

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Каронова Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Распространенность сахарного диабета и дефицита витамина D.....	15
1.2 Дефицит витамина D и риск развития сахарного диабета 2 типа	16
1.3 Патогенетические механизмы развития диабетической нейропатии и роль витамина D	20
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	26
2.1 Дизайн и общая характеристика участников исследования	26
2.2 Методы исследования.....	31
2.2.1 Методика клинического обследования.....	31
2.2.2 Методика оценки выраженности диабетической периферической полинейропатии .	32
2.2.3 Методика лазерной доплеровской флоуметрии.....	34
2.2.4 Лабораторное обследование	36
2.3 Статистическая обработка данных.....	40
2.4 Соблюдение этических требований	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.1 Клинико-лабораторная характеристика обследованных участников исследования.....	43
3.1.1 Сравнительная характеристика участников исследования с и без сахарного диабета 2 типа	43
3.1.2 Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией в группах терапии различными дозами колекальциферола	52
3.2 Клинические и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией через 24 недели терапии колекальциферолом в различных дозах.....	59
3.2.1 Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах	59
3.2.2 Показатель ИМТ на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах	61
3.2.3 Изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах	63
3.2.4 Уровень маркеров воспаления и цитокинов на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах	65
3.2.5 Выраженность проявлений диабетической периферической полинейропатии согласно шкалам NDS, ВАШ, NSS, NTSS-9 на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах	68
3.2.6 Параметры кожной микроциркуляции на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах	71
3.3 Поиск оптимального уровня 25(ОН)D в сыворотке крови для значимого изменения уровней HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10 и показателей микроциркуляции (результаты ROC-анализа)	76

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	120
Приложение А Шкала NDS – Neuropathy Disability Score, шкала нейропатического дисфункционального счета.....	120
Приложение Б Шкала ВАШ – визуально-аналоговая шкала.....	121
Приложение В Шкала NSS – Neurological Symptoms Score, шкала нейропатического симптоматического счета	122
Приложение Г Шкала NTSS-9 – Neuropathy Total Symptom Score-9, шкала общей оценки симптомов нейропатии	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хорошо известно, что распространение сахарного диабета (СД) 2 типа имеет все основные характеристики пандемии. Согласно данным Международной диабетической ассоциации в 2019 году во всём мире насчитывалось 463 млн больных СД, а к 2030 году их число, по прогнозам экспертов, может составить 578 млн [1]. По данным Государственного регистра сахарного диабета в Российской Федерации на диспансерном учете по СД на 01.01.2019 года состояло 4,58 млн человек, что составляло 3,1% населения, из них больных СД 2 типа насчитывалось 4,2 млн человек, что соответствует 2,8% всего населения [2]. По данным первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного на территории Российской Федерации, распространенность СД 2 типа среди взрослого населения (от 20-79 лет) соответствовала 5,4%, и, как установлено, у 54% пациентов заболевание ранее не было диагностировано [3]. Эти данные демонстрируют высокую распространенность СД 2 типа и, соответственно, связанных с ним хронических микро- и макрососудистых осложнений, являющихся серьёзным вызовом для систем здравоохранения всех стран [4].

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) – одно из самых распространенных хронических осложнений СД, встречающаяся у каждого третьего пациента с СД и характеризующаяся постепенным и прогрессирующим нарушением чувствительности, и значительно ухудшающая качество жизни этих больных [5]. По данным популяционных исследований, ДППН регистрируется в среднем у 30% больных СД 1 типа [6] и у более 50% больных СД 2 типа [7], и чаще представлена среди стационарных пациентов, чем у больных амбулаторного звена (83,8% и 54,3% соответственно) [8]. Бессимптомные формы ДППН почти в 50% случаев своевременно не диагностируются [9; 10], что нередко приводит к

развитию синдрома диабетической стопы [11], ассоциированного с высокой смертностью и инвалидизацией пациентов [12-14].

Патогенез ДППН является многофакторным, и среди механизмов повреждения нервных волокон можно выделить такие, как токсическое влияние хронической гипергликемии, нарушение метаболизма углеводов, патологическое воздействие окислительного стресса, возникновение необратимых повреждений вследствие неферментативного гликирования белков и тканевой гипоксии, развитие иммуновоспалительной реакции [15-19]. Предполагается, что осложнения СД являются результатом изменения соотношения между свободными радикалами и имеющимися природными антиоксидантами [20]. Было выявлено, что хроническая гипергликемия уменьшает скорость восстановления эндотелиоцитов, является причиной их ускоренной гибели, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и ухудшению микроциркуляции [21, 22]. Важную роль в патогенезе микрососудистых осложнений СД играет хроническое воспаление и активация иммунной системы [23-25]. Известно, что воспалительные и иммунные реакции опосредуются путем изменения концентрации различных цитокинов, между уровнем которых (в частности интерлейкинов -6 и -10) и повреждением больших и малых нервных волокон установлена ассоциация у больных СД и ДППН [26]. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и интерлейкин-18 (ИЛ-18), а также С-реактивный белок (СРБ), относятся к провоспалительным и представляют собой маркеры как нарушения микроциркуляции, так и повреждения нервных волокон у больных СД [27]. Ряд исследований показал, что активация провоспалительных цитокинов может происходить не только в условиях гипергликемии, но, во многом, может быть обусловлена наличием дефицита витамина D [28, 29].

Анализ распространенности недостаточности и дефицита витамина D, по данным популяционных исследований, может конкурировать за звание второй пандемии, после СД [30-33]. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D в Российской Федерации, согласно результатам немногочисленных

исследований, сопоставимы с мировыми показателями [3, 34-37]. Недостаточность и дефицит витамина D были выявлены у 83,2% жителей мегаполиса Санкт-Петербурга [35]. Есть все основания считать, что дефицит и недостаточность витамина D может быть одним из модифицируемых факторов в патогенезе различных хронических заболеваний, к которым относятся ожирение [38], сахарный диабет 2 типа [39], сердечно-сосудистая патология [40], аутоиммунные и онкологические заболевания [41-44]. Однако, точные механизмы, посредством которых низкие уровни сывороточного 25(ОН)D ассоциированы с возникновением и прогрессированием у больных СД микрососудистых осложнений, остаются невыясненными.

Поэтому, определение значения витамина D в патогенезе СД 2 типа и хронических осложнений, включая ДППН, является актуальным, и исследования в этой области могут способствовать совершенствованию методов профилактики и разработки эффективных схем лечения.

Степень разработанности темы

Из довольно большого количества работ, посвящённых в настоящее время изучению роли дефицита витамина D в патогенезе различных болезней [45-48], лишь немногие свидетельствуют об ассоциации низкого уровня сывороточного 25(ОН)D с увеличением частоты развития СД 2 типа [27, 49], возникновением и прогрессированием микрососудистых осложнений [50, 51], в том числе ДППН [52]. Необходимо отметить, что исследования в области изучения роли дефицита витамина D в патогенезе и течение диабетической нейропатии малочисленны, а их результаты весьма противоречивы. Так, результаты некоторых работ свидетельствуют о зависимости степени выраженности нейропатической боли у больных СД 2 типа от уровня обеспеченности витамином D [53, 54]. Другие же исследования указывают на то, что уровень 25(ОН)D может быть самостоятельным фактором, влияющим на плотность субэпидермальных нервных волокон [55]. Все больше внимания различных исследователей привлекает

изучение иммуномодулирующих эффектов витамина D [56, 57], однако их результаты в настоящее время неоднозначны.

Ранняя диагностика микрососудистых повреждений, характерных для СД, при помощи несложных и неинвазивных методов визуализации, позволяющих выявлять изменения еще до наступления необратимых изменений, представляется чрезвычайно актуальным аспектом современной эндокринологии [58]. Широкое использование в клинической практике различных неврологических шкал позволяет установить факт и степень выраженности повреждений периферической нервной системы, однако, констатация изменений происходит довольно поздно, в связи с чем все активнее предлагаются более современные методики, в частности, использование возможностей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [59]. Метод ЛДФ, имея неоспоримые преимущества, такие как безопасность и неинвазивность, все еще ограничено используется в широкой клинической практике, так как изучаемые этим методом параметры отличаются высокой вариабельностью и отсутствием общепризнанных референсных значений [60].

Принимая во внимание патогенетические факторы возникновения и развития диабетической нейропатии, включающие в себя активацию процессов воспаления, отсутствие отечественных исследований и противоречивость данных о возможном влиянии терапии витамином D на метаболические параметры у больных СД 2 типа, актуальным является поиск связей между статусом витамина D и степенью выраженности диабетической полинейропатии, показателями микроциркуляции и провоспалительными маркерами у больных СД 2 типа.

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 маркеры 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(OH)D в сыворотке крови, ассоциированный с улучшением профиля воспалительных маркеров и параметров микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна результатов исследования

1. Продемонстрирована высокая распространенность 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(OH)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(OH)D на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приему 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(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ/нед. (эквивалентно приему 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 приему 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 маркеры 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(OH)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 сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией.

Предметом исследования являлась проблема дефицита/недостаточности витамина D у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией, предопределившая цель исследования – влияние изменения уровня 25(OH)D в сыворотке крови на клинические проявления диабетической периферической нейропатии, показатели воспалительных цитокинов, маркеров воспаления и параметров микроциркуляции.

Выполнено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование, в которое включили 67 больных сахарным диабетом 2 типа и 16 лиц контрольной группы без сахарного диабета. 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).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической полинейропатией характерна высокая частота недостатка и дефицита витамина D, повышение концентрации провоспалительных маркеров и снижение показателей микроциркуляции.
2. Использование колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю (эквивалентно приему 5 714 МЕ в сутки) в комбинированной терапии больных диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией 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 сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией ассоциирована с улучшением метаболических параметров, маркеров воспаления, параметров микроциркуляции и клинических проявлений полинейропатии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом выборки (обследовано 98 больных сахарным диабетом 2 типа и 34 пациента без сахарного диабета) и проспективным дизайном исследования на фоне лечения. 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. Биохимические методы исследования выполнены в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему контролю качества.

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: I международном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Тбилиси, Грузия, 27 октября 2016 г.); II международном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Ереван, Армения, 6-7 октября 2017 г.); VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, Россия, 28 февраля – 3 марта 2018 г.); 55-й конференции аспирантов, соискателей и студентов на иностранных языках (Санкт-Петербург, Россия, 17 апреля 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, Россия, 24-26 мая 2018 г.); 20-м Европейском конгрессе эндокринологов (Барселона, Испания, 19-22 мая 2018 г.); 78-й Научной сессии Американской диабетической ассоциации (Орландо, Флорида, США, 22-26 июня 2018 г.); III выездном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Минск, Беларусь, 22-23 октября 2018 г.); Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Санкт-Петербургский Форум – как победить ожирение и сахарный диабет 2 типа? Фокус на пациента» (Санкт-Петербург, Россия, 22-24 марта 2019 г.); Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO) (Париж, Франция, 4-7 апреля 2019 г.); IV Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин» (Москва, Россия, 13-14 апреля 2019 г.); XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, Россия, 22 апреля 2019 г.);

Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием Боткинские чтения (Первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых учёных имени С.П. Боткина) (Санкт-Петербург, Россия, 22-24 апреля 2019); Алмазовском молодёжном форуме – 2019 (Санкт-Петербург, Россия, 16-18 мая 2019); 21-м Европейском конгрессе эндокринологов (Лион, Франция, 18-21 мая 2019); VIII (XXVI) Национальном эндокринологическом конгрессе «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, Россия, 22-25 мая 2019); 79-й Научной сессии Американской диабетической ассоциации (Сан-Франциско, США, 7-11 июня 2019); 4-й международной конференции Vitamin D — Minimum, Maximum, Optimum (EVIDAS-4) (Варшава, Польша, 11-12 октября 2019); 22-м Европейском конгрессе эндокринологов (eESE 2020, 5-9 сентября 2020); VII Российском Конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Ярославль, Россия, 28-30 сентября 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 сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией и 16 лиц контрольной группы без сахарного диабета 2 типа. Самостоятельно проведено клиническое обследование всех участников исследования, оценены клинические проявления диабетической периферической нейропатии и степень выраженности неврологического дефицита, освоена и применена на практике методика лазерной флоуметрии (ЛДФ) для оценки параметров кожной микроциркуляции с выполнением двух функциональных проб. 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 полученных данных, выполнен анализ результатов. Подготовлены к публикации печатные работы с результатами 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.

ГЛАВА 1

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность сахарного диабета и дефицита витамина D

Исследования последних лет все больше подтверждают наличие плейотропных эффектов витамина D, в том числе и у больных СД [61-63]. Количество больных СД продолжает расти с каждым годом, и по данным Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, European Association for the Study of Diabetes) с 2019 года до 2045 год увеличится на 51% (с 463 до 700 млн соответственно) [1]. Значительный темп роста распространенности СД отмечен и в Российской Федерации, достигнув 3,1% на 01.01.2019 год, по данным государственного регистра СД РФ [2], а по данным отечественного исследования NATION число больных СД 2 типа в России соответствует 5,4% [3]. Известно, что дефицит витамина D, независимо от расовых, возрастных и гендерных особенностей, по своей распространённости конкурирует с СД 2 типа, и достигает в США 75%, а в Японии и Южной Корее – 90% [30, 32, 33, 35, 37]. По данным экспертов, дефицит витамина D широко представлен независимо от географического положения [33]. Среди возможных причин такой высокой распространенности дефицита витамина D в регионах с высоким уровнем инсоляции могут быть такие, как генетически обусловленная пигментация кожи, ношение традиционной национальной одежды, покрывающей все тело, религиозные особенности, загрязненный воздух мегаполисов и низкое содержание в пище витамина D [32]. В Российской Федерации результаты исследования распространённости дефицита витамина D не отличаются от показателей мировой статистики. Было выявлено, что встречаемость дефицита и

недостаточности витамина D у взрослого населения такого крупного мегаполиса как Санкт-Петербург достигает 83,2 % [35], а среди детей третьего года жизни на долю дефицита приходится 61,2%, а недостаточности – 24,8% случаев [34].

Таким образом, как СД 2 типа, так и дефицит витамина D сегодня представляют собой широко распространённые заболевания/состояния во всём мире, в связи с чем их сочетание у одного пациента становится весьма вероятным, чем и обусловлена необходимость проведения исследований по поиску возможных механизмов взаимосвязи низкого уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и метаболических нарушений.

1.2 Дефицит витамина D и риск развития сахарного диабета 2 типа

Проведённые в последние десятилетия исследования свидетельствуют о взаимосвязи между уровнем обеспеченности витамином D и риском развития как самого СД, так и его хронических осложнений [64-72]. На увеличение риска развития СД 2 типа на 40% у лиц с минимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови через 7 лет от начала наблюдения указали результаты Фрамингемского исследования [73]. Более частое развитие СД 2 типа в возрасте старше 20 лет у лиц с недостатком и дефицитом витамина D по сравнению с лицами, чей уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше 75 нмоль/л, продемонстрировали и результаты перекрестного исследования, проведенного среди жителей Южной Кореи [74]. Высокий риск развития СД 2 типа у лиц с низким уровнем 25(OH)D с одной стороны и снижение риска возникновения СД 2 типа на 24% при увеличении концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л показали результаты пятилетнего исследования среди 11 247 жителей Австралии [64]. Дополнительно к этому, снижение риска развития СД 2 типа на 48% у женщин, чей уровень 25(OH)D в сыворотке крови превышал 33 нг/мл, было продемонстрировано и в исследовании Nurses' Health Study [75]. Вместе с тем, существуют данные, не выявившие взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и риском

развития СД [76]. Так, в исследовании D2d приём 4 000 МЕ в день в течение 2,5 лет лицами с предиабетом не выявил снижение риска развития СД 2 типа [77]. Необходимо отметить, что исходный уровень 25(OH)D не являлся критерием включения больных в данное исследование, что, возможно, повлияло на высокий процент лиц с исходно нормальным уровнем обеспеченности витамином D. Вместе с тем, детально проведенный статистический анализ полученных результатов показал, что у лиц с исходным уровнем 25(OH)D ниже 12 нг/мл, соответствующего тяжелому дефициту витамина D, терапия витамином D была ассоциирована со снижением риска СД 2 типа OR 0,38 (95% ДИ, 0,18-0,8), а у лиц с уровнем 25(OH)D выше 12 нг/мл число новых случаев СД 2 типа достоверно не отличалось от группы, получавшей плацебо 0,92 (95% ДИ, 0,78-1,08) [77]. Полученные результаты показали, что эффект терапии витамином D зависит от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Вместе с тем, отсутствие положительного влияния терапии витамином D в течение почти пяти лет, при оценке риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у мужчин старше 50 лет и женщин старше 55 лет, было продемонстрировано в исследовании VITAL [78]. Так же, как и в предыдущем исследовании, полученные данные свидетельствовали не столько о нейтральном эффекте витамина D, сколько об отсутствии плеiotропных эффектов при исходно нормальном уровне обеспеченности.

Механизмы, посредством которых витамин D участвует в метаболизме глюкозы, остаются до конца не изученными. Известно, что витамин D и кальций вовлечены в процессы контроля гомеостаза глюкозы, а изменение их концентрации может играть важную роль в развитии СД [79]. Считается, что влияние витамина D на клетки поджелудочной железы может быть опосредовано взаимодействием со специфическими рецепторами и контролем над экспрессией ряда факторов, или же вызвано прямой регуляцией концентрации внутриклеточного кальция и, соответственно, регуляцией синтеза и секреции инсулина [80, 81]. В свою очередь установлено, что нормальный уровень внутриклеточного кальция подавляет образование свободных радикалов и

защищает β -клетки от цитокин-опосредованного апоптоза и некроза [82-84]. Таким образом, изменение концентрации вне- и внутриклеточного кальция в условиях дефицита витамина D может оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы и приводить к уменьшению синтеза и секреции инсулина [79].

Дополнительно к этому имеются данные, свидетельствующие о возможной роли дефицита витамина D в развитии инсулинорезистентности [65, 66, 85]. Установлено, что витамин D стимулирует экспрессию гена рецептора инсулина и, таким образом, участвует в трансмембранном транспорте глюкозы [86]. Также обнаружено, что нормальный уровень 25(OH)D в крови обеспечивает поддержание концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в узком диапазоне, и изменение его уровня, наблюдающееся в условиях дефицита витамина D, негативно сказывается на активности внутриклеточного транспортера глюкозы-4 (GLUT-4) и приводит к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях [79, 87].

