамина D в патогенезе различных заболеваний [Brozyna A.A. et al. 2020, Bellan M. et al. 2017, Jagannath V.A. et al. 2018, Murdaca G. et al. 2019], лишь немногие свидетельствуют об ассоциации низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови с увеличением риска развития как самого СД 2 типа [Jung C.H. et al. 2016, Nam H. et al. 2017], так и возникновения, и прогрессирования микрососудистых осложнений [Herrmann M. et al. 2015, Kosiborod M. et al. 2018], в том числе ДППН [Oraby M.I. et al. 2019]. Необходимо отметить, что исследования в области изучения связи дефицита витамина D с патогенезом и течением ДППН малочисленны, а их результаты весьма противоречивы. Так, результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии ассоциации между уровнем обеспеченности витамином D и степенью нейропатической боли у больных СД 2 типа [Alkhatatbeh M. et al. 2019, Zambelis T. et al. 2017]. Другие же указывают, что уровень 25(OH)D может быть самостоятельным фактором, влияющим на плотность субэпидермальных нервных волокон [Shillo P. et al. 2019]. Все больше внимания различных исследователей привлекает и изучение иммуномодулирующих эффектов витамина D [López-Muñoz P. et al. 2019, Calton E.K. et al. 2015], однако результаты исследований до настоящего времени остаются весьма неоднозначными.

Ранняя диагностика микрососудистых повреждений, развивающихся при СД, с помощью несложных и неинвазивных методов визуализации, позволяющих выявлять изменения еще до наступления необратимых изменений, представляется чрезвычайно актуальным аспектом современной эндокринологии [Deegan, A.J., Wang R.K. 2019]. Широкое использование в клинической практике различных неврологических шкал позволяет установить факт и степень выраженности повреждений со стороны периферической нервной системы, однако регистрация изменений происходит довольно поздно, в связи с чем все активнее предлагаются более современные методы оценки, к которым относится метод ЛДФ [Федорович А.А. 2017]. Однако, несмотря на явные преимущества (неинвазивность и безопасность), этот метод имеет и ряд недостатков (отсутствие принятых референсных значений, высокая вариабельность изучаемых этим методом параметров), что ограничивает его использование в широкой клинической практике [Лапитан Д.Г., Рогаткин Д.А. 2016].

Принимая во внимание патогенетические механизмы развития ДППН, отсутствие отечественных исследований и противоречивость данных о возможном влиянии терапии витамином D на метаболические параметры у больных СД 2 типа, представляется актуальным изучение связи между уровнем обеспеченности витамином D и маркерами воспаления, повреждения нервных волокон, показателями микроциркуляции у больных СД 2 типа и ДППН.

### **Цель исследования**

Оценить вклад дефицита витамина D в патогенез диабетической периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа и влияние терапии различными дозами колекальциферола на маркёры воспаления, параметры микроциркуляции и клинические проявления диабетической периферической полинейропатии.

### **Задачи исследования**

1. Определить обеспеченность витамином D и возможность коррекции его недостатка и дефицита при помощи различных доз колекальциферола у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией.

2. Изучить уровень воспалительных цитокинов и маркеров воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией и их динамику на фоне терапии различными дозами колекальциферола.

3. Изучить показатели параметров кожной микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией и их динамику на фоне терапии различными дозами колекальциферола.

4. Оценить степень выраженности клинических проявлений диабетической периферической полинейропатией у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня обеспеченности витамином D и их изменений на фоне терапии различными дозами колекальциферола.

5. Определить оптимальный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, ассоциированный с улучшением профиля воспалительных маркеров и параметров микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа.

### **Научная новизна**

1. Продемонстрирована высокая распространённость дефицита и недостатка витамина D у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической полинейропатией, ассоциированная с возрастом и не зависящая от пола.

2. Нормализация уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией, без изменения основной сахароснижающей терапии, ассоциирована со снижением показателя ИМТ и уровня HbA1c.

3. Нормализация уровня 25(ОН)D на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель ассоциирована с улучшением профиля маркеров воспаления, а именно со снижением уровня интерлейкина-6 и повышением уровня интерлейкина-10.

4. Нормализация уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель ассоциирована с улучшением параметров микроциркуляции.

5. Комплексная терапия больных сахарным диабетом 2 типа в комбинации с колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель приводит к уменьшению клинических проявлений диабетической периферической нейропатии и выраженности неврологического дефицита.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучено влияние терапии различными дозами колекальциферола на маркёры воспаления и показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией при стабильной сахароснижающей и сопутствующей терапии. Установлено, что приём колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель у больных сахарным 2 типа позволяет достичь нормализации уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в 100% случаев.

Продемонстрировано, что использование метода ЛДФ у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией позволяет оценить параметры кожной

микроциркуляции и их динамику на фоне лечения, однако применение окклюзионной пробы у данных больных имеет ограничения.

Полученные результаты показали, что терапия больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией в комбинации с колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель приводит к уменьшению клинических проявлений диабетической периферической полинейропатии посредством уменьшения выраженности хронического воспаления и улучшения микроциркуляции.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования была направлена на получение новых научных знаний и включала в себя теоретическую и практическую части, с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

Объектом исследования были больные СД 2 типа и ДППН.

Предметом исследования являлась проблема дефицита/недостаточности витамина D у больных СД 2 типа и ДППН, предопределившая цель исследования – влияние изменения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на клинические проявления ДППН, маркёры воспаления и параметры микроциркуляции.

Выполнено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование, в которое включили 67 больных СД 2 типа и 16 лиц контрольной группы без СД. Обследование и наблюдение проводилось на базах ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (ректор академик РАН С.Ф. Багненко) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для больных СД 2 типа и ДППН характерны высокая частота недостатка и дефицита витамина D, повышение концентрации провоспалительных маркеров и снижение показателей микроциркуляции.
2. Использование колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в комбинированной терапии больных СД 2 типа и ДППН отличается хорошей переносимостью и сопровождается нормализацией уровня обеспеченности витамином D через 24 недели лечения.
3. Нормализация уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у больных СД 2 типа и ДППН ассоциирована с улучшением метаболических параметров, маркеров воспаления, параметров микроциркуляции и клинических проявлений ДППН.

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

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом выборки (обследовано 98 больных СД 2 типа и 34 пациента без СД) и проспективным дизайном интервенционного исследования. В работе использованы современные методы диагностики. Стандартизированные методы исследования, инструментального и лабораторного обследования с контролем качества являются свидетельством достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Статистические методы обработки данных проводились с использованием лицензионных пакетов программ и включали в себя современные методы анализа (в том числе – логистическая регрессия и ROC-анализ) и являются адекватными поставленным задачам. Результаты исследования опубликованы в ведущих изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях в виде устных и постерных докладов: VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, 2018); 20-м Европейском конгрессе эндокринологов