Результаты проведенных исследований показали, что дефицит витамина D ассоциирован с избыточным весом и ожирением при сопоставимых данных по расе, показателях возраста и доходов, сезоне обследования, а также частоте приёма препаратов витамина D и молочных продуктов [88]. Схожие данные о взаимосвязи ожирения и дефицита витамина D были продемонстрированы исследователями из Бразилии в опубликованном мета-анализе, результаты которого обратили внимание читателей на увеличение распространённости дефицита витамина D на 35% у лиц с ожирением по сравнению с лицами, имевшими нормальную массу тела, и на 24% – у лиц с избыточной массой тела [89].

Как известно, 25(OH)D является промежуточной формой в процессе синтеза активной формы витамина-гормона D - кальцитриола, уровень которого, также, как и 25(OH)D, может быть связан с процессами, происходящими в жировой ткани [90]. Установлено, что кальцитриол усиливает липолиз в адипоцитах, снижает активность генов адипогенеза, влияет на активацию липолитических

генов и уменьшает содержание липидов в адипоцитах [91], а также при увеличении его концентрации выше физиологических в условиях инсулинорезистентности обуславливает снижение выработки липидов и глюкозы клетками печени [92]. Дополнительно к этому, выявлено, что кальцитриол путем повышения концентрации никотинамид-адениндинуклеотида (NAD) и активности сиртулина 1 (SIRT1), обеспечивающих липолиз, увеличивает потребление энергии в адипоцитах [91]. Считается, что вышеописанные эффекты кальцитриола в отношении жировой ткани реализуются как за счет взаимодействия со своим специфическим рецептором, так и опосредованно, за счет увеличения концентрации внутриклеточного кальция [93, 94]. Однако, некоторые исследователи полагают, что влияние витамина D на метаболизм жировой ткани в условиях экспериментальных исследований отличается от такового в клинической практике [95]. Так, если в исследованиях *in vitro* на животных выявлена обратная зависимость между статусом витамина D и ожирением, то результаты клинических и генетических исследований остаются весьма противоречивыми [95]. Несмотря на наличие данных о снижении массы тела на фоне приема витамина D у больных ожирением [96, 97], имеются результаты, в частности, австралийского рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, свидетельствующие об отсутствии положительного эффекта терапии витамином D [98]. В связи с этим, в клинической практике витамину D отводится скорее профилактическая, нежели лечебная роль.

Учитывая противоречивость данных, все же большинство экспертов считают, что нормальный уровень обеспеченности витамином D необходим для профилактики развития метаболических нарушений [75, 64, 67, 99, 100]. Подтверждением этому являются данные исследования, указывающего на 43% снижения риска метаболических нарушений среди участников с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, соответствовавшего самому высокому квартилю, в сравнении с лицами с самым низким уровнем 25(OH)D, а также снижение риска

развития метаболического синдрома на 13% при увеличении концентрации 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л [64].

Вопрос о необходимости терапии витамином D и выборе дозы у больных СД 2 типа до настоящего времени остается открытым. Принимая во внимание результаты мета-анализа, опубликованного в 2017 году и посвящённого оценке влияния терапии витамином D на гликемический контроль у больных СД 2 типа, можно заключить, что снижение инсулинорезистентности наблюдается при повышении уровня 25(OH)D в крови, а наилучшие изменения изучаемых показателей - у больных без ожирения, с оптимальным уровнем гликемии, имеющих исходно дефицит витамина D и получающих большие дозы колекальциферола коротким курсом [101]. Вместе с тем, результаты исследования, проведенного группой авторов во главе с T.S. Moreira-Lucas, свидетельствуют об отсутствии улучшения показателей метаболизма глюкозы при приеме витамина D в дозе 28 000 МЕ один раз в неделю в течение 24 недель у лиц с исходным недостатком витамина D [102].

Таким образом, наличие довольно противоречивых данных как о роли самого дефицита витамина D, так и необходимости терапии препаратами витамина D больных с нарушениями метаболизма глюкозы, свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

1.3 Патогенетические механизмы развития диабетической нейропатии и роль витамина D

Как известно, для СД характерны микрососудистые осложнения, появление которых неблагоприятно сказывается на прогнозе и качестве жизни больных. К одним из распространенных микрососудистых осложнений относится диабетическая нейропатия (ДН), которая, в зависимости от использованных диагностических методов, может выявляться у больных СД с частотой от 10 до 100% [103-107]. По данным Российского регистра в Ленинградской области и Санкт-Петербурге на 31 января 2016 года наличие диабетической нейропатии

зарегистрировано у 42,7% пациентов с СД 1 типа и у 18,9 % пациентов с СД 2 типа [108]. Эти данные представляются важными, так как наличие ДН ассоциируется с высоким риском нетравматических ампутаций [109], приводящих не только к инвалидизации больных, но и к повышению риска летальных исходов.

Среди ДН наиболее распространенной формой является диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) [14, 104, 110]. Диагноз ДППН у больных СД выставляется только после исключения других причин при наличии симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов [109, 111]. Большое значение также имеет и методика, используемая для диагностики ДППН. Считается, что если диагностику ДППН у больных СД проводить с помощью простых диагностических тестов, то диагноз ДППН устанавливается не более, чем у 25% больных СД, вместе с тем, проведение целенаправленного поиска субклинической формы нейропатии, с использованием электронейромиографии, позволяет выявить ДППН в 70-90 % случаев [103]. В настоящее время проявления ДППН принято оценивать по неврологическим симптомам, неврологическим признакам, данным нейротензиометрии и электромиограммы, чем и объясняется широкий диапазон показателей распространенности ДППН в отсутствие универсального метода ее диагностики. [14, 103]. В связи с тем, что большинство периферических нервов являются смешанными (содержат двигательные, чувствительные и автономные волокна), симптомокомплекс поражения нервов при СД складывается из двигательных, чувствительных и автономных расстройств [112, 113]. В основе формирования наиболее распространенной формы ДППН – сенсомоторной нейропатии, проявляющейся болью, парестезией, потерей чувствительности, лежит прогрессирующее поражение миелинизированных волокон, сегментарная демиелинизация и аксональная дегенерация, нарушающие процессы проведения импульсов по нервному волокну [14, 103, 109].

Известно, что патогенез ДППН включает в себя как метаболические, так и микрососудистые изменения. Установлено, что гипергликемия является пусковым механизмом развития ДППН [17]. Повышение уровня глюкозы как напрямую

приводит к повреждению нервной ткани (глюкозотоксичность), так и опосредованно через активацию оксидативного стресса, усиление неферментативного гликирования белков, усугубление инсулинорезистентности (при СД 2 типа), а также гипоксию и активацию провоспалительных реакций [114]. Известно, что в результате глюкозотоксичности подавляется регенерация эндотелиальных клеток, повышается выработка эндотелина (одного из маркеров атеросклеротического повреждения), происходит гликирование белков, изменение гомеостаза (повышение агрегации тромбоцитов, нарушение фибринолиза) и активация полиолового пути утилизации глюкозы [18]. Установлено, что избыток сорбитола вызывает повреждение миелиновой оболочки нервных волокон и нарушение передачи нервного импульса [19]. Дополнительно к этому, происходит образование аутоиммунных комплексов в ходе гликирования белков, угнетается выработка фактора роста нервов [25, 115]. Дополнительно, обсуждается роль и генетической предрасположенности в патогенезе микрососудистых повреждений, включая ДППН [116].

Снижение продукции оксида азота, как мощного вазодилататора, часто наблюдающееся при гипергликемии, также приводит к повреждению и нарушению функции мелких артерий, ишемии и прогрессированию ДППН [23].

В настоящее время широко обсуждаются и возможные патогенетические механизмы иммуноопосредованного повреждения нервных волокон у больных СД. С одной стороны, активация клеточно-опосредованного иммунитета приводит к отложению иммунных комплексов в сосудистой стенке, что вызывает активацию моноцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, стимулирующих миграцию нейтрофилов в зону повреждения и высвобождение свободных радикалов. С другой стороны, активация клеточно-опосредованного иммунитета вызывает повреждение *vasa nervorum* с развитием хронической эндоневральной ишемии [26, 117, 118].

В последнее время среди модифицируемых факторов, принимающих участие в формировании и прогрессировании ДППН, представляет интерес изучение связи с уровнем обеспеченности витамином D [119, 120, 121]. Так, исследование,

проведенное в Шанхайском университете, выявило взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и выраженностью нейропатии у больных СД 2 типа, а именно – наибольшие изменения были продемонстрированы у лиц с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови менее 16 нг/мл [121]. На возможную взаимосвязь дефицита витамина D и ДППН у больных СД 2 типа указывают и результаты исследования, проведенного в Турции. В данном исследовании у больных СД изучали не только уровень 25(OH)D в сыворотке крови, но и концентрацию белка, связывающего витамин D (VDBP) и концентрацию рецептора витамина D (VDR). Важно отметить, что ДППН была подтверждена не только на основании данных опросника нейропатической боли DN4, но и результатов электромиографии. У больных СД с ДППН была выявлена наименьшая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с больными СД 2 типа без ДППН и группы контроля без диабета, и отсутствие различий в уровне VDBP и VDR между группами. По мнению авторов, низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных СД и ДППН может свидетельствовать о нейротрофическом эффекте витамина D [120]. Результаты другого исследования показали ассоциацию между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови с низкой концентрацией адипонектина, высоким уровнем ИЛ-6, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и значениями ИМТ и ОТ, независимо от расы обследованных [122].

Точные механизмы, посредством которых дефицит витамина D может оказывать влияние на процессы, происходящие в нервных волокнах у больных СД, до конца не изучены. С одной стороны, в условиях недостатка и дефицита витамина D может происходить ухудшение гликемического контроля, приводящее к более высокому риску развития микрососудистых осложнений. С другой стороны, учитывая иммуномодулирующие свойства витамина D и его участие в регуляции окислительного стресса, можно предположить его влияние на системное воспаление [123]. Кроме этого, нельзя не учитывать и тот факт, что в условиях дефицита витамина D повышается уровень паратиреоидного гормона, избыток которого в свою очередь может негативно влиять на чувствительность тканей к инсулину и параметры сосудистого ремоделирования [124].

Остается открытым вопрос о том, нужно ли, и если да, то в каких дозах использовать препараты витамина D для лечения больных СД 2 типа [125]. Так, использование витамина D в дозе 200 000 МЕ в месяц в течение трех месяцев у больных с только что диагностированным СД 2 типа показало улучшение вариабельности гликемии при отсутствии снижения уровня HbA1c [126]. В то же время, результаты другого исследования продемонстрировали снижение выраженности болевых ощущений у больных СД 2 типа с болевой формой диабетической нейропатии через 20 недель после однократного внутримышечного введения витамина D в дозе 600 000 МЕ [127].

В недавно опубликованном мета-анализе, обобщившем результаты 24 контролируемых исследований, проведена оценка влияния терапии витамином D на уровень глюкозы плазмы, HbA1c и индекс инсулинорезистентности тканей к инсулину (НОМА-IR) у больных СД 2 типа [119]. В представленных исследованиях ежедневная доза витамина D была существенно выше профилактической и, как правило, начиналась с 4 000 МЕ, что позволило достичь положительного эффекта в отношении показателей гликемии, чувствительности тканей к инсулину. Также, было установлено, что терапия препаратами витамина D у больных СД и ДППН сопровождается уменьшением выраженности болевого синдрома и уменьшением дозы, а нередко и полной отменой, полусинтетических опиоидов, принимаемых больными на момент включения в исследование. Так, увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на 1 нг/мл ассоциировано с уменьшением выраженности клинических проявлений диабетической нейропатии и увеличением скорости проведения импульса по нервным волокнам на 2,2% и 3,4% соответственно [119].

В настоящее время, согласно международным и отечественным рекомендациям, лица с ожирением, характерным для большинства больных СД 2 типа, а также женщины с гестационным сахарным диабетом представляют собой группу риска по дефициту витамина D [33, 36]. В связи с этим, у этой категории пациентов, принимая во внимание плеiotропные эффекты витамина D, показано не только своевременное определение уровня 25(OH)D в крови, профилактика

недостатка и дефицита, но и включение колекальциферола в дозах бóльших, чем обычные, в комплексную терапию.

Учитывая широкую распространенность СД 2 типа и ДППН, а также социальную значимость последствий данного осложнения, представляется важным изучение новых факторов, определяющих развитие и прогрессирование заболевания. Результаты изложенных выше исследований позволяют рассматривать дефицит витамина D как возможный ко-фактор или самостоятельный фактор риска развития СД и его хронических осложнений. Данные о наличии взаимосвязи между дефицитом витамина D и показателями метаболизма глюкозы не только расширяют имеющиеся на сегодняшний день представления о механизмах патогенеза СД 2 типа и хронических осложнений, но и создают предпосылки для новых исследований, направленных на предупреждение развития и прогрессирование осложнений путем нормализации уровня обеспеченности витамином D.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн и общая характеристика участников исследования

Проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование в период с 2017 по 2019 гг. Дизайн исследования схематически представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечания: – СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ДППН – диабетическая периферическая полинейропатия; NDS – Neuropathy Disability Score; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; NSS – Neuropathy Symptom Score; NTSS-9 – Neuropathy Total Symptom Score-9; ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; HbA1c – гликированный гемоглобин; ПТГ – паратиреоидный гормон; 25(OH)D – 25-гидроксиколекальциферол; ФНО α – фактор некроза опухоли- α ; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

Работа выполнена в городе Санкт-Петербурге на базе клинических подразделений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор академик РАН С.Ф. Багненко) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто).

Для изучения вклада дефицита витамина D в патогенез диабетической периферической полинейропатии были использованы оценочные шкалы неврологического дефицита. Для оценки параметров кожной микроциркуляции исходно и на фоне функциональных проб использована лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Также изучены маркеры воспаления и уровни цитокинов. Была сформирована популяция больных исследования с последующей рандомизацией пациентов в две сопоставимые по общим характеристикам группы, параметры которых оценивались до и после 24 недельного приема колекальциферола в различных дозах. В связи с отсутствием стандартных параметров кожной микроциркуляции была сформирована группа лиц без СД 2 типа, сопоставимая по полу, возрасту, ИМТ и сопутствующим заболеваниям. Исходные параметры микроциркуляции и результаты функциональных проб, полученные при обследовании в группе пациентов без СД 2 типа, в нашем исследовании были использованы в качестве референсных.

Среди 396 жителей города Санкт-Петербурга, посетивших амбулаторные подразделения указанных учреждений, с СД 2 типа было 98 человек, медицинские данные которых были проанализированы, согласно критериям включения и невключения. Группу контроля составили 34 человека без СД 2 типа. Скрининговое обследование включало: сбор анамнеза, анализ данных из амбулаторных карт (Форма №025/у), медицинских справок и выписных эпикризов (Форма №027/у), лабораторных и инструментальных обследований, выполненных

в рамках диспансерного обследования, а также результатов ежегодного профилактического осмотра врачами-специалистами (окулиста, невролога, кардиолога и других), оценку антропометрических данных, объективный осмотр с оценкой неврологического дефицита по шкале NDS.

Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины белой расы с СД 2 типа в возрасте от 18 до 65 лет; длительность заболевания ≥ 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 трех месяцев; желание и возможность пациента принять участие в исследовании; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании [128].

К критериям невключения относились: наличие СД 1 типа, некомпенсированного гипотиреоза; скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м²; 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, прием антикоагулянтов, 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; наличие хронических заболеваний суставов, онкологических заболеваний; наличие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествовавшие включению в исследование; алкогольная и наркотическая зависимость; указания в анамнезе на наличие B12 дефицитной анемии и/или текущая терапия препаратами витамина B12 [128].

Критерии досрочного исключения: решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании, неявка в запланированные сроки, любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования [128].

После проведённого скрининга из 98 больных СД 2 типа критериям включения/невключения соответствовали 67 больных СД 2 типа и диабетической периферической полинейропатией (СД 2 типа и ДППН).

Из числа лиц, не страдающих СД 2 типа и соответствовавших остальным требованиям включения/невключения, набрана и обследована группа контроля в количестве 16 человек.

Всего включено в исследование 83 участника (67 больных СД 2 типа, и 16 человек без СД). Средний возраст больных СД 2 типа ($n=67$) составил $55,49 \pm 6,8$ лет, медиана 56 [51; 61] лет, минимальный возраст – 40 лет, максимальный возраст – 65 лет. Длительность СД 2 типа 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; 60] лет, минимальный возраст – 40 лет, максимальный возраст – 65 лет.

Для всех больных СД 2 типа ($n=67$) и лиц без СД ($n=16$) была оформлена регистрационная карта участника исследования. В эту карту вносились демографические (пол, возраст), анамнестические (длительность СД, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний, приём медицинских препаратов), антропометрические (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность талии) данные, результаты клинического осмотра (оценка неврологического статуса, параметры кожной микроциркуляции и функциональных проб) и лабораторного обследования.

У всех больных СД 2 типа ($n=67$), включенных в исследование, для оценки неврологического статуса были использованы следующие неврологические шкалы: NDS (Neuropathy Disability Score – шкала нейропатического дисфункционального счета) [129], ВАШ (визуально-аналоговая шкала) [130], NSS (Neuropathy Symptom Score – шкала нейропатического симптоматического счета) [131], и NTSS-9 (Neuropathy Total Symptom Score-9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии) [132].

У всех пациентов с СД 2 типа ($n=67$) и лиц контрольной группы ($n=16$), включённых в исследование, для определения параметров кожной микроциркуляции был использован метод ЛДФ (комплекс «ЛАКК-М», ООО НПП

«ЛАЗМА», город Москва, Россия) с выполнением стандартных функциональных проб – окклюзионной и постуральной (ортостатической). Согласно стандартной инструкции к прибору, проводили учёт автоматически рассчитываемых показателей исходной (базальной) микроциркуляции и параметров, полученных в процессе проведения функциональных проб. Данные параметров, полученные в контрольной группе (n=16), были использованы как референсные [133].

Всем больным СД 2 типа (n=67) и лицам из группы контроля (n=16), включённым в исследование, проведено лабораторное обследование, включающее: определение уровня 25(OH)D, паратиреоидного гормона, общего кальция в сыворотке крови, глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), показателей липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПОНП), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10).