(Барселона, Испания, 2018); 78-й Научной сессии Американской диабетической ассоциации (Орландо, Флорида, США, 2018); Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Санкт-Петербургский Форум – как победить ожирение и сахарный диабет 2 типа? Фокус на пациента» (Санкт-Петербург, 2019); Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO) (Париж, Франция, 2019); IV Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, 2019 г.); XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием Боткинские чтения (Первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых учёных имени С.П. Боткина) (Санкт-Петербург, 2019); Алмазовском молодёжном форуме – 2019 (Санкт-Петербург, 2019); 21-м Европейском конгрессе эндокринологов (Лион, Франция, 2019); VIII (XXVI) Национальном эндокринологическом конгрессе «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); 79-й Научной сессии Американской диабетической ассоциации (Сан-Франциско, США, 2019); 4-й международной конференции Vitamin D – Minimum, Maximum, Optimum (EVIDAS-4) (Варшава, Польша, 2019); 22-м Европейском конгрессе эндокринологов (eESE 2020); VII Российском Конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Ярославль, 2020).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в работе поликлиники с КДЦ КНКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в их числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведён поиск и анализ литературных источников. После уточнения степени разработанности проблемы автор принимала участие в формулировании цели, задач, разработке дизайна исследования и выборе методов, необходимых для их выполнения. После проведённого скрининга соискателем в исследование включены 67 пациентов с СД 2 типа и ДППН и 16 лиц контрольной группы без СД 2 типа. Самостоятельно проведено клиническое обследование всех участников исследования, оценены клинические проявления ДППН и степень выраженности неврологического дефицита, освоена и применена на практике методика ЛДФ для оценки параметров кожной микроциркуляции. Осуществлено динамическое наблюдение за больными на фоне лечения в течение 24 недель, включая приём препаратов, своевременную сдачу анализов и безопасность применения препаратов. Самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных данных, подготовлены к публикации результаты диссертационной работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, индексированных в Web of Science и Scopus, а также в сборниках тезисов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов исследования, главы обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 176 источников, из них 36 отечественных и 140 зарубежных, и четырёх приложений. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Из 98 скринированных больных СД 2 типа в исследование включены 67 пациентов с ДППН с выраженностью неврологического дефицита, согласно шкале NDS, равной или более 4 баллам. Группу контроля составили 16 лиц без СД 2 типа. Проспективное открытое рандомизированное исследование было выполнено в Санкт-Петербурге на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с ноября 2017 г. по октябрь 2019 г., продолжительность исследования для одного больного составила 28 недель, включая 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечания: – СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ДППН – диабетическая периферическая полинейропатия; NDS – Neuropathy Disability Score, шкала нейропатического дисфункционального счета; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; NSS – Neuropathy Symptom Score, шкала нейропатического симптоматического счета; NTSS-9 – Neuropathy Total Symptom Score-9, шкала общей оценки симптомов нейропатии; ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; HbA1c – гликированный гемоглобин; ПТГ – паратиреоидный гормон; 25(OH)D – 25-гидроксиголекальциферол; ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$ ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

*Критерии включения:* мужчины и женщины с СД 2 типа в возрасте от 18 до 65 лет; с длительностью заболевания  $\geq 5$  лет; наличие ДППН с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов согласно шкале NDS; уровень HbA1c  $< 9\%$ ; стабильная сахароснижающая, гипотензивная и гиполипидемическая терапия в течение последних трёх месяцев; отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествовавший включению в исследование; желание и возможность пациента принять участие в исследовании; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.



*Критерии не включения:* наличие СД 1 типа, некомпенсированного гипотиреоза; скорость клубочковой фильтрации  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; HbA1c  $\geq 9\%$ ; осложнённая и некомпенсированная артериальная гипертензия (АД более 160/90 мм рт. ст.); курение в настоящее время и в анамнезе; наличие облитерирующего атеросклероза; приём глюкокортикоидов, терапия препаратами витамина D в дозах выше профилактических, приём антикоагулянтов, антидепрессантов, трициклических антидепрессантов, противосудорожных препаратов, опиатов, нестероидных противовоспалительных средств, ангиопротекторов, препаратов альфа-липоевой кислоты, витаминов группы B на момент включения в исследование; наличие синдрома диабетической стопы или остеоартропатии Шарко; хронических заболеваний суставов; онкологических заболеваний; инфекционных заболеваний за последний месяц; алкогольная и наркотическая зависимость; указания в анамнезе на наличие В<sub>12</sub> дефицитной анемии и/или текущая терапия препаратами витамина В<sub>12</sub>.

*Критерии досрочного исключения:* решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании, неявка в запланированные сроки, любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования.

Средний возраст больных СД 2 типа (n=67) составил  $55,49 \pm 6,8$  лет, медиана 56 [51,5; 61] лет, минимальный возраст – 40 лет, максимальный возраст – 65 лет. Длительность СД 2 типа в среднем составила  $7,77 \pm 3,31$  лет (от 5 до 17 лет). Средний возраст участников без СД (n=16) составил  $55,31 \pm 6,84$  лет, медиана 57,5 [50,75; 60] лет, минимальный возраст – 40 лет, максимальный возраст – 65 лет.

На первом этапе всем включённым в исследование выполнено лабораторное обследование, проведена оценка степени выраженности неврологического дефицита и изучены параметры микроциркуляции. Больные СД 2 типа были рандомизированы в группы I и II. На втором этапе пациенты из Группы I получали терапию колекальциферолом в дозе 5 000 МЕ однократно в неделю (эквивалентно 714 МЕ в сутки), больные из Группы II получали терапию колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ однократно в неделю (эквивалентно 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель. Повторное обследование больных производили по завершению исследования. Пять пациентов досрочно завершили участие в исследовании. Обследование лиц контрольной группы (16 человек) проводили однократно.

Окончательная численность и состав обследованных групп оказался следующим: Группа I (n=31, 15 мужчин, 16 женщин), Группа II (n=31, 16 мужчин, 15 женщин), Группа III (n=16, 8 мужчин, 8 женщин) – контрольная.

Реактивы для определения уровня HbA1c, липидного спектра, общего кальция крови, 25(OH)D, паратиреоидного гормона (ПТГ) и интерлейкинов-1 $\beta$ , 6, 10, ФНО $\alpha$ , СРБ закуплены за счёт средств Госзадания «Долгосрочные эффекты дефицита витамина D: персонифицированный подход к профилактике и терапии кардиоваскулярных и метаболических заболеваний» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Анализатор «COBAS INTEGRA 400 plus» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя использованы для определения уровней глюкозы, общего кальция, показатели липидограммы и СРБ. Biorad D-10 (Chemistry Analyzer, США) и диагностические наборы производителя использовали для определения уровня HbA1c. Анализатор Architect i2000 (Abbott, США) и соответствующие диагностические реагенты фирмы производителя и метод хемилюминесцентного иммуноанализа использовали для определения уровня паратиреоидного гормона и 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Bio-Rad 680 Microplate Reader), используя соответствующие наборы «Вектор-Бест».

Для оценки неврологического дефицита были использованы следующие неврологические шкалы: NDS (Gries A., 2003), ВАШ (Hawker G.A. et al., 2011), NSS (Grant I.A., 1999) и NTSS-9 (Вёрткин А.Л., 2017).

Параметры микроциркуляции исследовали методом ЛДФ с использованием комплекса «ЛАКК-М», предоставленного ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Институт экспериментальной медицины (директор член-корр. РАН М.М. Галагудза). Согласно инструкции, определяли: базовый уровень кровотока (значение перфузии – М, средняя

модуляция кровотока –  $\sigma$  и  $K_v$  – коэффициент вариации); выполняли две функциональные пробы: постуральная (рассчитывалась скорость снижения кровотока – ССК) и окклюзионная (рассчитывался резерв капиллярного кровотока – РКК) в соответствии с руководством по эксплуатации прибора. В состоянии покоя после 15 мин. отдыха в горизонтальном положении при температуре помещения 21-24<sup>0</sup>С на подошвенную поверхность большого пальца нижней конечности устанавливали датчик прибора комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва, Россия). В связи с отсутствием общепринятых значений ЛДФ-параметров, в нашем исследовании показатели  $M$ ,  $\sigma$ ,  $K_v$ , ССК и РКК, полученные в контрольной группе (n=16), были использованы как референсные.