Распределение пациентов по группам

Шестьдесят семь больных СД 2 типа методом последовательных номеров были рандомизированы в две группы для терапии различными дозами колекальциферола: в Группу I (n=34) и в Группу II (n=33), а лица без СД 2 типа составили контрольную группу - Группу III.

Таким образом, исходный состав групп был следующим:

- Группа I (n = 34, 16 мужчин, 18 женщин),
- Группа II (n = 33, 17 мужчин, 16 женщин),
- Группа III (n = 16, 8 мужчин, 8 женщин) – контрольная.

На **втором этапе** нашей работы в течение 24 недель пациенты Группы I получали терапию колекальциферолом в дозе 5 000 МЕ однократно в неделю (эквивалентно приему 714 МЕ в сутки), а больные в Группе II получали терапию колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ однократно в неделю (эквивалентно приему 5 714 МЕ в сутки).

Участникам исследования контрольной Группы III колекальциферол не назначался. После прохождения клинического, лабораторного исследований, а

также после оценки показателей микроциркуляции методом ЛДФ все участники контрольной группы получили заключение по итогам обследования с рекомендациями. К дальнейшему этапу исследования участники из контрольной группы III (n=16) не приглашались.

По окончании 24 недель приёма колекальциферола участники исследования из Группы I и Группы II прошли повторное обследование, включавшее в себя клинический осмотр, оценку неврологического статуса, измерение параметров кожной микроциркуляции и лабораторное обследование, с полностью идентичным перечнем анализов, выполненных на первом этапе исследования.

Между визитами с интервалом в три месяца осуществляли телефонные контакты с участниками исследования с целью уточнения информации о приеме колекальциферола, наличия воспалительных заболеваний, уточнения и подтверждения даты предстоящих визитов.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методика клинического обследования

Клиническое обследование включало сбор демографических (пол, возраст, раса), анамнестических (длительность СД, наличие хронических осложнений, сопутствующих заболеваний, приём медицинских препаратов, наличие вредных привычек), антропометрических (рост, масса тела, окружность талии, расчет ИМТ) данных, контрольное измерение артериального давления. Проведена оценка соответствия критериям включения/невключения в исследование.

Во время клинического обследования были использованы: механический тонометр «Адьютор» LUXE ИАД-01-1 и фонендоскоп «Адьютор» СФ-1 («Адьютор», Санкт-Петербург, Россия), ростомер Р-Ст-МСК (МСК-234) (ООО «Медстальконструкция», г. Уфа, Россия), электронные медицинские напольные весы ВЭМ-150.3-А3 (АО «МАССА-К», г. Санкт-Петербург, Россия).

У лиц, включенных в исследование, измеряли рост и вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Использовали классификацию ожирения, одобренную Всемирной организацией здравоохранения (1997, 2003) [134]: за дефицит массы тела принимали значение ИМТ менее 18,5 кг/м²; за нормальную массу тела – значение 18,5-24,9 кг/м²; за избыточную массу тела – значение 25,0-29,9 кг/м²; за ожирение I степени – 30,0-34,9 кг/м²; за ожирение II степени – 35,0-39,9 кг/м²; за ожирение III степени – значение 40,0 кг/м² и более.

Диагноз «артериальная гипертензия» (АГ) регистрировали после уточнения анамнестических данных, изучения имеющейся медицинской документации (выписки, консультативные заключения, амбулаторные карты и др.), измерения артериального давления (АД) по стандартной методике Н.С. Короткова стрелочным сфигмоманометром с соблюдением правил измерения АД (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 708н „Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)“, Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии экспертов ВНОК, 2004, 2008), и согласно рекомендациям Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии [135, 136].

2.2.2 Методика оценки выраженности диабетической периферической полинейропатии

Неврологическое обследование включало осмотр нижних конечностей с определением: 1) порога вибрационной чувствительности, при помощи градуированного камертона с частотой 128 Гц (Rydel-Seiffer); 2) тактильной чувствительности с помощью 10 г монофиламента (Thio-Feel, Германия); 3) болевой чувствительности с помощью укола тупой неврологической иглой (инструмент Neuropen) на тыльной поверхности стоп и в области концевой фаланги I пальца стопы; 4) температурной чувствительности при помощи «тип-

терма» (Thip-Term, Германия), представляющего собой термический цилиндр, один конец у которого сделан из металла, другой – из пластика, в норме прикосновение различных материалов ощущается по-разному; 5) сухожильных рефлексов по классической методике, оценивали ахилловы и коленные рефлексы (использован неврологический молоточек) [137]. Данные вносились в распечатанные на листе А4 шкалы неврологического статуса NDS, ВАШ, NSS, NTSS-9.

Для оценки неврологического дефицита были использованы следующие неврологические шкалы: NDS (Neuropathy Disability Score – шкала нейропатического дисфункционального счета) [129], ВАШ (визуально-аналоговая шкала) [130], NSS (Neuropathy Symptom Score – шкала нейропатического симптоматического счета) [112, 131], NTSS-9 (Neuropathy Total Symptom Score-9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии) [132].

Шкала NDS

Оценку выраженности неврологического дефицита проводили по шкале NDS (Neuropathy Symptom Score – нейропатического дисфункционального счета), используя объективные клинические данные по вибрационной, тактильной, болевой, температурной чувствительности и сухожильным рефлексам (Приложение А). Слабо выраженный дефицит диагностировался при баллах от 0 до 4, от 5 до 13 баллов устанавливали умеренно выраженный дефицит, от 14 до 28 баллов выраженный дефицит [138].

Шкала ВАШ

Оценку общей интенсивности ощущений (боли) проводили по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала): за отсутствие боли принимали значение от 0 до 4 мм, за слабую боль – 5-44 мм, умеренную боль – 45-74 мм, сильную боль – 75-100 мм (Приложение Б) [112].

Шкала NSS

Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась с использованием шкалы NSS (Neuropathy Disability Score – нейропатического симптоматического счета): 3-4 балла - незначительно выраженные симптомы, 5-6

баллов – умеренно выраженные симптомы, 7-9 баллов – тяжелые проявления нейропатии (Приложение В) [112, 132].

Шкала NTSS-9

В качестве детализации интенсивности выраженности симптомов диабетической дистальной нейропатии использовали шкалу NTSS-9 (Neuropathy Total Symptom Score-9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии) (Приложение Г). Обследуемым предлагали ответить на вопрос о возникновении за последние 24 часа стреляющих болей, жжения, ноющих болей, аллодинии, статической гипералгезии, покалывания, онемения, зябкости, крампии. Отсутствие указанных жалоб – оценка «0». Выраженность симптомов оценивали, как «слабо» – оценка «1», «умеренно» – оценка «2», «сильно» – оценка «3». Частоту возникновения жалоб оценивали, как «редко» – оценка «0», «часто» – оценка «0,33» и «постоянно» – оценка «0,66». Выраженность симптомов оценивали: от 0 до 9 баллов – слабо выраженная, от 9,33 до 18 – умеренно выраженная, 18,33 до 32,94 – сильно выраженная симптоматика [132].

2.2.3 Методика лазерной доплеровской флоуметрии

Для оценки параметров микроциркуляции использовали комплекс «ЛАКК-М» предоставленный ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Институт экспериментальной медицины (директор член-корр. РАН Галагудза М.М.). В состоянии покоя после 15 мин отдыха в горизонтальном положении при температуре помещения 21-24⁰С на подошвенную поверхность большого пальца нижней конечности устанавливали датчик прибора комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва, Россия) [139-141].

Измеряли базовый уровень кровотока (значение перфузии – M , средняя модуляция кровотока – σ и коэффициент вариации – Kv), выполняли две функциональные пробы (постуральная и окклюзионная) в соответствии с руководством по эксплуатации прибора.

При проведении ЛДФ рассчитывали показатели микроциркуляции (МЦ), исчисляемые в перфузионных единицах (пф. ед.). Автоматически производился подсчёт средних показателей МЦ: среднее значение перфузии – M (пф. ед.), средняя модуляция кровотока – σ (пф. ед.) и коэффициент вариации – Kv (%) [142]:

$$Kv = \frac{\sigma}{M} \times 100 \% \quad (1)$$

Далее показатели микроциркуляции оценивали на фоне функциональных проб. Проводили окклюзионную и ортостатическую пробы.

Окклюзионная проба

Испытуемый находился в положении лёжа, ЛДФ-зонд фиксировался над выбранной точкой подошвенной поверхности большого пальца стопы. Манжета тонометра «Адьютор» LUXE ИАД-01-1 («Адьютор», Санкт-Петербург, Россия) фиксировалась на голени соответствующей конечности. На 1-й минуте проводили регистрацию исходного уровня кровотока, затем, не прерывая записи, быстро нагнетали в манжету воздух и поддерживали давление максимально до 225-250 мм рт. ст., через три минуты воздух из манжеты быстро выпускали, и в течение последующих шести минут регистрировали реакцию микроциркуляции в ходе восстановления кровотока. Измеряли: $M_{исх}$ – среднее значение показателей микроциркуляции до окклюзии (пф. ед.); $M_{оккл}$ – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии («биологический ноль») (пф. ед.); $M_{макс}$ – максимальное значение микроциркуляции в процессе развития постокклюзионной гиперемии (пф. ед.); РКК – резерв капиллярного кровотока (отношение $M_{макс}$ к $M_{исх}$, выраженное в процентах):

$$РКК = \frac{M_{макс} - M_{исх}}{M_{исх}} \times 100 \% \quad (2)$$

Резерв капиллярного кровотока у здоровых лиц составляет от +80 до +150 % [143].

Постуральная (ортостатическая) проба

Больной опускал ногу из горизонтального положения вниз на 1 минуту с последующим возвращением в исходное (лежачее) положение. В ходе пробы измеряли: исходный $M_{исх}$ (пф. ед.), минимальное снижение $M_{мин}$ (пф. ед.), степень снижения кровотока – ССК (%):

$$ССК = \frac{M_{исх} - M_{мин}}{M_{мин}} \times 100 \% \quad (3)$$

У здоровых людей снижение уровня микроциркуляции в ходе проведения постуральной пробы достигает 30-45 % [143].

Для анализируемых числовых данных рассчитывалась Δ – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta x = \frac{X_2 - X_1}{X_1} \times 100 \% \quad (4)$$

где X_1 – исходное значение, X_2 – значение через 24 недели, с указанием точного значения уровня значимости p [144].

2.2.4 Лабораторное обследование

Лабораторная диагностика проводилась на базе отделения лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (заведующая Черницкая Е.Л.) и в центральной диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующая Васильева Е.Ю.). Закупка реактивов для определения уровней HbA1c, показателей липидного спектра, 25(OH)D, паратиреоидного гормона, интерлейкинов-1 β , 6, 10, ФНО α и СРБ осуществлялись из средств Госзадания «Долгосрочные эффекты дефицита витамина D: персонифицированный подход к профилактике и терапии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний». Дополнительно, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России предоставлены: центрифуга Hettich Micro 220R с охлаждением без ротора (18 000/мин, 31 514g) (Кат № 2205) и морозильные камеры. Использовался

стационарный компьютер с выходом в интернет и локальную сеть, принтер, ксерокс, сканер.

Лабораторное исследование проводилось исходно и через 24 недели от начала приёма колекальциферола. Забор крови для анализов производился методом венопункции из кубитальной вены обследуемых натощак (последний приём пищи за 12 часов до сдачи крови) в утренние часы после 8 часового сна. Использовали вакутайнер (Becton Dickenson, США) с соответствующей определяемому параметру маркировкой. При необходимости для подготовки лабораторных образцов к длительному хранению кровь помещали в центрифугу. После центрифугирования в течение 10 минут со скоростью 3 000 об/мин отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения нужного параметра лабораторные образцы хранили при температуре минус 20°C. Перед исследованием образцы размораживались до комнатной температуры. Повторное замораживание не допускалось.

Методика определения основных биохимических показателей

Уровни глюкозы общего кальция и показатели липидограммы определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400 plus» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием диагностических наборов производителя. Референсные значения: глюкозы 3,3-6,1 ммоль/л; общего кальция 2,1 - 2,55 ммоль/л; общего холестерина 3,5-5,0 ммоль/л; триглицеридов 0,3-2,29 ммоль/л, холестерина ЛПВП 0,9-2,5 ммоль/л, холестерина ЛПОНП 0,1-1,0 ммоль/л. По формуле Фридвальда рассчитывали ЛПНП (1,00-4,10 ммоль/л).

Методика определения гликированного гемоглобина

Определение уровня HbA1c выполнялось на автоматическом анализаторе Biorad D-10 (Chemistry Analyzer, США) с использованием диагностических наборов производителя. Забор крови проводился в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА-К2, которую сразу направляли в лабораторию для исследования (кровь не замораживали). Референсные значения HbA1c: 4,0-6,0 %.

Методика определения интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови

Определение уровня паратгормона выполнено на иммунохимическом анализаторе Architect i2000 (Abbott, США), с использованием соответствующих диагностических реагентов фирмы производителя, методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (количественное определение интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке и плазме крови человека). Референсные значения: 15 - 65 пг/мл. Пределы определения: 0,32 - 636 пг/мл.

Методика определения 25(ОН)D в сыворотке крови

Определение уровня 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) в сыворотке крови проводилось хемилюминесцентным методом при помощи коммерческих лабораторных и контрольных наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США). Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, за дефицит витамина D принимали значения 25(ОН)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), за недостаточность – концентрацию 25(ОН)D от 20 до 29 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), за нормальный уровень обеспеченности витамином D – значения 25(ОН)D равное или более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [33].

Методика определения фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови

Определение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на оборудовании Bio-Rad 680 Microplate Reader с помощью наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации ФНО α в сыворотке крови фирмы «Вектор-Бест» (набор А-8756 альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ). Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Zemfir 4 для ИФА анализатора Biorad. Аналитические характеристики наборов: специфичность – нет перекрёстной реакции используемых антител к ФНО α с другими цитокинами; воспроизводимость – коэффициент вариации не превышает 8%; точность – процент «открытия» составляет 90-110%; чувствительность – 1 пг/мл; диапазон

измерений 0-250 пг/мл; концентрация ФНО α в сыворотке крови у здоровых доноров 20-50 лет не превышала 6 пг/мл.

Методика определения С-реактивного белка в сыворотке крови

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Roshe Cobas Integra 400 с использованием диагностических наборов этого же производителя, воспроизводимость – коэффициент вариации не превышает 10%; точность – процент «открытия» составляет 80-90%; чувствительность – 0,15 мг/л концентрация СРБ в сыворотке здоровых доноров до 5 мг/л, диапазон измерения 0,15-20 мг / л.

Методика определения интерлейкина-1 β в сыворотке крови

Определение уровня интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на оборудовании Bio-Rad 680 Microplate Reader с помощью наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови фирмы «Вектор-Бест» (набор А-8766 ИНТЕРЛЕЙКИН-1 бета-ИФА-БЕСТ). Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Zemfiga 4 для ИФА анализатора Biorad. Аналитические характеристики наборов: специфичность – нет перекрёстной реакции используемых антител к ИЛ-1 β с другими цитокинами; воспроизводимость – коэффициент вариации не превышает 8%; точность – процент «открытия» составляет 90-110%; чувствительность – 1 пг/мл; диапазон измерений 0-250 пг/мл; концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови у здоровых доноров 20-50 лет не превышала 11 пг/мл.

Методика определения интерлейкина-6 в сыворотке крови

Определение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на оборудовании Bio-Rad 680 Microplate Reader с помощью наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови фирмы «Вектор-Бест» (набор

А-8768 ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ). Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Zmfira 4 для ИФА анализатора Biorad. Аналитические характеристики наборов: специфичность – нет перекрёстной реакции используемых антител к ИЛ-6 с другими цитокинами; воспроизводимость – коэффициент вариации не превышает 8%; точность – процент «открытия» составляет 90-110%; чувствительность – 0,5 пг/мл; диапазон измерений 0-300 пг/мл; концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у здоровых доноров 20-50 лет не превышала 10 пг/мл.

Методика определения интерлейкина-10 в сыворотке крови

Определение уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на оборудовании Bio-Rad 680 Microplate Reader с помощью наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови фирмы «Вектор-Бест» (набор А-8774 ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ). Полученные результаты обрабатывались при помощи программного обеспечения Zmfira 4 для ИФА анализатора Biorad. Аналитические характеристики наборов: специфичность – нет перекрёстной реакции используемых антител к ИЛ-10 с другими цитокинами; воспроизводимость – коэффициент вариации не превышает 8%; точность – процент «открытия» составляет 90-110%; чувствительность – 1,0 пг/мл; диапазон измерений 0-500 пг/мл; концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови у здоровых доноров 20-50 лет не превышала 20 пг/мл.

2.3 Статистическая обработка данных

Расчёт размера выборки

Размер выборки предварительно был рассчитан с использованием ресурса Power and Sample Size. Для получения уровня значимости в 0,05 и мощности в 0,80 необходимый размер выборки составил не менее 28 человек в каждую группу.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи лицензионных программных комплектов Statistica 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, США) и SAS 9.4. (Cary, North Carolina, США). Массивы данных проверяли на нормальность распределения одновыборочным тестом нормальности Шапиро-Уилка при численности выборки $n \leq 50$, и критерием Эппса-Палли при численности выборки $n > 50$ [145]. В описании массива данных результаты представлены в виде: абсолютных и относительных частот (n , %); средней арифметической (Mean, M) и стандартным отклонением (Standard Deviation, SD) $M \pm SD$ (характеристика выборки с распределением, близким к нормальному); медианы (Mediana, Me) и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$ (характеристика выборки с распределением, отличным от нормального); минимальным и максимальным значениями в выборке. Распределение большинства массивов количественных данных в нашем исследовании выявилось отличными от нормального, что определило преимущественное использование непараметрических методов статистического анализа и представление полученных результатов в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. При нормальном распределении данных использовали параметрические методы статистического анализа: t критерий Стьюдента для сравнения количественных характеристик двух групп. Взаимосвязь качественных данных оценивали с помощью таблиц сопряжённости χ^2 Пирсона. При несоответствии выборки условиям нормальности, применяли непараметрические методы математической статистики – однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallisone – way analysis of variance) при выборке $3 \leq n_{1,2...} \leq 100$, U -критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U) при выборке $5 \leq n \leq 60$. Для оценки связи между показателями – ранговый корреляционный метод Спирмена. Коэффициенты корреляции между показателями выявляли в совокупной выборке ($n=62$) и в группах (Группа I, $n=31$; Группа II, $n=31$). Оценочные критерии коэффициента корреляции: $r \leq 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < r < 0,7$ – средняя корреляция; $r \geq 0,7$ – сильная корреляция. Для

сравнения данных до и после (зависимых групп переменных) использовали метод Вилкоксона. Для расчета оптимальной «точки отсечения» уровня 25(OH)D, при котором будут фиксироваться изменения HbA1c, маркеров воспаления и параметров микроциркуляции использован ROC-анализ. Статистическое значение площади под кривой AUC оценивалось как очень хорошее – при значениях более 90, хорошее – от 79 до 90, слабое – менее 70, незначимое – менее 50. Логистическую регрессию использовали для оценки отношения шансов. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

2.4 Соблюдение этических требований

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской Декларацией (Всемирная Медицинская Ассоциация, 1964) и Национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379–2005.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен 21 ноября 2017 г. на заседании Бюро этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

С желающими участвовать в исследовании были проведены беседы о целях, задачах исследования, а также обсуждены возможные риски. От всех участников, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-лабораторная характеристика обследованных участников исследования

3.1.1 Сравнительная характеристика участников исследования с и без сахарного диабета 2 типа

Из 67 больных СД 2 типа, включённых в исследование, 5 пациентов досрочно выбыли – по причине отказа от продолжения участия (n=3) и наличия острой респираторной вирусной инфекции в ходе наблюдения (n=2). Исследование завершили 62 больных СД 2 типа: в Группе I – 31 человек, в Группе II – 31 человек, результаты обследования которых легли в основу заключительного анализа. 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.

Характеристика больных СД 2 типа и лиц без СД с учетом пола, возраста и ИМТ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Гендерный состав, возраст и индекс массы тела обследованных больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы [133]

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; 61]	57 [50; 60]	0,896*
ИМТ, кг/м ²	30,7 [28,8; 32,3]	30,5 [25,6; 35,4]	0,818*
Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютных и относительных частот (n, %); ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

Как видно из представленных данных, в исследование включены 31 мужчина и 31 женщина с СД 2 типа, группу контроля составили 8 мужчин и 8 женщин без СД 2 типа. Средний возраст больных СД 2 типа соответствовал $55,4 \pm 6,9$ годам (минимальный возраст – 40 лет, максимальный – 65 лет) и не отличался от данного показателя у лиц группы контроля – $55,3 \pm 5,1$ лет (от 40 до 65 лет). ИМТ у больных СД 2 типа находился в диапазоне от 23,38 до 40,1 кг/м² (среднее значение $30,8 \pm 3,4$ кг/м²) и достоверно не отличался от показателя ИМТ у лиц контрольной группы $31,1 \pm 4,7$ кг/м² (от 24,0 до 38,9 кг/м²) ($p=0,818$). Распределение по ИМТ в группах представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы по ИМТ [133]

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, n=16	p
ИМТ, кг/м ²	30,7 [28,8; 32,3]	30,5 [25,6; 35,4]	0,818*
<25,0 n (%)	3 (4,8)	4 (25)	0,029
25,0-29,9 n (%)	18 (29,1)	4 (25)	0,810
30,0-34,9 n (%)	32 (51,6)	6 (37,5)	0,543
35,0-39,9 n (%)	8 (12,9)	2 (12,5)	0,970
>40,0 n (%)	1 (1,61)	-	0,613

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃] или абсолютных и относительных частот (n, %); ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по критерию Краскела - Уоллиса

Нами установлено, что у 41 (66,1%) больного СД 2 типа ИМТ соответствовал ожирению, у 18 (29,1%) – избыточной массе тела и только у трех человек (4,8%) – норме. В группе контроля распределение по ИМТ было следующим: у 8 человек (50%) диагностировано ожирение, у четверых (25%) – избыточная масса тела и четверых (25%) – нормальная масса тела.

Средняя продолжительность сахарного диабета составила $7,8 \pm 3,4$ лет, медиана 6,0 [5; 10,7] лет, минимальная – 5 лет, максимальная – 17 лет. Помимо

ДППН, которая являлась критерием включения в исследование и диагностирована в 100% случаев, среди больных СД 2 типа 45 (59,7%) человек имели диабетическую ретинопатию, 20 (25,5%) человек – диабетическую нефропатию.

Оценка сахароснижающей терапии показала, что 87% больных СД 2 типа находились на монотерапии бигуанидами, или принимали метформин в комбинации с другими препаратами. Инсулинотерапию в составе комбинированного лечения получали почти 30% пациентов, иДПП-4, иНГЛТ-2 и аГПП-1 – 25,4% больных, а препараты сульфонилмочевины – 16,4% человек. У 62,9% пациентов с СД 2 типа терапия была в виде комбинации двух/трех пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина с пероральными препаратами (Таблица 3).

Таблица 3 – Характер сахароснижающей терапии в группе больных сахарным диабетом 2 типа

Параметр	Количество человек
Инсулинотерапия, n (%)	20 (32,2)
Бигуаниды, n (%)	54 (87,1)
Сульфонилмочевина, n (%)	9 (14,5)
Другие группы, n (%):	15 (24,2)
в том числе – иДПП-4	10 (16,1)
– иНГЛТ-2	4 (6,5)
– аГПП-1	1 (1,6)
Комбинация препаратов, n (%):	39 (62,9)
в том числе – инсулин + ПСП	20 (32,2)
– сочетание ПСП	19 (30,6)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %); СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; 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

Анализ сопутствующих заболеваний у больных СД 2 типа и лиц группы контроля показал отсутствие различий в частоте ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Такие группы препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА), антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, диуретики, статины использовались с одинаковой частотой как в группе больных СД 2 типа, так и в контрольной группе (Таблица 4).

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания и характер терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы [133]

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, 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, %); СД 2 – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; иАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц			

Анализ полученных результатов лабораторных исследований больных СД 2 типа и лиц контрольной группы позволил выявить следующее. Группы были сопоставимы по уровню 25(OH)D, паратиреоидного гормона, показателям липидного спектра крови, значениям воспалительных цитокинов и маркеров

воспаления. Уровень HbA1c и глюкозы были выше у больных СД 2 типа по сравнению с данными показателями в группе контроля (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели лабораторного обследования больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы [133]

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
<i>Показатели воспалительных цитокинов и маркеров воспаления</i>			
ФНО α пг/мл	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,05]	0,061
СРБ мл/л	1,88 [1,06; 3,31]	1,80 [1,52; 2,00]	0,234
ИЛ-1 β 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 и интерквартильного размаха Me [Q ₁ ; Q ₃]; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; 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 α – фактор некроза опухоли α ; СРБ – С реактивный белок; ИЛ – интерлейкины; p – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

Средний уровень HbA1c у больных СД 2 типа составил $7,67 \pm 0,9\%$ и варьировал от 5,3%, до 9,0%. Средний уровень глюкозы плазмы натощак соответствовал $7,4 \pm 2,5$ ммоль/л (от 3,3 до 12,5 ммоль/л). Вместе с тем, у лиц контрольной группы как показатель HbA1c (средний – $5,1 \pm 0,3\%$, от 4,5 до 5,6%), так и уровень глюкозы плазмы натощак (в среднем $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л, от 3,2 до 5,3 ммоль/л) были значимо ниже, чем у больных основной группы исследования ($p < 0,001$ для обоих показателей).

При анализе показателей общего холестерина были выявлены сопоставимые средние значения у больных СД 2 типа и лиц контрольной группы ($5,32 \pm 1,27$ ммоль/л и $4,81 \pm 0,93$ ммоль/л соответственно) ($p = 0,549$). Необходимо отметить, что значения общего холестерина у 47 (75%) больных СД 2 типа не соответствовали целевому уровню [146, 147]. Сравнение средних значений показателей липидограммы у больных СД 2 типа и лиц контрольной группы не выявило значимых отличий в уровне триглицеридов ($1,78 \pm 1,3$ ммоль/л и $1,35 \pm 0,65$ ммоль/л), холестерина ЛПВП ($1,39 \pm 0,6$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,4$ ммоль/л), холестерина ЛПНП ($3,25 \pm 1,18$ ммоль/л и $2,85 \pm 0,91$ ммоль/л), холестерина ЛПОНП ($0,72 \pm 0,47$ ммоль/л и $0,79 \pm 0,4$ ммоль/л) и коэффициента атерогенности ($3,2 \pm 1,32$ ммоль/л и $3,11 \pm 0,52$ ммоль/л) ($p > 0,05$ для всех показателей).

Воспалительные цитокины и маркеры воспаления были оценены у больных СД 2 типа и лиц контрольной группы и сопоставлены друг с другом (Таблица 5). Результаты проведенного сравнительного анализа показали, что значения СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-10 в группах достоверно не отличались, в то время как уровень ФНО α и ИЛ-6 у больных СД 2 типа были несколько выше, чем у лиц без СД ($p = 0,061$ и $p = 0,072$ соответственно). Необходимо отметить, что значения ФНО α , СРБ и ИЛ-1 β не превышали референсные интервалы, что подтверждало отсутствие воспалительных заболеваний на начало исследования.

Результаты исследования показали, что как для больных СД 2 типа, так и лиц контрольной группы характерна высокая частота недостатка и дефицита витамина D (82,3% и 68,8% соответственно). Средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных СД 2 типа соответствовал $20,7 \pm 13,4$ нг/мл (от 5,7 до

57,4 нг/мл), у лиц контрольной группы – 32,7±21,4 нг/мл (от 11,4 до 75,1 нг/мл). При сравнении уровня 25(ОН)D у больных СД 2 типа с данным параметром у контрольной группы статистической разницы выявлено не было ($p=0,724$) (Таблица 6).

Таблица 6 – 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	p
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 и интерквартильного размаха Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютных и относительных частот (n, %); СД 2 – сахарный диабет 2 типа; 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса			

Как известно, снижение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови сопровождается повышением уровня ПТГ, что может трактоваться как вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D. Анализ данного параметра у больных СД 2 типа показал, что уровень ПТГ в сыворотке крови находился в диапазоне от 15,0 до 61,8 пг/мл (в среднем 39,4±28,1 пг/мл) и не превышал референсные значения ни у одного больного. Похожие данные были получены и у лиц без СД 2 типа – 45,16±18,46 пг/мл, от 17,98 до 64,18 пг/мл ($p=0,239$).

Оценка неврологического дефицита

Все пациенты с СД 2 типа (n=62) имели ДППН с выраженностью неврологического дефицита более 4 баллов согласно шкале NDS. Среднее значение составило 9,4±4,1 балла, медиана 8 [6; 12] балла, минимальное значение – 5 баллов, максимальное – 20 баллов [148]. Результаты оценки неврологических нарушений с использованием других шкал представлены в разделе 3.1.2 в Таблице 12 на странице 57.

Показатели микроциркуляции у больных СД 2 типа и группы контроля

Метод ЛДФ использован как для оценки базальных параметров (в состоянии покоя) кожной микроциркуляции (МЦ) (M , σ , Kv), так и параметров, полученных после проведения функциональных проб – постуральной (ортостатической) ($M_{\text{пост}_{\text{исх}}}$, $M_{\text{мин}}$, ССК) и окклюзионной ($M_{\text{оккл}_{\text{исх}}}$, $M_{\text{макс}}$, РКК). Выявлены значимые отличия между параметрами базальной кожной МЦ у больных СД 2 типа и аналогичными параметрами у лиц контрольной группы (M , $p=0,031$; σ , $p=0,014$; Kv , $p=0,021$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и лиц контрольной группы [133]

Параметр	Больные СД 2 типа, n=62	Контрольная группа, n=16	p
<i>Базальные показатели</i>			
M , пф. ед.	6,44 [5,44; 7,40]	10,04 [9,42; 10,33]	0,031
σ , пф. ед.	0,96 [0,57; 1,31]	1,96 [1,47; 2,29]	0,014
Kv^* , %	15 [8,32; 21,89]	19,39 [14,16; 25,93]	0,021
<i>Результаты постуральной (ортостатической) пробы</i>			
$M_{\text{пост}_{\text{исх}}}$, пф. ед.	6,34 [5,81; 8,58]	10,32 [9,7; 12,25]	0,026
$M_{\text{мин}}$, пф. ед.	5,88 [4,68; 6,9]	5,65 [4,26; 6,2]	0,867
ССК, %	22,05 [14,37; 33,07]	45,22 [40,91; 53,13]	0,001
<i>Результаты окклюзионной пробы</i>			
$M_{\text{оккл}_{\text{исх}}}$, пф. ед.	6,6 [5,06; 7,97]	9,78 [7,74; 10,68]	0,048
$M_{\text{макс}}$, пф. ед.	9,87 [8,03; 11,1]	18,4 [14,42; 18,96]	0,042
РКК, %	45,7 [26,99; 57,67]	84,69 [70,7; 24,6]	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$; M – среднее значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; σ – среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; $M_{\text{пост}_{\text{исх}}}$ – показатель перфузии до постуральной пробы; $M_{\text{оккл}_{\text{исх}}}$ – показатель перфузии до окклюзионной пробы; $M_{\text{мин}}$ – показатель минимальной перфузии; $M_{\text{макс}}$ – показатель максимальной перфузии; ССК – степень снижения кровотока, %; РКК – резерв капиллярного кровотока, %; p – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса

Показатели кожной МЦ оценивались исходно и после проведения постуральной и окклюзионных функциональных проб (параметры М, М_{пост_{исх}}, Моккл_{исх} соответственно). Для больных СД 2 типа среднее значение М составило $6,71 \pm 3,16$ перф. ед., М_{пост_{исх}} – $6,7 \pm 1,89$ перф. ед. и Моккл_{исх} – $6,22 \pm 1,74$ перф. ед. Сравнение этих результатов не выявило статистически значимых отличий ($p=0,773$), что может свидетельствовать о воспроизводимости параметров (Таблица 7).

Результаты постуральной пробы выявили бóльшие нарушения микроциркуляции у больных СД 2 по сравнению с лицами контрольной группы ($p=0,001$). Результаты окклюзионной пробы выявили достоверно бóльший резерв кровотока у лиц без СД, чем у пациентов с СД 2 типа и ДППН ($p < 0,001$).

Необходимо отметить тот факт, что больные СД 2 типа довольно плохо переносили окклюзионную пробу по причине появления болевого синдрома, в связи с чем проба прекращалась досрочно. В среднем длительность окклюзионной пробы у больных СД 2 типа и ДППН не превышала 3 мин., в то время как у лиц без СД удалось провести данное исследование согласно рекомендациям (6 мин.).

Проведённый статистический анализ между исходными клиническими, анамнестическими и лабораторными данным больных СД 2 типа ($n=62$) выявил следующие взаимосвязи: установлена положительная корреляционная связь между возрастом и уровнем триглицеридов ($r=0,251$, $p=0,036$), концентрацией ФНО α ($r=0,264$, $p=0,037$), ИЛ-1 β ($r=0,265$, $p=0,048$), а также степенью выраженности нейропатии по шкале NTSS-9 ($r=0,301$, $p=0,017$); положительная корреляционная связь между длительностью сахарного диабета СД 2 типа и уровнем ИЛ-1 β ($r=0,394$, $p=0,001$), ИЛ-6 ($r=0,320$, $p=0,011$), а также выраженностью неврологического дефицита по шкалам NDS ($r=0,470$, $p<0,001$), ВАШ ($r=0,376$, $p=0,002$) и NTSS-9 ($r=0,603$, $p<0,001$) [148].

Корреляционный анализ, проведенный в контрольной группе, выявил положительную связь между возрастом и уровнем ИЛ-1 β ($r=0,710$, $p=0,002$) и отрицательные корреляционные связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке

крови и концентрацией ИЛ-6 ($r=-0,655$, $p=0,005$), а также уровнем триглицеридов ($r=-0,508$, $p=0,044$). Значимой взаимосвязи между уровнями 25(OH)D и ИЛ-10 в группе контроля выявлено не было ($r=0,1006$, $p=0,711$).

Заключение

Таким образом, проведённый сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик и клинико-лабораторных данных у больных СД 2 типа с аналогичными данными лиц контрольной группы показал, что включенные в исследование были однородны по возрасту, полу, ИМТ, имели однородный спектр сопутствующей патологии (АГ, ИБС, дислипидемия), лечение которых проводилось препаратами из одинаковых фармакологических групп. Также, кроме различий в уровне глюкозы и HbA_{1c}, больные СД 2 типа и лица контрольной группы были сопоставимы по таким лабораторным показателям, как уровень 25(OH)D, маркеры воспаления и цитокины.

Полученные показатели базальной кожной микроциркуляции и результаты проведенных функциональных проб позволили выявить нарушения у больных СД 2 типа по сравнению с группой контроля.

Проведённый корреляционный анализ показал, что длительность СД 2 типа ассоциирована с более выраженным неврологическим дефицитом, что подтверждает прогрессирование повреждений нервных волокон в условиях длительной гипергликемии.

3.1.2 Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией в группах терапии различными дозами колекальциферола

Сравнение данных гендерного состава, возраста, ИМТ у больных СД 2 типа, распределенных в Группу I и Группу II, не выявило отличий. Средняя длительность СД 2 типа в Группе I составила $7,67 \pm 3,57$ лет; минимальная – 5 лет, максимальная – 17 лет. Средняя длительность СД 2 типа в Группе II составила – $7,96 \pm 3,33$ лет, минимальная – 5 лет, максимальная – 11 лет (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, рандомизированных в разные группы [128, 148]

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
Пол: Мужчины, n (%)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,800
Женщины, n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	
Возраст, лет	57 [48; 62]	55 [52; 60]	0,756*
ИМТ, кг/м ²	30 [28,3; 31,8]	31 [29,5; 32,7]	0,155*
<25,0 кг/м ² , n (%)	2 (6,5)	1 (3,2)	0,642
25,0-29,9	8 (25,8)	10 (32,3)	
30,0-34,9	15 (48,3)	17 (54,8)	
35,0-39,9	6 (19,4)	3 (9,7)	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃] или абсолютных и относительных частот (n, %); ИМТ – индекс массы тела; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни

Таким образом, больные СД 2 типа, включённые в Группу I и Группу II, не отличались по возрасту, гендерному составу и длительности СД 2 типа. Хронические диабетические микрососудистые осложнения с одинаковой частотой были представлены в обеих группах (Рисунок 2).