### Статистическая обработка

Для расчёта размера выборки использован ресурс Power and Sample Size. При уровне значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 28 человек в каждой группе. Статистический анализ данных выполнен с помощью программного комплекта Statistica 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, США) и SAS 9.4. (Cary, North Carolina, США). Нормальность распределения количественных данных проводилась по методу Шапиро-Уилка (численность выборки  $n \leq 50$ ) и по критерию Эпса-Палли (численность выборки  $n > 50$ ). Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %). Переменные, близкие к нормальному распределению, были описаны с использованием среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). В качестве теста статистической значимости в таких случаях использовали тест Стьюдента (при сравнении двух групп) либо однофакторный дисперсионный анализ (при сравнении трех и более групп). Переменные, имеющие распределение, отличное от нормального, описывали с использованием медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. В качестве теста статистической значимости в таких случаях применяли критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп), критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более групп). Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. Использовали простой линейный, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ. Для сравнения относительных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Обнаруженные отличия групп принимались за статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

После подписания информированного согласия все участники исследования прошли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Характеристика больных СД 2 типа и лиц без СД представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Гендерный состав, возраст и индекс массы тела больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, n=16	p
Мужчины, n (%)	31 (50)	8 (50)	1,0
Женщины, n (%)	31 (50)	8 (50)	
Возраст, лет	56 [51,3; 61,5]	57,7 [50,8; 60]	0,896*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,7 [28,8; 32,3]	30,5 [25,6; 35,4]	0,818*
Примечания: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %) или медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]; ИМТ – индекс массы тела; p – уровень значимости по критерию $\chi^2$ для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

Больные СД 2 типа и лица контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Среди лиц без СД было достоверно большее количество с показателем ИМТ, соответствовавшего норме.

Больные СД2 типа и ДППН использовали инсулинотерапию в 32,2% (n=20), бигуаниды в 87,1% (n=54), препараты сульфонилмочевины в 14,5% (n=9), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в 16,1% (n=10), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) в 6,5% (n=4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) в 1,6% (1) случаев. Комбинацию препаратов применяли 62,9% (n=39) пациентов (инсулин и пероральные сахароснижающие препараты (ПСП) в 32,2% (n=20)), сочетание различных ПСП в 30,6% (19) случаев).

Анализ данных у больных СД 2 типа и лиц группы контроля показал отсутствие различий по сопутствующим заболеваниям и получаемой терапии (Таблица 2), изучаемым показателям лабораторного обследования, кроме уровня глюкозы натощак и HbA1c (<0,001 для обоих показателей) (Таблица 3).

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания и характер терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Группа контроля, n=16	p
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Ожирение, n (%)	41 (66,1)	8 (50)	0,558
АГ, n (%)	48 (63,3)	9 (56,3)	0,486
ИБС, n (%)	32 (41,2)	5 (31,25)	0,365
Гиперлипидемия, n (%)	47 (75)	12 (75)	0,981
<i>Получаемая терапия</i>			
иАПФ/БРА, n (%)	48 (63,3)	8 (50)	0,354
Антагонисты кальция, n (%)	12 (19,4)	4 (25)	0,690
Бета-адреноблокаторы, n (%)	44 (70,9)	4 (25)	0,070
Диуретики, n (%)	25 (40,3)	5 (31,25)	0,652
Статины, n (%)	31 (50)	10 (62,5)	0,627
Примечания: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %); АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; иАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина; p – уровень значимости по критерию $\chi^2$ для произвольных таблиц			

Таблица 3 – Показатели лабораторного обследования больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, n=16	p
25(ОН)D, нг/мл	18,1 [10,2; 26,9]	27,1 [16,4; 45,2]	0,724
ПТГ, пг/мл	32,9 [23,9; 45,8]	49,5 [28,5; 53,7]	0,239
Кальций общий, ммоль/л	2,34 [2,2; 2,43]	2,26 [2,18; 2,4]	0,289
HbA1c, %	7,9 [7,1; 8,5]	5,2 [4,9; 5,4]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,8; 8,5]	5,1 [4,4; 5,3]	<0,001
<i>Липидный профиль, ммоль/л</i>			
Общий холестерин	5,31 [4,4; 6,5]	4,9 [4,4; 5,3]	0,227
Триглицериды	1,47 [1,09; 2,14]	1,23 [0,90; 1,53]	0,676
Холестерин ЛПВП	1,3 [1,05; 1,52]	1,41 [1,01; 1,66]	0,920
Холестерин ЛПНП	3,14 [2,31; 4,04]	2,75 [2,23; 3,53]	0,864
Холестерин ЛПОНП	0,64 [0,39; 0,86]	0,66 [0,51; 1,02]	0,897
Коэффициент атерогенности	2,9 [2,273; 3,88]	3,09 [2,64; 3,52]	0,256

## Продолжение Таблицы 3

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, n=16	Р
<i>Показатели воспалительных цитокинов и маркеров воспаления</i>			
СРБ мЛ/л	1,88 [1,06; 3,31]	1,80 [1,52; 2,00]	0,234
ФНО $\alpha$ пг/мл	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,05]	0,061
ИЛ-1 $\beta$ пг/мл	1,00 [1,00; 1,00]	1,05 [1,00; 1,25]	0,123
ИЛ-6 пг/мл	2,24 [1,32; 3,71]	1,34 [0,50; 2,58]	0,072
ИЛ-10 пг/мл	2,74 [2,50; 5,00]	2,50 [1,47; 2,50]	0,132
Примечания: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]; 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; ПТГ – паратиреоидный гормон; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ФНО $\alpha$ – фактор некроза опухоли $\alpha$ ; СРБ – С реактивный белок; ИЛ – интерлейкины; р – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

Результаты исследования показали отсутствие различий в показателях липидограммы, маркерах воспаления, уровне 25(ОН)D и ПТГ у больных СД 2 типа и лиц контрольной группы (Таблица 3), и высокую частоту недостатка и дефицита витамина D (82,3% и 68,8% соответственно) у всех обследованных (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень обеспеченности витамином D у больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, n=16	р
25(ОН)D, нг/мл	18,1 [10,2; 26,9]	27,1 [16,4; 45,2]	0,724*
<i>Норма, n(%)</i>	11 (17,7)	5 (31,25)	0,343
<i>Недостаток, n(%)</i>	16 (25,8)	5 (31,25)	
<i>Дефицит, n(%)</i>	35 (56,5)	6 (37,5)	
Примечания: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или абсолютных и относительных частот (n, %); 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; р – уровень значимости по критерию $\chi^2$ для произвольных таблиц; р* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

Таким образом, сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик и клинико-лабораторных данных всех пациентов с СД 2 типа с аналогичными данными контрольной группы выявил, что исходно группы были однородны по возрасту, полу, ИМТ, включённые в исследование имели равнозначный перечень сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ожирение, гиперлипидемия), сопоставимое лечение; не отличались по таким лабораторным показателям, как уровень 25(ОН)D, ПТГ, общий холестерин, ФНО $\alpha$ , СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10. В тоже время, группы отличались между собой наличием СД с присущими этому заболеванию повышенному уровню глюкозы и HbA1c.

Полученные данные позволяют сделать вывод о соответствии сформированных групп заданным критериям включения в исследование. Результаты ЛДФ-параметров и функциональных проб, полученных при обследовании группы лиц без СД, можно принять в качестве референсных для нашего исследования.