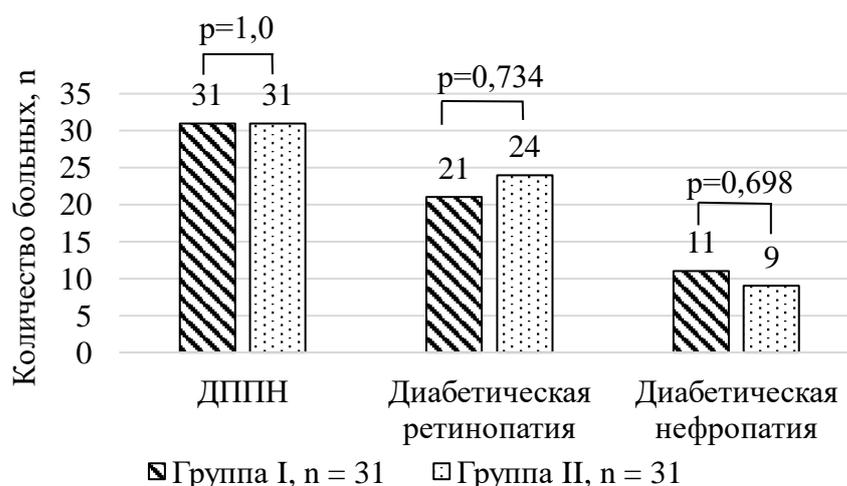


Рисунок 2 – Количество больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих хронические микрососудистые осложнения

Анализ фармакологических групп сахароснижающих препаратов, используемых включенными в исследование больными СД 2 типа, показал, что с одинаковой частотой применялись препараты из группы бигуанидов, производных сульфонилмочевины третьей генерации, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1. В Группе I и в Группе II также с одинаковой частотой встречались комбинации вышеперечисленных пероральных сахароснижающих препаратов (68% и 58% соответственно), а также комбинация с инсулином (35% и 29% соответственно) (Таблица 9).

Таблица 9 – Характер сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа [128, 148]

Параметр	Группа I (n=31)	Группа II (n=31)	p
Инсулин, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,587
Бигуаниды, n (%)	29 (94)	25 (81)	0,130
Сульфонилмочевина, n (%)	4 (13)	5 (16)	0,719
Другие группы, n (%):	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, n (%):	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
Примечания: данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %); 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; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц			

Сравнение имеющихся сопутствующих заболеваний и получаемой по их поводу терапии у больных СД 2 типа, распределённых в Группу I и Группу II, не

выявило статистически значимых отличий. Большая часть пациентов в обеих группах получала лечение по поводу АГ, ИБС и нарушений липидного обмена (ингибиторы АПФ 74% в Группе I и 81% во Группе II; β -блокаторы 68% и 74%; статины 48% и 52% соответственно). Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Анализ сопутствующих заболеваний и терапии у больных сахарным диабетом 2 типа [128, 148]

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Ожирение, n (%)	21 (67,7)	20 (64,5)	0,904
АГ, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,829
ИБС, n (%)	17 (55)	15 (48)	0,774
Гиперлипидемия, n (%)	20 (64,5)	27 (87)	0,441
<i>Сопутствующая терапия</i>			
иАПФ/БРА, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,829
Антагонисты кальция, n (%)	5 (16)	7 (22)	0,598
Бета-блокаторы, n (%)	21 (68)	23 (74)	0,187
Диуретики, n (%)	14 (45)	11 (52)	0,260
Статины, n (%)	15 (48)	16 (52)	0,884
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 χ^2 для произвольных таблиц			

Отдельно биохимические параметры были проанализированы у больных СД 2 типа после распределения их в группы I и II для 24 недельного приёма различных доз колекальциферола. Исходные биохимические показатели у больных СД 2 типа, распределенных в Группу I и Группу II, статистически значимо не отличались (Таблица 11) [128].

Таблица 11 – Исходные биохимические параметры у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
25(OH)D, нг/мл	18,8 [10,7; 27,4]	16,2 [8,7; 25,3]	0,315*
<i>Норма, n (%)</i>	8 (25,8)	7 (22,6)	0,738
<i>Недостаток, n (%)</i>	12 (38,7)	10 (32,3)	
<i>Дефицит, n (%)</i>	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*
<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 мл/л	1,42 [0,79; 2]	1,92 [1,11; 2,8]	0,482*
ФНО α пг/мл	2,06 \pm 0,19	2,16 \pm 0,49	0,558*
ИЛ-1 β 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*
<p>Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃], в виде средней арифметической и стандартного отклонения M\pmSD или абсолютных и относительных частот (n, %); 25(OH)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; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкины; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса</p>			

При проведении корреляционного анализа не выявлено связей между исходными уровнями 25(OH)D и ИЛ-6, ИЛ-10 как в Группе I, так и в Группе II.

Степень выраженности неврологического дефицита у больных СД 2 типа, распределенных в различные терапевтические группы

Все больные СД 2 типа имели ДППН со степенью выраженности неврологического дефицита равному или более 4 баллов (шкала NDS). Согласно использованным неврологическим шкалам, исходный неврологический статус в целом был оценен по шкале NDS – как умеренно выраженный, по шкале NSS – как незначительно выраженный, по шкале ВАШ – с наличием умеренной боли, по шкале NTSS-9 – с умеренно выраженными симптомами. Статистически значимых отличий в параметрах между группами не выявлено (Таблица 12).

Таблица 12 – Степень выраженности неврологического дефицита у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией в различных группах [148]

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,857
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	50 [40; 60]	50 [42,5; 55,5]	0,744
Оценка нейропатии, NSS, баллы	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,799
Оценка изменений симптомов за 24 часа, NTSS-9, баллы	12,6 [10,1; 17,8]	15,3 [10,4; 18,6]	0,358

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃]; NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; NSS – шкала нейропатического симптоматического счета; NTSS-9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии; p – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни.

Параметры микроциркуляции у больных СД 2 типа и ДППН в различных терапевтических группах

Сравнение показателей МЦ между группами больных СД 2 типа не выявило отличий как между базальными параметрами, так и между результатами функциональных проб ($p > 0,05$ для всех параметров). Полученные данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Показатели кожной микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией в различных группах [133]

Параметр	Группа I (n=31)	Группа II (n=31)	p
<i>Базальные показатели</i>			
М , пф. ед.	6,9 [5,89; 7,40]	6,2 [4,33; 7,4]	0,282
σ , пф. ед.	1,1 [0,55; 1,52]	0,77 [0,61; 1,1]	0,662
Kv^* , %	17,8 [7,82; 23,27]	13,41 [8,95; 21,49]	0,256
<i>Результаты постуральной (ортостатической) пробы</i>			
$M_{\text{пост}_{\text{исх}}}$, пф. ед.	7,68 [6,77; 8,84]	6,48 [5,49; 7,92]	0,492
$M_{\text{мин}}$, пф. ед.	6,24 [5,06; 7,24]	4,9 [4,52; 6,58]	0,147
ССК, %	23,1 [17,31; 31,59]	17,94 [13,41; 34,82]	0,718
<i>Результаты окклюзионной пробы</i>			
$M_{\text{оккл}_{\text{исх}}}$, пф. ед.	7,18 [5,63; 8,08]	6,81 [5,07; 7,97]	0,930
$M_{\text{макс}}$, пф. ед.	10,01 [8,56; 10,8]	8,95 [7,49; 11,23]	0,813
РКК, %	44,03 [23,96; 53,66]	43,29 [29,9; 58,8]	0,327
Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$; М – среднее значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; σ – среднее квадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; $M_{\text{пост}_{\text{исх}}}$ – показатель перфузии до постуральной пробы; $M_{\text{оккл}_{\text{исх}}}$ – показатель перфузии до окклюзионной пробы; $M_{\text{мин}}$ – показатель минимальной перфузии; $M_{\text{макс}}$ – максимальный показатель перфузии; ССК – степень снижения кровотока, %; РКК – резерв капиллярного кровотока, в %; p – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни			

Заключение

Как видно из представленных результатов, анамнестические, клинические и лабораторные данные больных СД 2 типа в Группе I и II не отличались. Так, пациенты были сопоставимы по гендерному составу, возрасту, ИМТ, длительности сахарного диабета, спектру хронических осложнений и сопутствующей патологии, а также принимаемых сахароснижающих препаратов и сопутствующей терапии. Согласно значениям неврологических шкал (NDS, ВАШ, NSS и NTSS-9), использованных при обследовании больных, в среднем для всех больных был характерен умеренно или незначительно выраженный неврологический дефицит. В обеих группах пациенты имели сопоставимый уровень обеспеченности витамином D. Так, в группе I – 74,2%, а в Группе II – 77,4% больных имели недостаток и дефицит витамина D. Уровень кальция и ПТГ находились в значениях, соответствующих нормальному диапазону. Показатели воспалительных цитокинов и маркеров воспаления были сопоставимыми в обеих группах и не были характерны для острой фазы воспаления ни в одном случае. Параметры микроциркуляции, измеренные при помощи лазерной доплеровской флоуметрии, как исходно, так и на фоне функциональных проб в обеих группах больных СД 2 типа были равнозначны. Таким образом, после рандомизации больных СД 2 типа и ДППН в группы I и II, изучаемые в ходе исследования характеристики были однородны и сопоставимы.

3.2 Клинические и лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией через 24 недели терапии колекальциферолом в различных дозах

3.2.1 Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был проанализирован в Группе I и II через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах (Таблица 14).

Таблица 14 – Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа в Группе I и Группе II через 24 недели приёма колекальциферола

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
25(ОН)D, нг/мл	26,9 [20; 34,4]	71,6 [54,8; 88,3]	<0,001*
<i>Норма, n (%)</i>	<i>15 (48,4)</i>	<i>31 (100)</i>	<0,001
<i>Недостаток, n (%)</i>	<i>8 (25,8)</i>	<i>0</i>	
<i>Дефицит, n (%)</i>	<i>8 (25,8)</i>	<i>0</i>	
Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q ₁ ; Q ₃] или абсолютных и относительных частот (n, %); 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p*– уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни			

В ходе проведённого исследования было установлено, что через 24 недели приёма колекальциферола произошло повышение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в обеих группах.

Так, в Группе I показатель 25(ОН)D увеличился с 22,60±14,63 до 28,51±13,27 нг/мл (по критерию Вилкоксона p <0,01), а в Группе II – с 18,69±11,91 до 77,42±27,29 нг/мл (по критерию Вилкоксона p <0,001).

Полученные данные продемонстрировали, что только на фоне приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю в течение 24 недель, количество больных с дефицитом витамина D уменьшилось с 43% до 0%, и количество больных с нормальным уровнем обеспеченности витамином D на момент окончания лечения составило 100%. В то же время, прием колекальциферола в дозе 5 000 МЕ в неделю в течение 24 недель, привел только к незначительному повышению концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови и отсутствию значимого увеличения числа больных с нормальным уровнем обеспеченности витамином D (Рисунок 3).

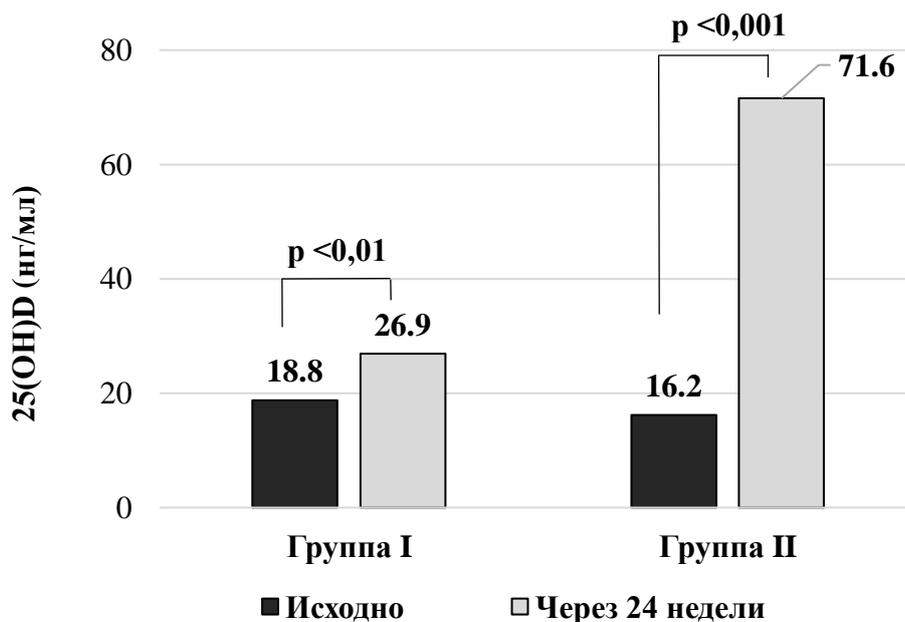


Рисунок 3 – Динамика уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне 24 недельного приёма колекальциферола в различных дозах [128, 148]

3.2.2 Показатель ИМТ на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

Через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах был оценен ИМТ в Группе I и Группе II (Таблица 15).

Таблица 15 – Индекс массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах

Параметр	Группа I, n = 31	Группа II, n = 31	p
ИМТ, кг/м ²	30 [28,4; 31,8]	28,7 [25,4; 30,4]	<0,001*
<25,0 кг/м ² , n (%)	2 (6,5)	6 (19,4)	0,139
25,0-29,9	11 (35,5)	15 (48,4)	
30,0-34,9	14 (45,1)	9 (29)	
35,0-39,9	4 (12,9)	1 (3,2)	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃] или абсолютных и относительных частот (n, %); ИМТ – индекс массы тела; p – уровень значимости по критерию χ^2 для произвольных таблиц; p* – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни

В ходе исследования отмечено снижение показателя ИМТ у больных СД 2 типа в Группе II, получавших в течение 24 недель колекальциферол в дозе 40 000 МЕ/нед. (Рисунок 4).

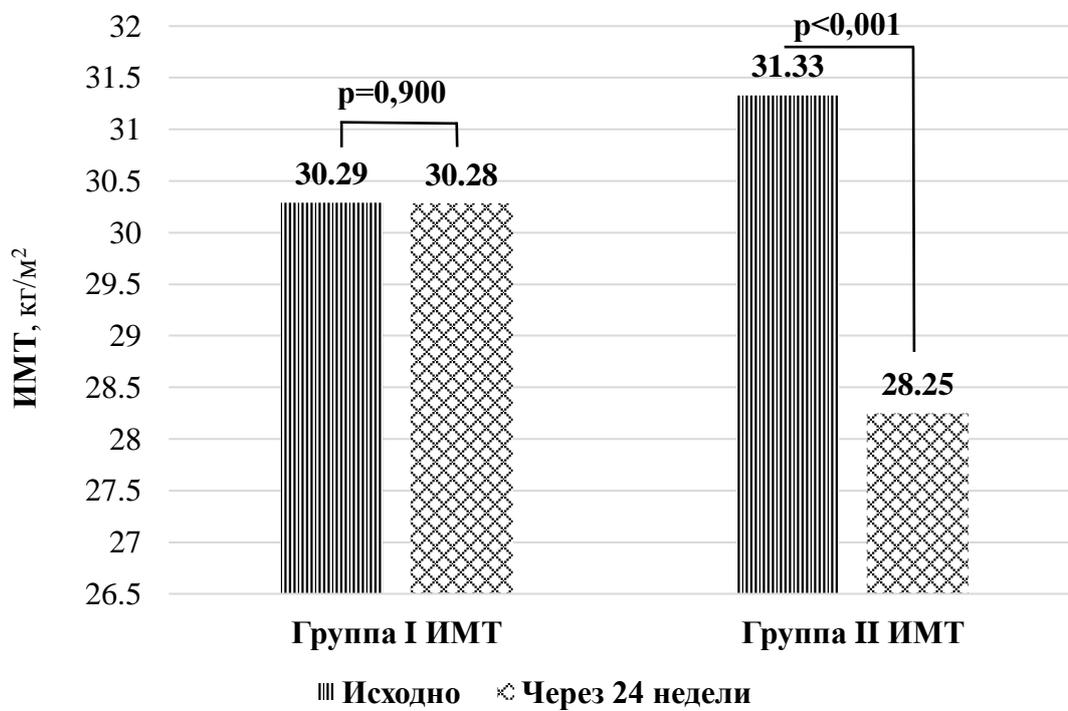


Рисунок 4 – Динамика показателя ИМТ у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне 24 недельного приёма колекальциферола в различных дозах

Так, средний показатель ИМТ в начале исследования в этой группе соответствовал $31,33 \pm 3,63$ кг/м², и снизился к концу исследования до $28,25 \pm 3,80$ кг/м² ($p < 0,001$). Напротив, в Группе I исходный показатель ИМТ соответствовал $30,29 \pm 1,14$ кг/м² и не отличался от показателя ИМТ в конце исследования – $30,28 \pm 3,35$ кг/м².

Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между уровнем сывороточного 25(ОН)D и показателем ИМТ у всех больных СД 2 типа ($n=62$) ($r=-0,415$, $p=0,001$) (Рисунок 5 А), и только у больных СД 2 типа Группы II ($r=-0,445$, $p=0,012$) (Рисунок 5 Б) полученные через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах.