После рандомизации больных СД 2 типа и ДППН в Группу I и Группу II, проведено сравнение анамnestических и клинических данных. Различий по гендерному составу, ИМТ, длительности СД 2 типа и его осложнениям не выявлено. Сопоставление фармакологических групп препаратов, применяемых пациентами с СД 2 типа для компенсации углеводного обмена, показало, что с равной частотой использовались бигуаниды, производные сульфанилмочевины третьей генерации, иДПП-4, иНГЛТ-2 и аГПП-1. Также с одинаковой частотой применялись комбинация вышеперечисленных ПСП (68% и 58% соответственно) или с инсулином (35% и 29% соответственно). Терапия сопутствующих заболеваний не отличалась у больных СД 2 типа и ДППН, рандомизированных в разные группы (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, рандомизированных в разные группы

Параметр	Группа I, n = 31	Группа II, n = 31	p
Пол: Мужчины/Женщины, n (%)	15 (48,4) / 16 (51,6)	16 (51,6) / 15 (48,4)	0,800
Возраст, лет	57 [48; 62]	55 [52; 60]	0,756*
Длительность СД2, лет	6 [5; 9]	7 [5; 11]	0,733*
ДППН, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,000
Диабетическая ретинопатия, n (%)	21 (68)	24 (77)	0,734
Диабетическая нефропатия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,698
Инсулин	11 (35)	9 (29)	0,587
Бигуаниды	29 (94)	25 (81)	0,130
Препараты сульфонилмочевины	4 (13)	5 (16)	0,719
Другие группы:	6 (19)	9 (29)	0,374
в том числе – иДПП-4	5 (16)	5 (16)	1,000
– иНГЛТ-2	1 (3)	3 (10)	0,302
– аГПП-1	-	1 (3)	0,314
Комбинация препаратов:	21 (68)	18 (58)	0,431
в том числе – инсулин	-	-	-
–инсулин + ПСП	11 (35)	9 (29)	0,698
– сочетание ПСП	10 (32)	9 (29)	0,841
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [28,3; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	0,155*
<25,0 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	2 (6,5)	1 (3,2)	0,642
25,0-29,9, n (%)	8 (25,8)	10 (32,3)	
30,0-34,9, n (%)	15 (48,3)	17 (54,8)	
35,0-39,9, n (%)	6 (19,4)	3 (9,7)	
Примечания: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или абсолютных и относительных частот (n, %); СД 2 – сахарный диабет; ДППН – диабетическая периферическая полинейропатия; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа; аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида - 1; ПСП – пероральные сахароснижающие препараты; ИМТ – индекс массы тела; p – уровень значимости по критерию $\chi^2$ для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни			

Сравнение исходных лабораторных данных больных СД 2 типа и ДППН, рандомизированных в Группу I и Группу II, представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Исходные биохимические параметры у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
25(ОН)D, нг/мл	18,8 [10,7; 27,4]	16,2 [8,7; 25,3]	0,315*
Норма, n (%)	8 (25,8)	7 (22,6)	0,738
Недостаток, n (%)	12 (38,7)	10 (32,3)	
Дефицит, n (%)	11 (35,5)	14 (45,1)	
ПТГ, пг/мл	34,5 [24,3; 45,7]	32,8 [23,5; 45,2]	0,796*
Кальций общий, ммоль/л	2,36 [2,17; 2,40]	2,31 [2,19; 2,41]	0,958*
HbA1c, %	7,9 [7,1; 8,3]	7,9 [7,15; 8,55]	0,185*
Глюкоза, ммоль/л	7,4 [6,1; 8,5]	7,89 [6,25; 8,47]	0,593*

## Продолжение Таблицы 6

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
<i>Липидный профиль, ммоль/л</i>			
Общий холестерин	4,90 [3,60; 7,02]	5,51 [3,84; 6,73]	0,222*
Триглицериды	1,40 [0,97; 1,73]	1,53 [1,10; 2,71]	0,764*
Холестерин ЛПВП	1,29 [1,01; 1,58]	1,34 [1,10; 1,53]	0,841*
Холестерин ЛПНП	3,01 [2,29; 4,44]	3,20 [2,29; 3,86]	0,953*
Холестерин ЛПОНП	0,61 [0,34; 0,75]	0,70 [0,46; 1,16]	0,889*
Коэффициент атерогенности	2,79 [2,21; 3,51]	3,40 [2,30; 4,21]	0,700*
<i>Показатели воспалительных цитокинов и маркеров воспаления</i>			
СРБ мг/л	1,42 [0,79; 2]	1,92 [1,11; 2,8]	0,482*
ФНО $\alpha$ пг/мл	2,06 $\pm$ 0,19	2,16 $\pm$ 0,49	0,558*
ИЛ-1 $\beta$ пг/мл	1,32 $\pm$ 1,24	1,33 $\pm$ 1,24	0,758*
ИЛ-6 пг/мл	1,91 [1,25; 3,05]	2,5 [1,58; 4,18]	0,506*
ИЛ-10 пг/мл	3,78 [2,5; 5]	2,56 [2,5; 4,03]	0,062*
Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], в виде среднего значения и стандартного отклонения M $\pm$ SD или абсолютных и относительных частот (n, %); 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; ПТГ – паратиреоидный гормон; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; СРБ – С реактивный белок; ФНО $\alpha$ – фактор некроза опухоли $\alpha$ ; ИЛ – интерлейкины; p – уровень значимости по критерию $\chi^2$ для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

**Оценка динамики основных характеристик Групп I и II**

Через 24 недели приёма колекальциферола в разных дозах больными СД 2 типа и ДППН повторно проведены все процедуры, включая ЛДФ-исследование с проведением функциональных проб. Через 24 недели были выявлены значимые отличия в показателях ИМТ, 25(ОН)D, HbA1c, ИЛ-6 и ИЛ-10 (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика ИМТ, концентрации 25(ОН)D, HbA1c, ПТГ, общего холестерина и маркеров воспаления на фоне терапии различными дозами колекальциферола

Параметр	Группа I (5 000 МЕ/нед.), n = 31		Группа II (40 000 МЕ/нед.), n = 31	
	исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [28,3; 31,8]	30 [28,4; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	28,7 [25,4; 30,4]** #
<25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	2 (6,5)	2 (6,5)	1 (3,2)	6 (19,4)
25,0-29,9, n (%)	8 (25,8)	11 (35,5)	10 (32,3)	15 (48,4)
30,0-34,9, n (%)	15 (48,3)	14 (45,1)	17 (54,8)	9 (29)
35,0-39,9, n (%)	6 (19,4)	4 (12,9)	3 (9,7)	1 (3,2)
25(ОН)D, нг/мл	18,8 [10,7; 27,4]	26,9 [20; 34,6] *	16,2 [8,7; 25,3]	71,6 [54,8; 88,3]**###
<i>Статус витамина D, n (%)</i>				
Норма	7 (22,6)	15 (48,4)	4 (12,9)	31 (100)
Недостаток	7 (22,6)	8 (25,8)	9 (29)	0
Дефицит	17 (54,8)	8 (25,8)	18 (58,1)	0
<i>Лабораторные показатели</i>				
HbA1c, %	7,9 [7,1; 8,3]	7,9 [7,2; 8,4]	7,9 [7,15; 8,55]	7,4 [6,5; 7,7]*#
ПТГ, пг/мл	34,5 [24,3; 45,7]	28,6 [23,4; 40,4]	32,8 [23,5; 45,2]	26,6 [19,2; 34,6]
ОХС, ммоль/л	4,9 [3,60; 7,02]	5,3 [4,1; 6,3]	5,51 [3,84; 6,73]	5,4 [4,7; 6,1]
СРБ, мг/л	1,42 [0,79; 2]	1,49 [0,79; 2,05]	1,92 [1,11; 2,8]	2 [0,8; 3,7]
ФНО $\alpha$ , пг/мл	2,06 $\pm$ 0,19	2,04 $\pm$ 0,16	2,16 $\pm$ 0,49	2,01 $\pm$ 0,08
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,32 $\pm$ 1,24	1,16 $\pm$ 0,89	1,33 $\pm$ 1,24	1,32 $\pm$ 1,25
ИЛ-6, пг/мл	1,91 [1,25; 3,05]	2,37 [1,33; 3,86]	2,5 [1,58; 4,18]	0,56 [0,5; 0,86] **###
ИЛ-10, пг/мл	3,78 [2,5; 5,0]	3,54 [2,5; 5,0]	2,56 [2,5; 4,03]	5,37 [4,2; 6,4]**#