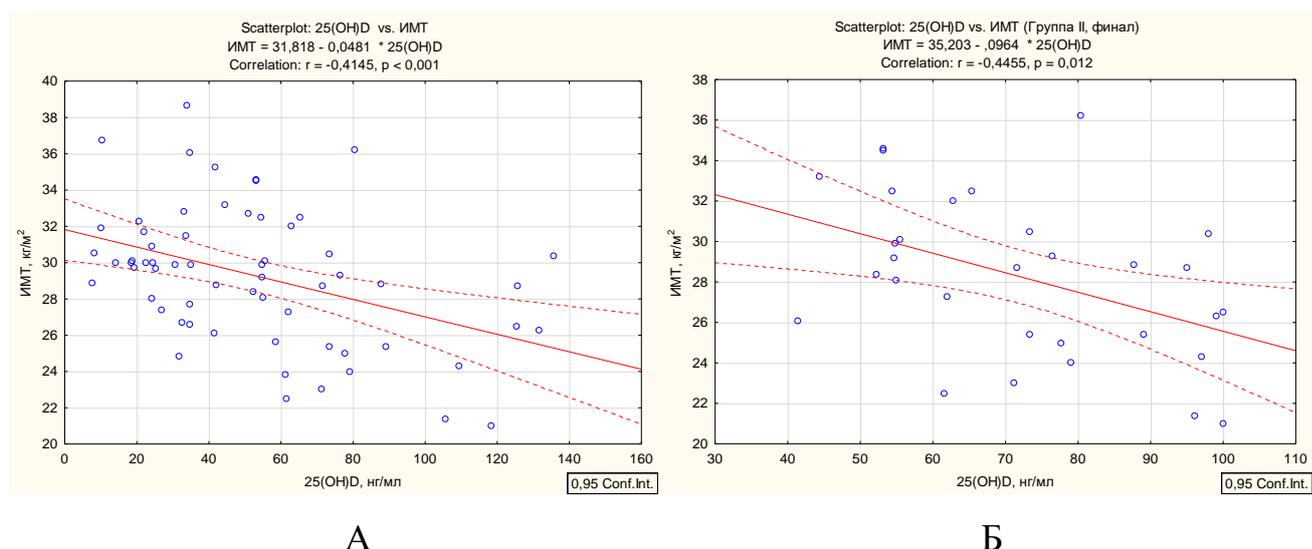


Рисунок 5 – Корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и показателем ИМТ у всех больных СД 2 типа (А) и у больных в Группе II (Б) через 24 недели приема колекальциферола

3.2.3 Изменение уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

Оценка уровня HbA1c у больных СД 2 типа через 24 недели приема колекальциферола в дозе 5 000 МЕ в неделю не выявила наличие статистически значимых изменений данного показателя в Группе I ($7,64 \pm 0,87\%$ исходно и $7,73 \pm 0,85\%$ в конце исследования, по Вилкоксону $p=0,069$) (Рисунок 6).

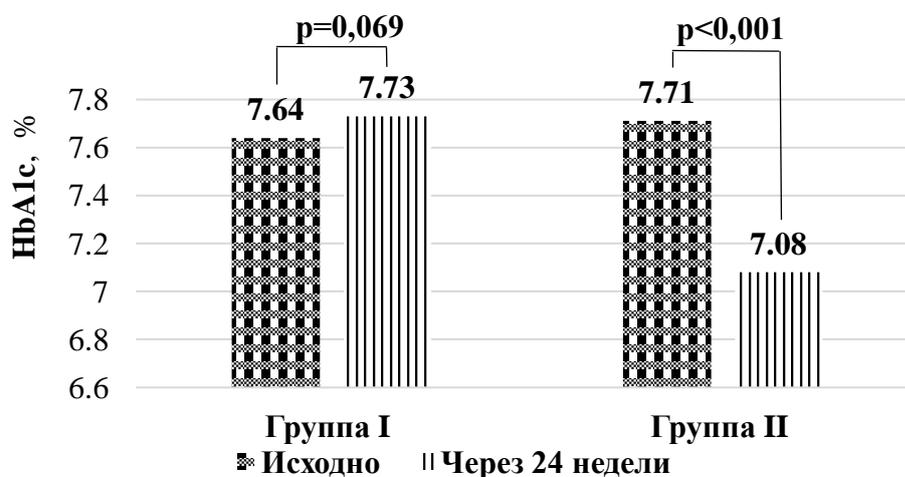
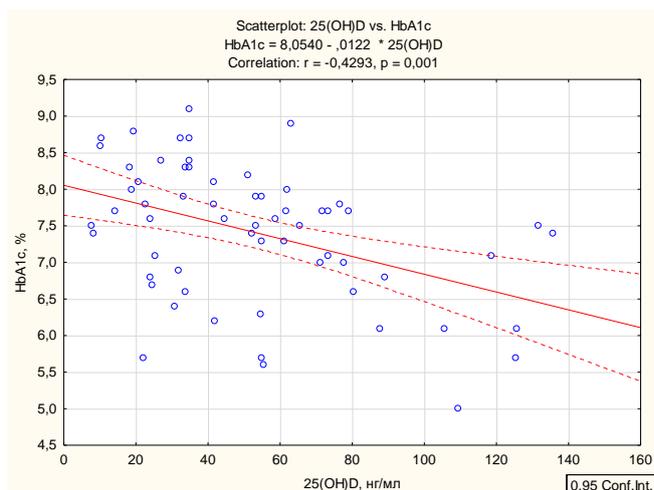


Рисунок 6 – Динамика показателя HbA1c у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне 24 недельного приёма колекальциферола в различных дозах

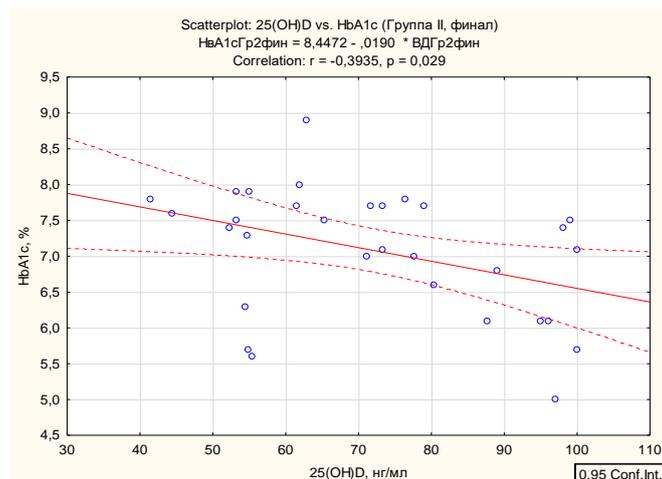
В тоже время, в Группе II на фоне приема 40 000 МЕ в неделю было отмечено значимое снижение уровня HbA1c ($7,71 \pm 0,98\%$ и $7,08 \pm 0,88\%$ соответственно, по Вилкоксоу $p < 0,001$) (Рисунок 6).

Таким образом, было установлено, что снижение уровня HbA1c произошло только на фоне приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю, и изменения данного показателя отсутствовали у больных в Группе I на фоне терапии колекальциферолом в дозе 5 000 МЕ в неделю.

Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи между конечными уровнями сывороточного 25(OH)D и HbA1c у всех больных СД 2 типа ($n=62$) ($r = -0,4293$, $p < 0,001$) (Рисунок 7 Б), и только в Группе II ($n=31$) ($r = -0,3935$, $p = 0,029$) (Рисунок 7 Б) полученные через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах.



А



Б

Рисунок 7 – Корреляционная связь между конечными уровнями 25(OH)D и HbA1c у всех больных СД 2 типа (А) и у больных в Группе II (Б) через 24 недели приема колекальциферола

Проведенный корреляционный анализ позволяет говорить о возможной взаимосвязи связи между улучшением параметров метаболизма глюкозы и компенсацией дефицита витамина D.

3.2.4 Уровень маркеров воспаления и цитокинов на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

Концентрация маркеров воспаления и цитокинов у больных СД 2 типа через 24 недели терапии различными дозами колекальциферола представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Концентрация маркеров воспаления и цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах

Параметр	Группа I, n=31	Группа II, n=31	p
СРБ, мг/л	1,49 [0,79; 2,05]	2 [0,80; 3,37]	0,971
ФНО α , пг/мл	2,04 \pm 0,16	2,01 \pm 0,08	0,788
ИЛ-1 β , пг/мл	1,16 \pm 0,89	1,32 \pm 1,25	0,395
ИЛ-6, пг/мл	2,37 [1,33; 3,86]	0,56 [0,5; 0,86]	0,010
ИЛ-10, пг/мл	3,54 [2,5; 5,0]	5,37 [4,2; 6,4]	0,029

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q₁; Q₃] или в виде средней арифметической и стандартного отклонения M \pm SD; СРБ – С-реактивный белок; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкины; p – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни

При анализе концентрации СРБ, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10, оцененной через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах, превышение или снижение значений по сравнению с референсным диапазоном выявлено не было.

Средний уровень СРБ в Группе I до и через 24 недели приема колекальциферола в дозе 5 000 МЕ/нед не изменился (до 1,58 \pm 1,16 и после лечения 1,83 \pm 1,29 мг/л, по критерию Вилкоксона p=0,758).

Не выявлено изменений уровня СРБ и в Группе II до и через 24 недели приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед ($2,05 \pm 1,26$ до и $1,91 \pm 1,28$ мл/л после лечения, по критерию Вилкоксона $p=0,913$).

Сравнение среднего уровня ФНО α также не выявило изменений в Группе I через 24 недели приема колекальциферола в дозе 5 000 МЕ/нед ($2,06 \pm 0,19$ и $2,04 \pm 0,16$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p=1,000$).

У больных СД 2 типа в Группе II средний уровень ФНО α до и через 24 недели приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю также статистически не отличался ($2,16 \pm 0,49$ и $2,01 \pm 0,08$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,093$).

Концентрация ИЛ-1 β в Группе I до и через 24 недели приема колекальциферола в дозе 5 000 МЕ/нед значимо не изменилась ($1,32 \pm 1,24$ и $1,64 \pm 0,89$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p=1,000$).

Аналогичные результаты были получены и у больных СД 2 типа из Группы II, принимавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю ($1,33 \pm 1,24$ и $1,32 \pm 1,25$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,913$).

При анализе уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 были установлены значимые изменения. Так, у больных СД 2 типа в Группе I уровень как ИЛ-6 ($2,33 \pm 1,49$ и $2,57 \pm 1,39$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,465$), так и ИЛ-10 ($4,07 \pm 1,67$ и $3,96 \pm 1,54$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,848$) на фоне терапии не изменился. В то же время, у больных СД 2 типа в Группе II установлено снижение уровня ИЛ-6 ($2,91 \pm 1,83$ и $0,81 \pm 0,52$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p < 0,001$) и увеличение уровня ИЛ-10 ($3,35 \pm 1,75$ и $5,37 \pm 1,44$ мл/л соответственно, по критерию Вилкоксона $p < 0,001$).

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 (Рисунок 8).

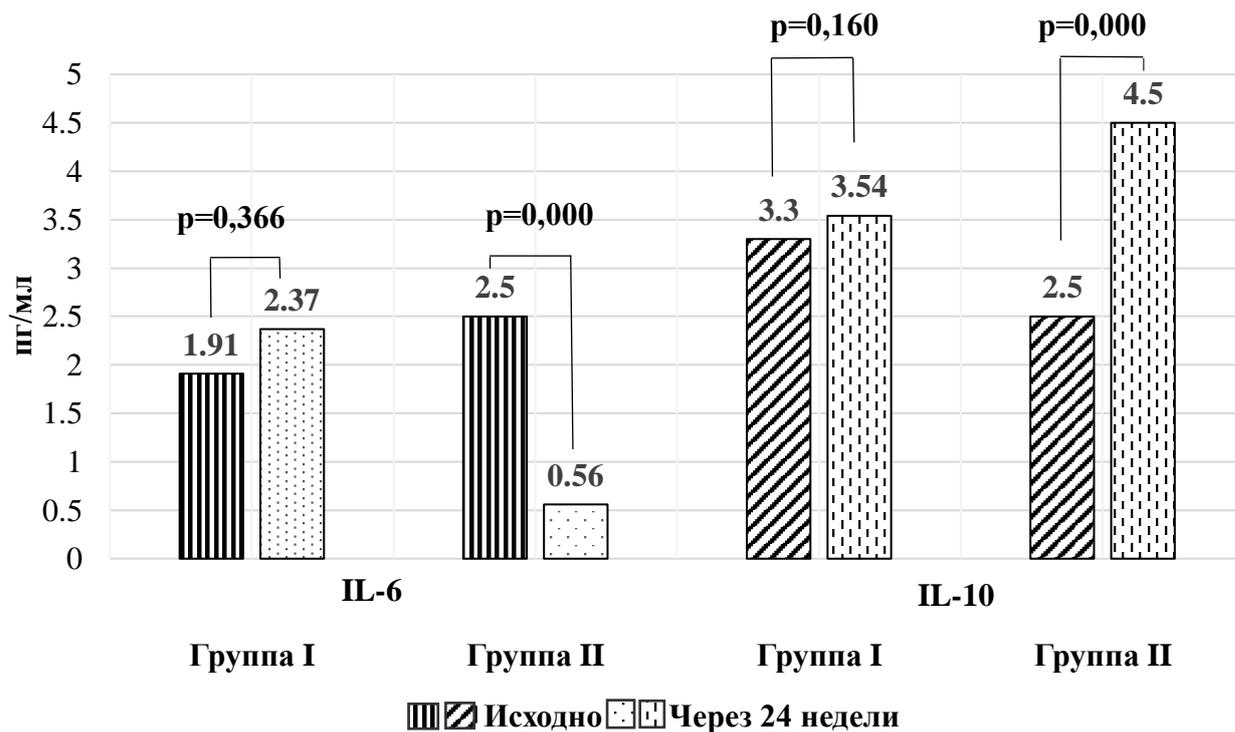
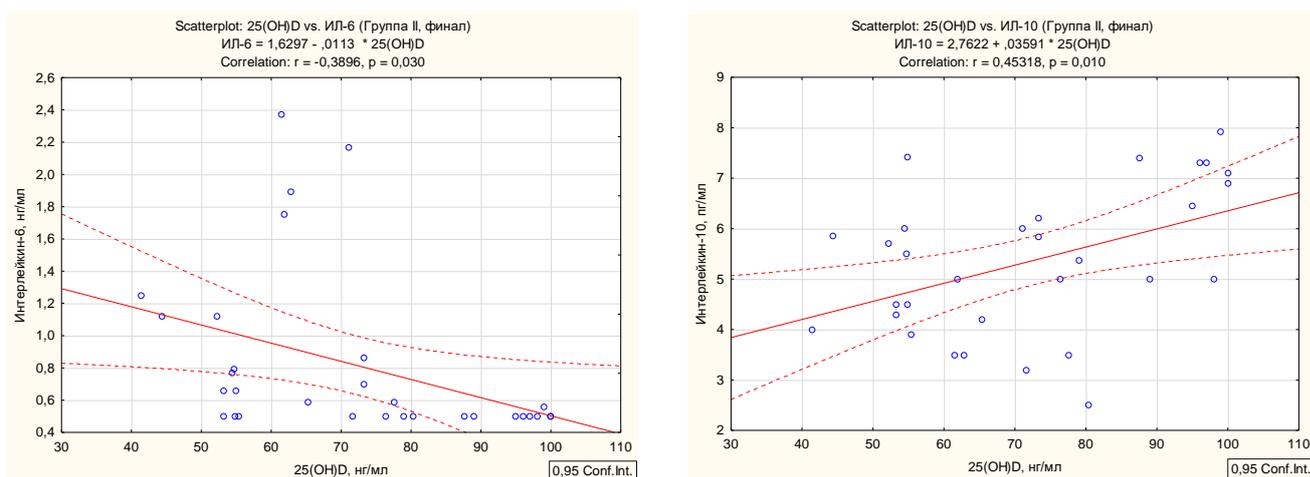


Рисунок 8 – Динамика показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных СД 2 типа на фоне 24 недель приёма колекальциферола в различных дозах [128]

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили отрицательную взаимосвязь между конечными уровнями сывороточного 25(ОН)D и ИЛ-6 ($r=-0,7689$, $p<0,001$) и положительную связь между конечными уровнями 25(ОН)D и ИЛ-10 ($r=0,5402$, $p=0,031$) среди всех больных СД2 типа ($n=62$).

При дальнейшем анализе по группам установлено, что указанные выше корреляционные связи статистически значимо прослеживались у больных СД 2 типа из Группы II ($n=31$) (принимавших 24 недели колекальциферол в дозе 40 000 МЕ/нед), а именно, выявлена отрицательная корреляционная связь между конечным уровнем 25(ОН)D и ИЛ-6 ($r=-0,3896$, $p=0,030$) (Рисунок 9 А) и конечным уровнем 25(ОН)D и ИЛ-10 ($r=0,4531$, $p=0,010$) (Рисунок 9 Б).



А

Б

Рисунок 9 – Корреляционная связь между уровнями 25(OH)D и ИЛ-6 (А), ИЛ-10 (Б) у больных СД 2 типа в Группе II через 24 недели приема колекальциферола в дозе 40 000 МЕ/нед.

В Группе I корреляционные связи между конечными уровнями 25(OH)D и ИЛ-6 ($r=-0,1531$, $p=0,103$) и ИЛ-10 ($r=0,1250$, $p=0,212$) не были значимыми, и имелась лишь тенденция к снижению показателя ИЛ-6 и повышению ИЛ-10 при увеличении концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии.

3.2.5 Выраженность проявлений диабетической периферической полинейропатии согласно шкалам NDS, ВАШ, NSS, NTSS-9 на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

В исследование были включены больные СД 2 типа и ДППН, имевшие выраженность неврологического дефицита более 4 баллов по шкале NDS. Медиана выраженности неврологического дефицита в различных группах лечения оказалась равной 8 баллам (Таблица 12), что соответствовало умеренно выраженной диабетической нейропатии. Количество пациентов с выраженной нейропатией в Группе I составило 4 человека (12,9%), в Группе II - три человека (9,7%) ($p = 0,689$). Исходное значение шкал NSS, NDS, NTSS-9 и ВАШ не отличалось у больных, рандомизированных в Группу I и Группу II ($p=0,799$, $p=0,857$, $p=0,358$ и $p=0,744$ соответственно) (Таблица 12).

Через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах, больным СД 2 типа и ДППН было проведено повторное неврологическое обследование с использованием неврологических шкал – NDS, ВАШ, NSS, NTSS-9, результаты которого представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Показатели неврологического статуса у больных сахарным диабетом 2 типа через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах

Параметр	Группа I (n=31)	Группа II (n=31)	p
Выраженность неврологического дефицита, NDS, баллы	8 [7; 9]	6 [5; 7]	<0,001
Степень интенсивности ощущений, ВАШ, мм	49 [43; 61]	47 [37,7; 51]	0,092
Оценка нейропатии, NSS, баллы	5 [5; 6]	4 [4; 5]	<0,001
Оценка изменений симптомов за 24 часа, NTSS-9, баллы	12,66 [10,3; 17,31]	11,6 [7,9; 12,9]	0,001
Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q ₁ ; Q ₃]; NDS – шкала нейропатического дисфункционального счета; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; NSS – шкала нейропатического симптоматического счета; NTSS-9 – шкала общей оценки симптомов нейропатии; p – уровень значимости по U-критерию Манна-Уитни			

Как видно из представленных данных, к окончанию исследования степень выраженности неврологического дефицита и клинических проявлений ДППН у больных СД 2 типа и ДППН, принимавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ/нед. была ниже, чем у больных, получавших меньшую дозу колекальциферола.

Через 24 недели выраженность неврологического дефицита по шкале NDS в Группе I не отличалась от исходного показателя и составила 8 [7; 9] баллов, (по критерию Вилкоксона p=0,884). В Группе II установлено значимое снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NDS с 8 до 6 [5; 7] баллов, (по критерию Вилкоксона p=0,001), а количество больных с выраженностью

болевого синдрома ≥ 14 баллов уменьшилось с 9,7% до 3,2%. При сравнении показателей шкалы NDS в Группе II было выявлено их более низкое значение, чем в Группе I (по критерию Манна-Уитни $p=0,00004$).

Через 24 недели приёма колекальциферола выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ снизилась в Группе II с 50 [42,5; 55] до 47 [37,5;51] мм, (по критерию Вилкоксона $p=0,001$), в то время как у больных в Группе I наблюдалось отсутствие изменений данного показателя (50 [41; 62] и 49 [43; 61] мм соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,444$). При сравнении конечных показателей шкалы ВАШ, в Группе II было установлено их более низкое значение по сравнению с данными в Группе I (по критерию Манна-Уитни $p=0,030$).

При анализе показателей шкалы NSS не выявлено значимых изменений в Группе I (5 [4; 6] и 6 [5; 6] баллов соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,151$), и установлено значимое уменьшение в Группе II (5 [4; 6] и 4 [4; 5] баллов соответственно, по критерию Вилкоксона $p=0,001$). При сравнении конечных значений шкалы NSS, показатели в Группе II также оказались достоверно ниже, чем в Группе I (по критерию Манна-Уитни $p=0,00002$).

Через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах было выявлено снижение показателей шкалы NTSS-9 в Группе II с 15,3 [10,4; 18,6] до 11,6 [7,9; 12,9] баллов (по критерию Вилкоксона $p=0,001$). Аналогичных изменений в Группе I не наблюдалось и значение показателя шкалы NTSS-9 в этой Группе составило 14,82 [10,16; 18,8] и 12,66 [10,3; 17,3] баллов соответственно (по критерию Вилкоксона $p=0,375$). При сравнении конечных показателей шкалы NTSS-9, в Группе II было установлено их более низкое значение, чем в Группе I ($p=0,001$).

Результаты проведенного корреляционного анализа показали положительную связь между конечными уровнями сывороточного 25(OH)D и показателями выраженности неврологического дефицита по данным шкалы NDS ($r=-0,3773$, $p=0,0025$) (Рисунок 10) и отсутствие связи с другими изучаемыми параметрами.

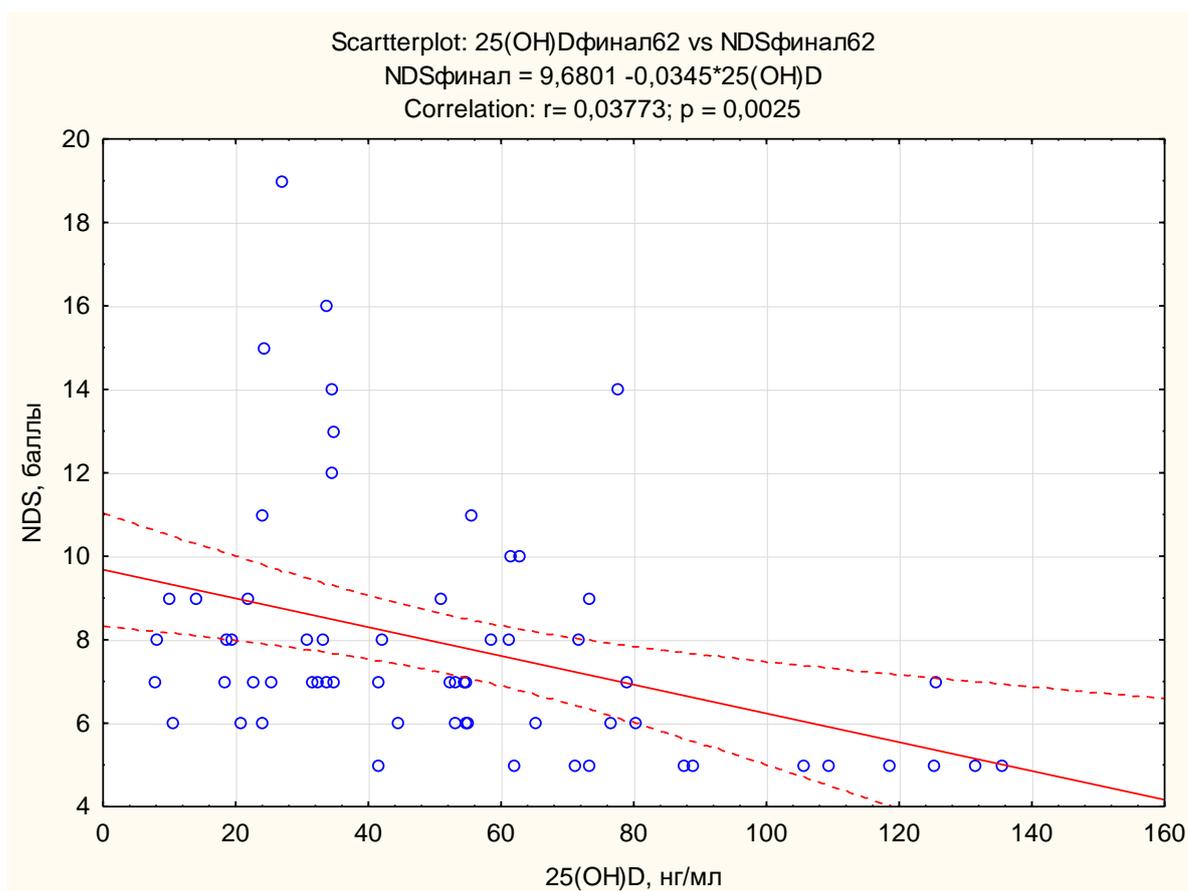


Рисунок 10 – Корреляционная связь между конечными уровнями HbA1c и показателями шкалы NDS у больных СД 2 типа через 24 недели приема колекальциферола

3.2.6 Параметры кожной микроциркуляции на фоне терапии колекальциферолом в различных дозах

Сравнение параметров кожной микроциркуляции (M , σ и Kv) было проведено как у больных СД 2 типа ($n=62$), так и у лиц без СД ($n=16$), также данные параметры были проанализированы между больными СД 2 типа, распределенными в Группу I ($n=31$) и Группу II ($n=31$).

При сравнении исходных значений показателей кожной микроциркуляции M , σ и Kv между Группой I и Группой II статистически значимых отличий выявлено не было ($p_{M-I-II}=0,085$; $p_{\sigma-I-II}=0,084$; $p_{Kv-I-II}=0,744$).

В тоже время, при сравнении изучаемых параметров между больными СД 2 типа (Группа I + Группа II) с данными контрольной Группы III установлено, что у пациентов СД 2 типа и ДППН показатели микроциркуляции значимо ниже (p_{M-I-II}

$p_{III}=0,036$; $p_{MII-III}<0,004$; $p_{\sigma I-III}=0,025$; $p_{\sigma II-III}<0,001$; $p_{Kv I-III}=0,002$; $p_{Kv II-III}<0,003$), чем у лиц без СД 2 типа (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией до и после 24 недель приёма колекальциферола в различных дозах [133]

Показатель	Группа III контроль (n=16)	Группа I (n=31)		Группа II (n=31)	
		исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
M , пф.ед.	9,84±1,26	7,41±3,97 [§]	7,16±4,26	6,01±1,89 [§]	7,01±2,46 ^{#*}
σ , пф.ед.	2,07±0,94	1,11±0,57 [§]	1,05±0,56	0,85±0,57 [§]	1,81±1,14 ^{#*}
Kv* , %	21,98±11,3	17,6±10,14 [§]	18,89±10,8	16,65±10,99 [§]	27,96±16,4 ^{#*}
Δ		$\Delta_{грI}= +6,8 \%$		$\Delta_{грII}= +68,3 \%$	

Примечания: результаты представлены средней арифметической и стандартным отклонением $M \pm SD$; **M** – среднее значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; **σ** – среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока; **Kv** – коэффициент вариации; **Δ** – величина относительного изменения показателя **Kv** в группах после 24 недель приёма колекальциферола; * – $p < 0,05$ 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 данными группы контроля по критерию Краскела-Уоллиса

Исследование параметров кожной микроциркуляции через 24 недели приёма колекальциферола в различных дозах выявило значимые отличия между группами. У больных в Группе I, получавших колекальциферол в дозе 5 000 МЕ в неделю, величина относительного изменения (Δ) между исходным и конечным значением показателя **Kv** составила +6,8%, что было статистически незначимо ($p=0,743$). В Группе II величина относительного изменения (Δ) между исходным и конечным значением показателя **Kv** составила +68,3%, что свидетельствовало о значимом изменении параметра ($p=0,004$). Проведенный анализ не выявил отличий между исходными величинами **Kv** Группы I и Группы II ($p=0,872$).

Напротив, через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах относительное изменение между конечными величинами показателя К_v в Группе I и II было существенным и отражало улучшение состояния микроциркуляции в Группе II (К_v в Группе I 18,89±10,8% против 27,96±16,4% в Группе II, p<0,05).

В ходе проведения постуральной (ортостатической) пробы нами были получены параметры M_{исх} и M_{мин}, по данным которых была рассчитана скорость снижения кровотока (ССК), выраженная в процентах (Таблица 19).

Таблица 19 – Параметры микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией на фоне приема различных доз колекальциферола (результаты постуральной пробы) [133]

Показатель	Группа III Контроль (n=16)	Группа I (n=31)		Группа II (n=31)	
		исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
M _{исх} , пф.ед.	10,63±1,85	7,75±1,8 [§]	7,78±2,3	6,69±1,51 [§]	7,97±2,13 ^{#*}
M _{мин} , пф.ед.	5,55±1,37	6,10±1,52	6,13±2,26	5,36±1,47	5,07±1,72 ^{#*}
ССК, %	47,26±8,88	24,82±9,3 [§]	23,87±9,1	23,4±12,7 [§]	51,88±36,71 ^{#*}
Δ _I		Δ _{IгрI} = -3,8 %		Δ _{IгрII} = +121,7 %	

Примечания: результаты представлены средней арифметической и стандартным отклонением M±SD; Δ – величина относительного изменения показателя ССК 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, %; * – 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.

Сравнение исходных результатов постуральной пробы убедительно продемонстрировало меньшие значения ССК у пациентов СД 2 типа и ДППН по сравнению с контрольной Группой III. Так, в начале исследования M_{исх} у больных СД 2 типа и ДППН (Группа I и II) было значимо ниже, чем в Группе III (контрольная) (p_{I-III}=0,001; p_{II-III}=0,002).

В Группе I величина относительного изменения показателя ССК (Δ) составила -3,8% и оказалась незначима ($p=0,124$), в то время, как в Группе II отмечался прирост величины ССК (Δ) на фоне лечения, который составил +121,7% ($p=0,005$).

Таким образом, результаты постуральной пробы позволили выявить значимые отличия в ССК между исследуемыми группами на фоне терапии различными дозами колекальциферола.

Параметры микроциркуляции, полученные в ходе проведения окклюзионной пробы, представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Параметры микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией на фоне приема различных доз колекальциферола (результаты окклюзионной пробы) [133]

Показатель	Группа III Контроль, n=16	Группа I, n=31		Группа II, n=31	
		исходно	через 24 нед.	исходно	через 24 нед.
$M_{исх}$, пф.ед.	9,09±1,77	7,10±1,72 [§]	6,7±1,75	6,49±2,10 [§]	7,54±2,89 ^{#*}
$M_{макс}$, пф.ед.	17,33±3,63	9,73±2,25 [§]	8,97±3,6	9,59 ± 3,15 [§]	14,57±3,63 ^{#*}
РКК, %	95,1±34,61	40,85±20,31 [§]	35,79±17,1	48,57±18,6 [§]	106,8±44,8 ^{#*}
Δ		$\Delta_{IгрI}=-12,4\%$		$\Delta_{IгрII}=+120\%$	

Примечания: результаты представлены средней арифметической и стандартным отклонением $M \pm SD$; Δ – величина относительного изменения показателя РКК в группах до и после 24 недель приёма колекальциферола; $M_{исх}$ – 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

В ходе проведения окклюзионной пробы были получены параметры $M_{исх}$, $M_{макс}$, используя которые был рассчитан резерв капиллярного кровотока (РКК), выраженный в процентах. В ходе выполнения пробы мы фиксировали повышение

значения перфузии ($M_{\text{макс}}$) в Группе I и II, однако их показатели не достигли максимального уровня перфузии, наблюдавшегося у лиц контрольной Группы III ($p=0,012$; $p=0,003$). Таким образом, результаты окклюзионной пробы показали значимо меньшие параметры РКК у больных СД 2 типа (Группа I и II) по сравнению с Группой контроля III ($p_{\text{I-III}}=0,003$; $p_{\text{II-III}}=0,004$).

Через 24 недели лечения различными дозами колекальциферола нами установлено отсутствие различий между исходным и конечным значениями показателя РКК в Группе I ($\Delta=-12,4\%$, $p=0,056$). Между тем, в Группе II наблюдалось увеличение значения показателя РКК, которое составило $+120\%$ ($p=0,001$) (Таблица 20). Таким образом, результаты окклюзионной пробы позволили выявить отличия в значении показателя РКК между исследуемыми группами.

Учитывая тот факт, что изучение базальной микроциркуляции, проведение постуральной (ортостатической) и окклюзионной проб выполнялись последовательно в один день, то показатели перфузии (показатель M при определении базальной микроциркуляции, $M_{\text{исх}}$ в постуральной и $M_{\text{исх}}$ в окклюзионной пробах) должны были быть сопоставимыми и значимо не отличаться друг от друга. Проведенный статистический анализ подтвердил отсутствие различий в данных параметрах. Так, в Группе I показатель перфузии M при определении базальной микроциркуляции составил $7,41 \pm 3,97$ пф. ед., показатель перфузии $M_{\text{исх}}$ в ортостатической пробе – $7,75 \pm 1,8$ пф. ед. ($p=0,583$), а показатель перфузии $M_{\text{исх}}$ в окклюзионной пробе – $7,10 \pm 1,72$ пф. ед. ($p=0,134$). Аналогичные результаты были получены и в Группе II: показатель перфузии M при определении базальной микроциркуляции составил $6,01 \pm 1,89$ пф. ед., $M_{\text{исх}}$ в ортостатической пробе – $6,69 \pm 1,51$ пф. ед. ($p=0,07$); $M_{\text{исх}}$ в окклюзионной пробе – $6,49 \pm 2,10$ пф. ед. ($p=0,15$). Сравнение данных показателей между группами также не выявило значимых отличий исходных параметров ($M_{\text{грI-грII}}$ $p=0,14$, $M_{\text{исх}}$ пост грI-грII $p=0,39$, $M_{\text{исх}}$ окк грI-грII $p=0,22$). Таким образом, при оценке параметров кожной микроциркуляции методом ЛДФ были получены устойчивые показатели.

Результаты проведенного корреляционного анализа продемонстрировали наличие положительной связи между конечным значением ИМТ и показателем РКК ($r=0,3102$, $p=0,014$) (Рисунок 11 А) и отрицательной связи между возрастом больных и показателем Kv ($r= -0,2730$, $p=0,032$) (Рисунок 11 Б) у всех больных СД 2 типа и ДППН ($n=62$).

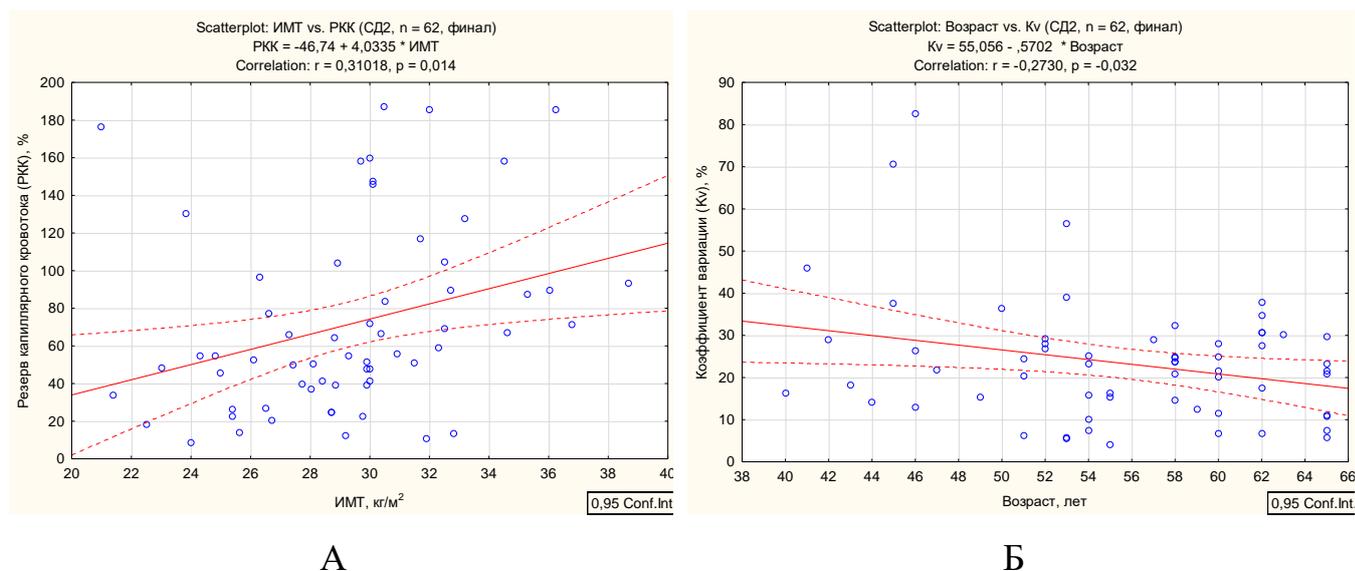


Рисунок 11 – Корреляционная связь между значениями ИМТ и РКК (А), возрастом и показателем Kv (Б) у больных СД 2 типа и ДППН через 24 недели приема колекальциферола

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

В проведенном исследовании был выполнен поиск оптимального уровня (пороговое значение, точка отсечения) 25(ОН)D в сыворотке крови, при котором произошли значимые изменения в лабораторных показателях, а именно HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10, а также имелись изменения параметров микроциркуляции (коэффициент вариации – Kv). С этой целью был использован метод

логистической регрессии для расчета отношения шансов. Выбранный метод описывает в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе. Мы оценили исходные показатели HbA1c, ИЛ-6, ИЛ-10 и Kv по отношению к уровню 25(OH)D и выяснили, что чем выше был уровень 25(OH)D в сыворотке крови на момент завершения участия в исследовании, тем ниже был шанс иметь отрицательный результат, в нашем случае это были повышение уровня HbA1c и ИЛ-6, снижение уровня ИЛ-10, а также уменьшение значения показателя Kv. Построенные характеристические кривые (ROC – receiver operating characteristic) и рассчитанные площади под ними (AUC – area under the curve), позволили оценить предсказательную способность выбранного показателя.