## Продолжение Таблицы 7

Примечания: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD или абсолютных и относительных частот (n, %); ИМТ – индекс массы тела; 25(ОН)D - 25-гидроксивитамин D; HbA1c – гликированный гемоглобин; ПТГ- паратиреоидный гормон; ОХС- общий холестерин; ФНОα – фактор некроза опухоли α; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкины; \* p < 0,05, \*\* p < 0,001 – в сравнении с предыдущими результатами в группе; # p < 0,05, ## p < 0,001 - между группами исходно и через 24 недели

### Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом

Приём колекальциферола как в дозе 5 000 МЕ, так и в дозе 40 000 МЕ в неделю в течение 24 недель достоверно повысил уровень 25(ОН)D в сыворотке крови (Рисунок 2).

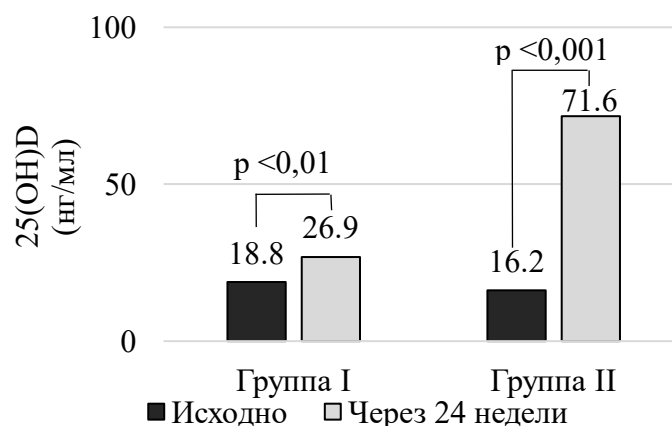


Рисунок 2 – Динамика уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне 24 недельного приёма колекальциферола в различных дозах

Однако, уровень 25(ОН)D в Группе I хоть и повысился, но не достиг нормального целевого значения (30 нг/мл). В тоже время, в Группе II у всех больных уровень 25(ОН)D превысил значение 30 нг/мл к концу исследования.

### Показатель ИМТ на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

Через 24 недели исследования в Группе I не было выявлено значимых изменений ИМТ (30,29±1,14 против 30,28±3,35 кг/м<sup>2</sup>, p=0,900). В Группе II отмечалось снижение показателя ИМТ по сравнению с исходными данными (31,33±3,63 против 28,25±3,8 кг/м<sup>2</sup>, p=0,001), так и по сравнению с результатами ИМТ в Группе I (30,28±3,35 против 28,25±3,8 кг/м<sup>2</sup>, p<0,0001) (Рисунок 3).

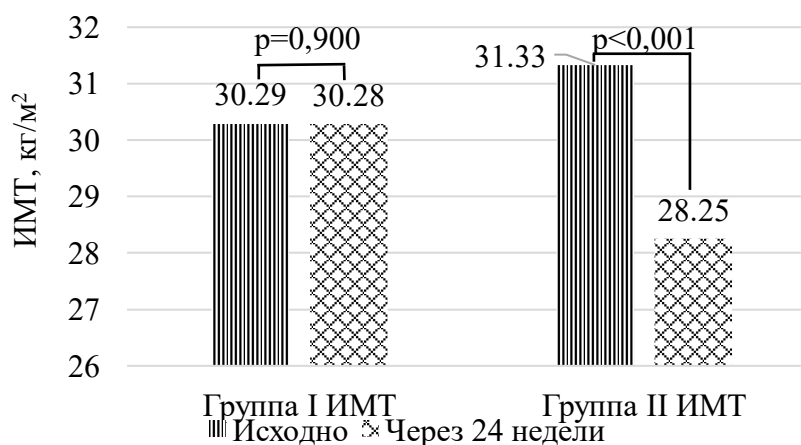


Рисунок 3 – Динамика показателя ИМТ у больных СД 2 типа на фоне 24-недельного приёма колекальциферола в различных дозах

Снижение массы тела более, чем на 5% в Группе I не наблюдалось, а в Группе II было отмечено у 61% (n=19) участников исследования. Однако, большинство больных СД 2 типа к

окончанию исследования в обеих группах остались с избыточной массой тела или ожирением. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D и ИМТ через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах ( $r=-0,415$ ,  $p=0,001$ ).

#### Динамика уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

В начале исследования в Группе I средний уровень HbA1c соответствовал  $7,64 \pm 0,87$  %, а через 24 недели приёма колекальциферола –  $7,73 \pm 0,85$  % (по Вилкоксону  $p=0,069$ ). В Группе II через 24 недели приёма 40 000 МЕ в неделю средний уровень снизился с  $7,71 \pm 0,98$  до  $7,08 \pm 0,88$  % (по Вилкоксону  $p<0,001$ ) (Рисунок 4).

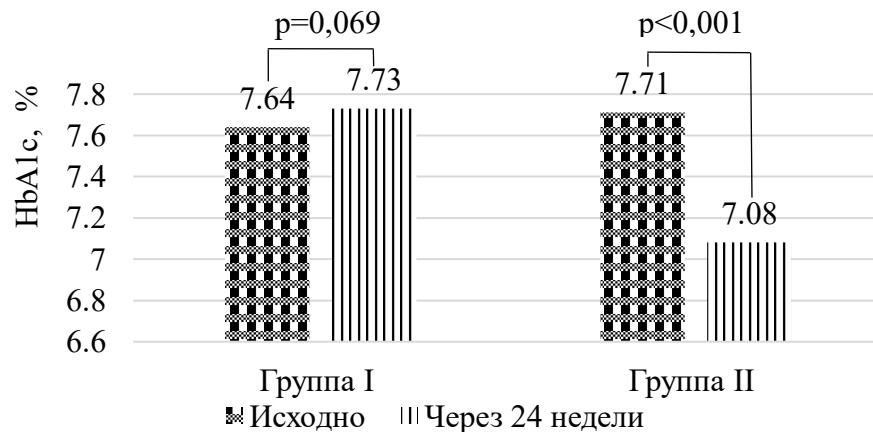


Рисунок 4 – Динамика показателя HbA1c у больных СД 2 типа на фоне 24-недельного приёма колекальциферола в различных дозах

Таким образом, было установлено, что на фоне приёма колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю произошло снижение уровня HbA1c, и данные изменения отсутствовали у больных на фоне терапии колекальциферолом в дозе 5 000 МЕ в неделю.

Корреляционный анализ выявил наличие связи между конечным уровнем 25(ОН)D и HbA1c как у всех больных СД 2 типа ( $r=-0,4293$ ,  $p<0,001$ ), так и отдельно у больных в Группе II ( $r=-0,3935$ ,  $p=0,029$ ).

#### Изменение маркеров воспаления на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

При анализе концентрации СРБ, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах, отклонений показателей от референсного диапазона выявлено не было. Через 24 недели терапии значимые изменения параметров были отмечены только в Группе II в виде снижения уровня ИЛ-6 ( $p<0,001$ ) и повышения уровня ИЛ-10 ( $p<0,001$ ). В Группе I изучаемые показатели не изменились (Рисунок 5).

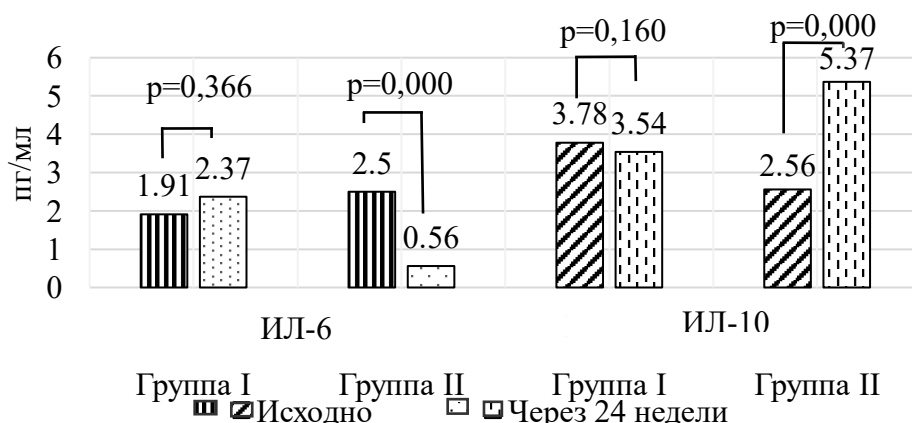


Рисунок 5 – Динамика показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных СД 2 типа на фоне 24-недельного приёма колекальциферола в различных дозах



Результаты корреляционного анализа выявили отрицательную взаимосвязь между конечным уровнем 25(ОН)D и ИЛ-6 ( $r = -0,7689$ ,  $p < 0,001$ ) и положительную связь между конечными уровнями 25(ОН)D и ИЛ-10 ( $r = 0,5402$ ,  $p = 0,031$ ).

Таким образом, терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю у больных СД 2 типа и ДППН была ассоциирована с уменьшением концентрации ИЛ-6 и повышением концентрации ИЛ-10 к концу исследования.

### **Выраженность диабетической периферической полинейропатии на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах**

Исходно значения шкал ВАШ, NDS, NSS и NTSS-9 в Группе I и Группе II были сопоставимы и соответствовали по интенсивности умеренно выраженным (шкала ВАШ), по выраженности неврологического дефицита – умеренной нейропатии (шкала NDS), по данным количественной оценки выраженности симптомов нейропатии – умеренно выраженным симптомам (шкала NSS), по интенсивности выраженности симптомов диабетической дистальной нейропатии – умеренно выраженным (шкала NTSS-9) (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели неврологических шкал ВАШ, NDS, NSS и NTSS-9

Параметр	Группа I, n=31		Группа II, n=31	
	исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
ВАШ, мм	50 [45; 60]	49 [43; 61]	50 [42,5; 55]	47 [37,5; 51]**#
NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	6 [5; 7]**#
NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	4 [4; 5]*#
NTSS-9, баллы	14,8[10,16;18,8]	12,6[10,31;18,6]	15,3 [10,4;18,6]	11,6 [7,9;12,9]**##

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; NDS - шкала нейропатического дисфункционального счета; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; NSS – шкала нейропатического симптоматического счета; NTSS - шкала общей оценки симптомов нейропатии; данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$  – сравнение с предыдущими результатами в группе; #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,001$  - между группами исходно и через 24 недели

Через 24 недели исследования в Группе I (приём 5 000 МЕ колекальциферола в неделю) выраженность неврологического дефицита по данным шкал NDS, ВАШ, NSS и NTSS-9 статистически не отличалась от исходного уровня, в то время как в Группе II (приём 40 000 МЕ колекальциферола в неделю) установлено значимое снижение показателей, согласно результатам ВАШ, NDS, NSS и NTSS-9 шкал ( $p < 0,001$  для всех шкал).

В Группе II (приём 40 000 МЕ колекальциферола в неделю в течение 24 недель) уменьшилось количество пациентов с выраженной периферической нейропатией (по шкале NDS  $\geq 14$  баллов) с 9,7% до 3,2%.

### **Динамика показателей микроциркуляции у больных СД 2 типа и ДППН на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах**

Исходные значения показателей M,  $\sigma$  и Kv в Группе I и Группе II статистически не отличались ( $p_{MI-II} = 0,085$ ;  $p_{\sigma I-II} = 0,084$ ;  $p_{Kv I-II} = 0,744$ ). В тоже время, при сравнении параметров в Группе I и II с данными контрольной Группы III установлено, что у больных СД 2 типа и ДППН показатели микроциркуляции значимо ниже ( $p_{MI-III} = 0,036$ ;  $p_{MI-III} < 0,004$ ;  $p_{\sigma I-III} = 0,025$ ;  $p_{\sigma II-III} < 0,001$ ;  $p_{Kv I-III} = 0,002$ ;  $p_{Kv II-III} < 0,003$ ) чем в группе лиц без СД (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели микроциркуляции у больных СД 2 типа и ДППН до и после 24 недель приёма колекальциферола в различных дозах

Параметры	Группа III Контроль, n = 16	Группа I (5 000 МЕ/нед.), n=31		Группа II (40 000 МЕ/нед.), n=31	
		исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
М, пф. ед.	9,84±1,26	7,41±3,97 <sup>§</sup>	7,16±4,26	6,01±1,89 <sup>§</sup>	7,01±2,46 <sup>#*</sup>
σ, пф. ед.	2,07±0,94	1,11±0,57 <sup>§</sup>	1,05±0,56	0,85±0,57 <sup>§</sup>	1,81±1,14 <sup>#*</sup>
Kv*, %	21,98±11,3	17,68±10,14 <sup>§</sup>	18,89±10,8	16,65±10,99 <sup>§</sup>	27,96±16,4 <sup>#*</sup>
Δ Kv		Δ <sub>гpI</sub> = +6,8 %		Δ <sub>гpII</sub> = +68,3 %	
Примечания: результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М±SD; М – среднее значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; σ – среднее квадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; Δ – величина относительного изменения показателя в группах после 24 недель приёма колекальциферола; * – p < 0,05 между группами по критерию Манна-Уитни; # – p < 0,05 сравнение с предыдущими результатами в одной и той же группе по критерию Вилкоксона; § – p < 0,05 по сравнению с данными группы контроля по критерию Краскела-Уоллиса					

Результаты исходно проведённой постуральной пробы продемонстрировали меньшие значения ССК у пациентов СД 2 типа и ДППН по сравнению с контрольной Группой III. При выполнении окклюзионной пробы было зафиксировано повышение значения перфузии (М<sub>макс</sub>) в Группе I и II, однако у больных СД 2 типа и ДППН показатели не достигли максимального уровня, наблюдавшегося у лиц без СД (p=0,012; p=0,003).

Исследование параметров кожной микроциркуляции через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах выявило значимые отличия между группами. Так, на фоне терапии в Группе I величина относительного изменения (Δ) Kv составила +6,8% (p=0,743), и была достоверно ниже, чем в Группе II, где данный показатель был +68,3% (p=0,004); величина Δ ССК составила -3,8% (p=0,124), в то время как в Группе II прирост величины ССК составил +121,7% (p=0,005). Такая же динамика наблюдалась и в изменении величины РКК, которая в Группе I была (Δ= -12,4%, p=0,056) и соответственно в Группе II +120% (p=0,001). Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Показатели микроциркуляции у больных СД 2 типа и ДППН до и после 24 недель приёма колекальциферола в различных дозах (результаты функциональных проб)

Показатель	Группа III Контроль, n = 16	Группа I (5 000 МЕ/нед.), n=31		Группа II (40 000 МЕ/нед.), n=31	
		исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
<i>Постуральная проба</i>					
М <sub>исх</sub> , пф. ед.	10,63±1,85	7,75±1,8 <sup>§</sup>	7,78±2,3	6,69±1,51 <sup>§</sup>	7,97±2,13 <sup>#*</sup>
М <sub>мин</sub> , пф. ед.	5,55±1,37	6,10±1,52	6,13±2,26	5,36±1,47	5,07±1,72 <sup>#*</sup>
ССК, %	47,26±8,88	24,82±9,3 <sup>§</sup>	23,87±9,1	23,4±12,7 <sup>§</sup>	51,88±36,71 <sup>#*</sup>
ΔССК		Δ <sub>гpI</sub> = -3,8 %		Δ <sub>гpII</sub> = +121,7 %	
<i>Окклюзионная проба</i>					
М <sub>исх</sub> , пф. ед.	9,09±1,77	7,10±1,72 <sup>§</sup>	6,74±1,75	6,49±2,10 <sup>§</sup>	7,54±2,89 <sup>#*</sup>
М <sub>макс</sub> , пф. ед.	17,33±3,63	9,73±2,25 <sup>§</sup>	8,97±3,60	9,59 ± 3,15 <sup>§</sup>	14,57±3,63 <sup>#*</sup>
РКК, %	95,1±34,61	40,85±20,31 <sup>§</sup>	35,79±17,10	48,57±18,56 <sup>§</sup>	106,84±44,83 <sup>#*</sup>
ΔРКК		Δ <sub>гpI</sub> =12,4 %		Δ <sub>гpII</sub> = +120 %	

## Продолжение Таблицы 10

Примечания: результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M \pm SD$ ;  $\Delta$  – величина относительного изменения в группах после 24 недель приёма колекальциферола;  $M_{исх}$  – показатель исходного значения перфузии;  $M_{мин}$  – показатель минимальной перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; ССК – степень снижения кровотока,  $M_{исх}$  – показатель исходного значения перфузии;  $M_{мин}$  – показатель минимальной перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; ССК – степень снижения кровотока, % \* –  $p < 0,05$  между группами по критерию Манна-Уитни; # –  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущими результатами в одной и той же группе по критерию Вилкоксона; § –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля по критерию Краскела-Уоллиса

Таким образом, применение метода лазерной флоуметрии у больных СД 2 типа и ДППН позволило выявить снижение параметров микроциркуляции по сравнению с лицами без СД и установить положительный эффект терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. в течение 24 недель.

### Поиск оптимального уровня 25(ОН)D в сыворотке крови для прогнозирования изменения уровня HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10 и показателей микроциркуляции (результаты ROC-анализа)

По результатам проведённого ROC-анализа установлено, что оптимальный уровень 25(ОН)D для прогнозирования снижения HbA1c у больных СД 2 типа и ДППН составил 51,57 нг/мл, при  $AUC=0,87$ , чувствительность 78,1%, специфичность 80% ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 6).

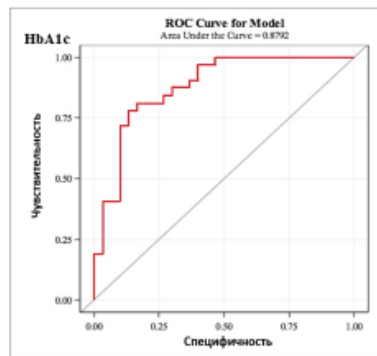


Рисунок 6 – ROC-кривая для HbA1c

Оптимальный пороговый уровень 25(ОН)D в сыворотке у больных СД 2 типа и ДППН крови для прогнозирования снижения уровня ИЛ-6 и повышения уровня ИЛ-10 по данным ROC-анализа соответственно составил 44,95 нг/мл (при  $AUC=0,7612$ , чувствительность 73,1% и специфичность 69,4%) ( $p < 0,001$ ) и 43,26 нг/мл (при  $AUC=0,7511$ , чувствительность 61,1% и специфичность 69,2%) (Рисунок 7А, 7Б).

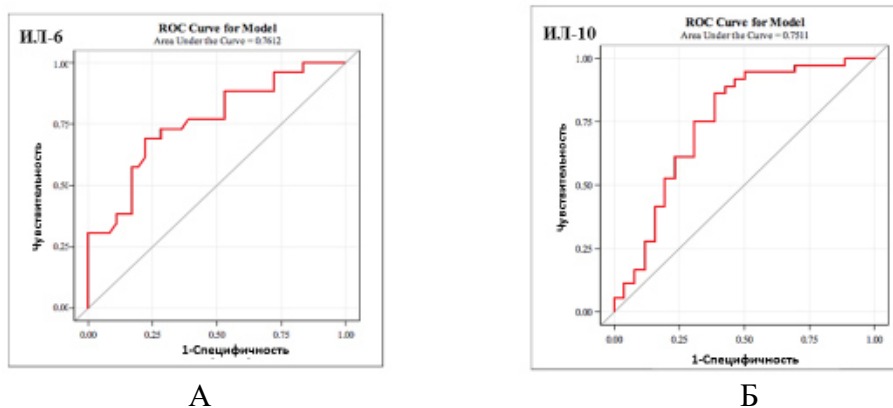


Рисунок 7 – ROC-кривая для ИЛ-6 (А) и ИЛ-10 (Б)

Вместе с тем, значение 25(ОН)D 37,8 нг/мл может рассматриваться как пороговое при прогнозировании улучшения показателей микроциркуляции ( $K_v$ ) у больных СД 2 типа и ДППН на фоне лечения колекальциферолом (при  $AUC=0,8339$ , чувствительность 75,0% и специфичность 78,9%) (Рисунок 8).

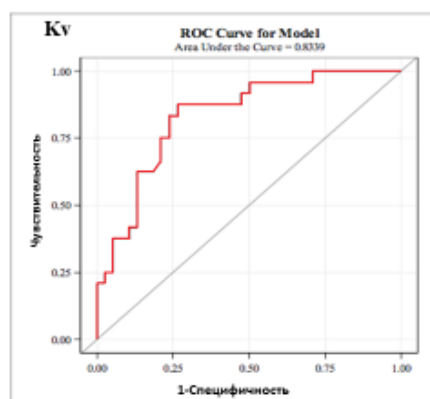


Рисунок 8 – ROC-кривая для Kv

Таким образом, результаты исследования выявили оптимальные уровни 25(OH)D в сыворотке крови, при которых возможно прогнозировать положительную динамику таких показателей как HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10 и увеличение значения показателя Kv у больных СД 2 типа и ДППН. Эти значения для 25(OH)D соответственно составили для каждого параметра 51,57 нг/мл, 44,95 нг/мл, 43,26 нг/мл и 37,8 нг/мл.

### Выводы

1. Для больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией характерна высокая частота недостатка и дефицита витамина D.
2. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией сопровождается нормализацией уровня 25(OH)D в сыворотке крови в 100% случаев, в то время как приём в дозе 5 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель сопровождается повышением концентрации 25(OH)D до нормальных значений менее, чем у 20% больных.
3. Концентрация ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ИЛ-6 у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией не выходит за рамки референсных значений и не отличается от данных показателей у лиц без сахарного диабета. Приём колекальциферола в дозе равной 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциирован со снижением концентрации ИЛ-6 и повышением уровня ИЛ-10 в сыворотке крови.
4. Для больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией характерно нарушение параметров микроциркуляции как в покое, так и при проведении функциональных проб. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель приводит к улучшению показателей кожной микроциркуляции.
5. Степень выраженности неврологического дефицита у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией не зависит от уровня обеспеченности витамином D. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель сопровождается уменьшением неврологического дефицита.
6. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией равная или превышающая 51,57 нг/мл ассоциирована со снижением уровня HbA1c. Изменение уровня цитокинов, а именно уменьшение концентрации ИЛ-6 и повышение концентрации ИЛ-10, наблюдается при значениях 25(OH)D в сыворотке крови равном или превышающем 44,95 нг/мл и 43,26 нг/мл соответственно, а улучшение параметров микроциркуляции ассоциировано с его значением равным 37,8 нг/мл и выше.

### Практические рекомендации

Больным сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией целесообразно определять уровень 25(ОН)D в сыворотке крови для своевременного проведения коррекции его дефицита с достижением целевого уровня 25(ОН)D близкого к 40-50 нг/мл.

Больным сахарным диабетом 2 типа и диабетической полинейропатией рекомендовано проводить терапию колекальциферолом в суточной дозе близкой к 5 000 ЕД минимум в течение 24 недель с целью улучшения гликемического контроля, уменьшения концентрации маркеров воспаления, улучшения показателей микроциркуляции и уменьшения клинических проявлений диабетической периферической полинейропатии.

### Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Степанова, А.П.** Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова, А.А. Быстрова, В.Б. Бреговский // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, №4. – С. 301-306.
2. **Степанова, А.П.** Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова, М.М. Галагудза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, №4. – С.19-28.
3. **Степанова, А.П.** Место препаратов витамина D в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и диабетической периферической нейропатией / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, №12. – С. 59–66.
4. **Степанова, А.П.** Эффект терапии витамином D на маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №5. – С. 417-427.
5. Karonova, T. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients / T. Karonova, **A. Stepanova**, A. Bystrova, E.V. Jude // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2518-2528.
6. **Степанова, А.П.** Опыт использования метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки кожной микроциркуляции при сахарном диабете / А.П. Степанова. Т.Л. Каронова // Сборник тезисов VIII Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет - пандемия XXI века». Москва. – 2018. – С. 547-548.
7. **Степанова, А.П.** Влияние терапии витамином D на показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической нейропатией / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Материалы Всероссийской научно-практическую конференцию с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологи: фокус на регионы». Санкт-Петербург. – 2018. – С. 47.
8. **Stepanova, A.** Evaluation of microcirculation in patients with diabetes mellitus by laser doppler fluorometry / A. Stepanova // 20th European Congress of Endocrinology. – BioScientifica, 2018. – Т. 56. – P. EP42.
9. **Stepanova, A.P.** Vitamin D Supplementation and Microcirculation Parameters in Diabetic Patients with Neuropathy / A.P. Stepanova, T.L. Karonova, E.V. Jude // Diabetes, 2018. – Vol. 67, № Supplement 1. – P. 556-PUB.
10. **Stepanova, A.** The relationship between supplementation of cholecalciferol in various doses and parathyroid hormone levels in patients with type 2 diabetes and deficiency/insufficiency of vitamin D / A. Stepanova, T. Karonova, E. Vasileva // WCO-IOF-ESCEO, Paris, France, 2019. – P. 425.
11. **Степанова, А.П.** Влияние добавки колекальциферола в различных дозах на уровни паратиреоидного гормона у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и дефицитом/недостаточностью витамина D / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Репродуктивное здоровье женщин и мужчин: IV всероссийская конференция с международным участием, 13-14 апреля 2019 г. Сборник тезисов. – Москва, УП Принт. – 2019. – С. 46.

12. **Степанова А.П.** Влияние добавки витамина D на уровни некоторых цитокинов и выраженность диабетической нейропатии у пациентов сахарным диабетом 2 типа и диабетической нейропатией / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Сборник тезисов XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье. Санкт-Петербург. – 2019. – С. 485.
13. **Степанова, А.П.** Динамика показателей кожной микроциркуляции, измеренных методом лазерной доплеровской флоуметрии, у больных сахарным диабетом и диабетической полинейропатией на фоне добавки витамина D/ А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием Боткинские чтения, Первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых учёных имени С.П. Боткина. – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 251.
14. **Stepanova, A.** Vitamin D supplementation and dynamics of LDF skin microcirculation in patients with diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy / A. Stepanova, T. Karonova, M. Galagoudza, E. Jude // Endocrine Abstracts. Bioscientifica, 2019. – Vol. 63. – GP122.
15. **Степанова, А.П.** Уровни маркеров воспаления и метаболические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нейропатией в зависимости от статуса витамина D/ А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Материалы VIII (XXVI) Национального Эндокринологического Конгресса «Персональная медицина и практическое здравоохранение». Москва. – 2019. – С. 714.
16. **Stepanova, A.** The Effect of Vitamin D Supplementation on the Cytokines Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Neuropathy / A. Stepanova, T. Karonova, M. Galagoudza, E. Jude // Diabetes. American Diabetes Association, 2019. – Vol. 68, № Supplement 1. – P. 562–P.
17. **Stepanova, A.** High-dose Vitamin D supplementation reduces inflammation and improves microcirculation in patients with diabetic peripheral neuropathy – a randomized control trial / A. Stepanova, T. Karonova, A. Bystrova, E. Jude // Endocrine Abstracts. – 2020. – P. OC6.4.
18. **Степанова А.П.** Влияние терапии витамином D на выраженность болевого синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Том. 23, №2. – С 165-166.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
ДППН – диабетическая периферическая полинейропатия  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
иДПП-4 –ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа  
ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$   
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИЛ-10 – интерлейкин-10  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия  
ЛПВП –липопротеины высокой плотности  
ЛПНП –липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП –липопротеины очень низкой плотности  
М – значение перфузии  
МЕ – международные единицы  
Мисх – среднее значение показателей микроциркуляции до окклюзии  
Ммакс – максимальное значение микроциркуляции в окклюзионной пробе  
Ммин – максимальное значение микроциркуляции в постуральной пробе  
Моккл – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии  
МЦ – микроциркуляция

ОХС – общий холестерин  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
ПСП – пероральные сахароснижающие препараты  
РКК – резерв капиллярного кровотока  
СД – сахарный диабет  
СРБ – С-реактивный белок  
ССК – степень снижения кровотока  
ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
25(ОН)D – 25-гидроксиколекальциферол  
HbA1c – Hlycated hemoglobin A1c, гликированный гемоглобин  
Kv – Variation coefficient, коэффициент вариации  
M – Mean, среднее значение  
Me – Mediana, медиана (срединное значение)  
NDS – Neuropathy Disability Score, шкала нейропатического дисфункционального счета  
NSS – Neuropathy Symptom Score, шкала нейропатического симптоматического счета  
NTSS-9 – Neuropathy Total Symptom Score – 9, шкала общей оценки симптомов нейропатии  
Q – quartile, квартиль  
ROC-curve – Receiver Operating Characteristic curve, операционные характеристические кривые наблюдателя  
 $\sigma$  – средняя модуляция кровотока