Логистическая регрессия оценки отношения шансов связи уровня HbA1c и уровня 25(OH)D, показала, что чем выше 25(OH)D, тем ниже шанс иметь высокий HbA1c OR=0,927 (0,888-0,958).

Расчёт площадей под кривой (AUC ROC – area under ROC curve) при поиске оптимального порога 25(OH)D для HbA1c у больных СД 2 типа и ДППН дал наилучший результат по площади AUC=0,8792 при чувствительности 78,1% и специфичности 80% с достаточно высокой предсказательной способностью выбранного показателя ($p < 0,001$).

Установлено, что оптимальный порог для 25(OH)D, связанный со снижением уровня HbA1c, равен 51,57 нг/мл (Рисунок 12).

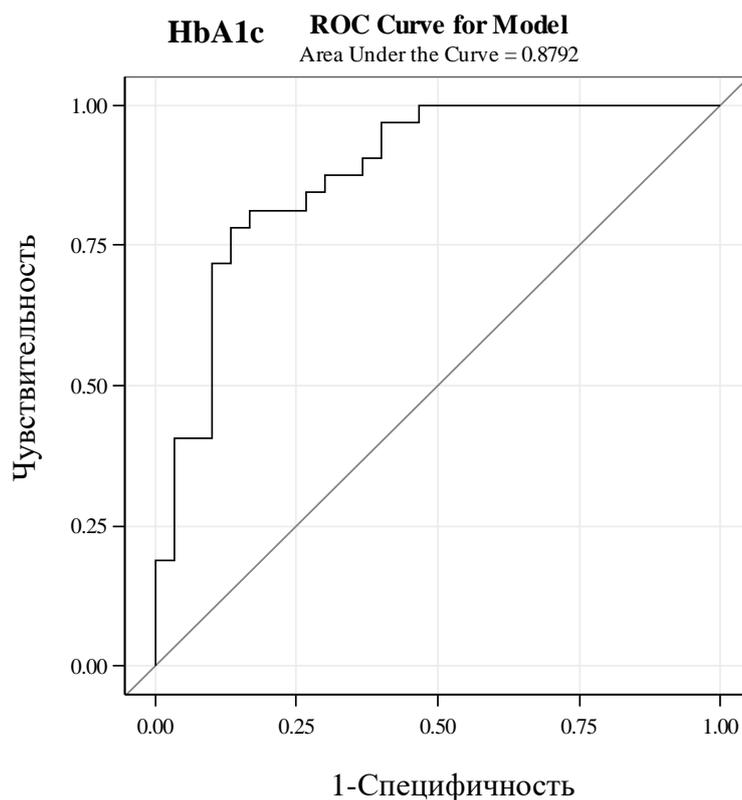


Рисунок 12 – Результаты ROC-анализа для HbA1c

Логистическая регрессия оценки отношения шансов взаимосвязи уровня ИЛ-6 и 25(OH)D показала, что, чем выше уровень 25(OH)D, тем ниже шанс иметь повышение уровня ИЛ-6 OR=0,98 (0,97-0,99).

Расчёт площадей под кривой (AUC ROC) при поиске оптимального порога 25(OH)D для ИЛ-6 у больных СД 2 типа и ДППН дал наилучший результат по площади AUC=0,7612 (Рисунок 13) при чувствительности 77,8 % и специфичности 69,2 %, с достаточно высокой предсказательной способностью выбранного показателя ($p < 0,001$).

Установлен оптимальный порог для 25(OH)D, связанный со снижением уровня ИЛ-6, равный 44,95 нг/мл.

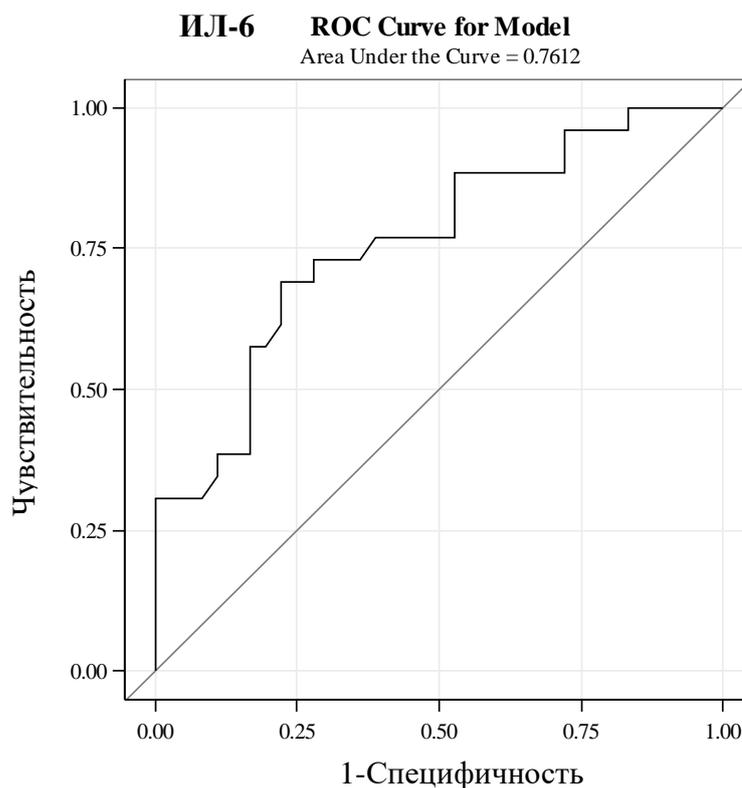


Рисунок 13 – Результаты ROC-анализа для ИЛ-6

Логистическая регрессия оценки отношения шансов взаимосвязи уровня ИЛ-10 и 25(OH)D показала, что, чем выше уровень 25(OH)D, тем ниже шанс иметь снижение уровня ИЛ-10 $OR=0,96$ (0,94-0,98).

Расчёт площадей под кривой (AUC ROC) при поиске оптимального порога 25(OH)D для ИЛ-10 у больных СД 2 типа и ДППН дал наилучший результат по площади $AUC=0,7511$ (Рисунок 14) при чувствительности 61,2 % и специфичности 69,2 %, с достаточно высокой предсказательной способностью выбранного показателя ($p<0,001$).

Получен оптимальный порог для 25(OH)D, связанный с повышением уровня ИЛ-10, равный 43,26 нг/мл.

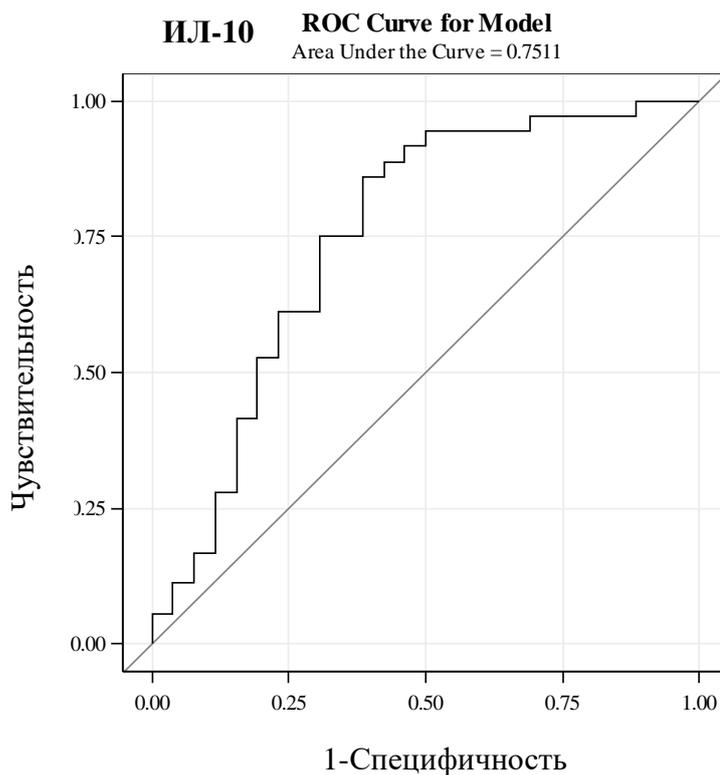


Рисунок 14 – Результаты ROC-анализа для ИЛ-10

Логистическая регрессия оценки отношения шансов значения параметра K_v и уровня 25(OH)D показала, что, чем выше уровень 25(OH)D, тем ниже шанс иметь низкое значение K_v OR=0,940 (0,905-0,968).

Расчёт площадей под кривой (AUC ROC) при поиске оптимального порога 25(OH)D для K_v у больных СД 2 типа и ДППН дал наилучший результат по площади AUC=0,8339 (Рисунок 15) при чувствительности 75,0% и специфичности 78,9%, с достаточно высокой предсказательной способностью выбранного показателя ($p < 0,001$).

Получен оптимальный порог для 25(OH)D, связанный с повышением коэффициента вариации микроциркуляции (K_v), равный 37,8 нг/мл.

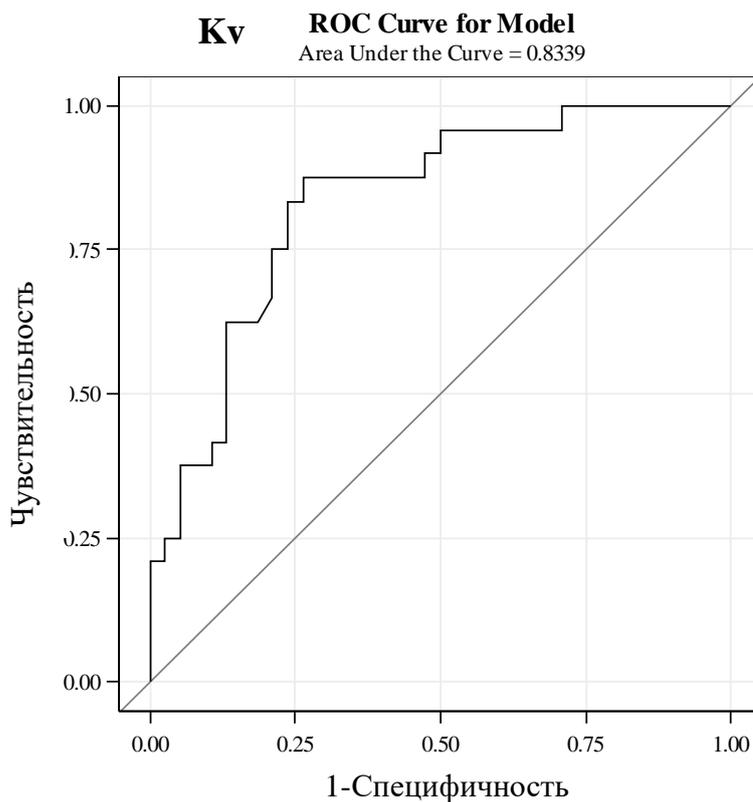


Рисунок 15 – Результаты ROC-анализа для Kv

Таким образом, нами были установлены оптимальные уровни 25(OH)D в сыворотке крови, при которых наблюдалась положительная динамика изучаемых показателей, а именно снижение уровня HbA1c и ИЛ-6, повышение уровня ИЛ-10 и увеличение значения показателя Kv. Эти уровни 25(OH)D в крови соответственно составили для каждого параметра 51,57 нг/мл, 44,95 нг/мл, 43,26 нг/мл и 37,8 нг/мл.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Диабетическая периферическая полинейропатия является одним из самых частых осложнений сахарного диабета, наличие которого приводит к снижению качества жизни и инвалидизации больных [4, 5, 11-14]. На фоне значительного увеличения количества больных СД во всём мире [1-4], число случаев ДППН также имеет тенденцию к росту [137], и, к сожалению, в более чем в половине процентов случаев выявляется поздно [9, 10]. Выбор оптимальных диагностических методов для раннего выявления ДППН остается до настоящего времени вопросом дискуссионным [137, 149, 150]. Как известно, наиболее часто для диагностики используют стандартные методы, включающие оценку различных видов чувствительности и степень выраженности неврологического дефицита. Вместе с этим, перспективным является применение метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов нижних конечностей, позволяющего оценить степень нарушений микроциркуляции, вносящих существенный вклад в повреждение нервного волокна [151]. Трудоёмкость методики и отсутствие референсных значений ограничивают использование данного метода в клинической практике. Известно, что сосудистая стенка, как в условиях гипергликемии, так и под воздействием маркеров воспаления [121] претерпевает изменения, выражающиеся в развитии эндотелиальной дисфункции, потере эластичности, появлении ригидности и в дальнейшем прогрессирование микрососудистых осложнений [23, 80]. Проведение оценки как базальной микроциркуляции, так и реакции сосудов при выполнении двух физиологических проб позволило нам в ходе обследования больных выявить существенные различия в параметрах у пациентов с СД 2 типа, имеющих ДППН и лиц с нормальным уровнем гликемии. Было установлено, что при ДППН имеет место не только снижение показателей базальной кожной микроциркуляции, но и уменьшение реакции в ответ на постуральную (ортостатическую) и

окклюзионную пробы. Необходимо отметить, что во время проведения функциональных проб ряд пациентов с СД 2 типа и ДППН испытывали выраженные болевые ощущения в нижних конечностях при нагнетании воздуха в манжету тонометра до рекомендуемых инструкцией 220-250 мм рт. ст., в связи с чем, соблюдение длительности проведения проб, согласно инструкции, для них становилось мало возможным. По нашему мнению, этот факт может являться ограничением в применении окклюзионной пробы у больных СД 2 типа.

Еще одним важным вопросом в ведении больных СД и ДППН является выбор наиболее эффективного способа лечения. В настоящее время в качестве стандартов лечения используются имеющиеся клинические рекомендации и руководства по лечению болевой нейропатии [103, 104, 152], согласно которым показано назначение препаратов из группы трициклических антидепрессантов, противосудорожных препаратов и опиоидов [153]. Следует отметить, что наличие целого ряда нежелательных побочных эффектов и синдром привыкания нередко приводят к ограничению их применения в клинической практике. Вместе с тем, патогенетическая терапия безболевой формы ДППН и вовсе отсутствует. В этом контексте представляется целесообразным поиск новых факторов и способов коррекции нарушений со стороны нервной системы в условиях гипергликемии с целью уменьшения степени выраженности и прогрессии диабетической нейропатии у больных СД 2 типа.

Исследования последних лет показали, что одним из неклассических факторов, участвующих в формировании ДППН может быть недостаток и дефицит витамина D [72]. Имеющиеся на сегодняшний день исследования в этой области, как правило, посвящены оценке взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и клиническими проявлениями нейропатии [72, 120, 121, 154], и лишь некоторые из них спланированы как интервенционные с применением препаратов витамина D в составе комплексного лечения [127, 155]. Малочисленность исследований в данной области, а также использование различных методов диагностики диабетической нейропатии, разнородность включенных в исследование больных, размер выборок нередко представляют

собой факторы, влияющие на полученные результаты [53, 70]. В то же время, принимая во внимание результаты одного из последних рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению влияния терапии витамином D на показатели неврологического дефицита и показатели шкалы баланса Берга с участием 258 пациентов с СД, можно предположить наличие положительного эффекта данной терапии и ее перспективность в отношении выраженности нейропатических симптомов и улучшения баланса ($p=0,008$ и $p=0,001$ соответственно) [156].

Отсутствие отечественных работ в данной области и неоднозначность имеющихся в мире результатов явилось поводом для проведения настоящего исследования, в котором была выполнена не только комплексная оценка состояния периферической нервной системы у больных СД 2 типа и ДППН с использованием валидных шкал и диагностических методов, но и оценены параметры кожной микроциркуляции в сочетании с исследованием показателей метаболизма глюкозы и липидов, а также маркеров воспаления на фоне терапии различными дозами колекальциферола.

Включение в исследование больных, согласно выбранным критериям включения/невключения обеспечило однородный состав участников по параметрам возраста, пола, длительности СД, наличию хронических микрососудистых осложнений и перечню сопутствующих заболеваний. Также, введенные критерии неключения по целому ряду фармакологических препаратов позволили исключить или нивелировать их влияние на изучаемые параметры в настоящей работе. Все больные СД 2 типа, закончившие исследование, имели длительность заболевания более пяти лет, кроме ДППН с выраженностью неврологического дефицита равного или превышающего 4 балла, согласно шкале NDS, являвшегося обязательным критерием включения, более чем у половины больных выявлены диабетическая ретинопатия (59,7%), а также диабетическая нефропатия (25,5%). Уровень HbA1c менее 8% на фоне приёма стабильной сахароснижающей терапии, представленной в основном комбинацией препаратов из группы бигуанидов и ингибиторов ДПП-4, ингибиторов НГЛТ-2, препаратов

сульфонилмочевины, а также аГПП-1 позволили исключить влияние коррекции сахароснижающей терапии на изучаемые параметры. Отсутствие необходимости в изменении сопутствующей терапии (иАПФ/сартаны, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы, диуретики (торасемид) и статины) в течение всего периода исследования являлось обязательным условием включения, что также при проведении многофакторного анализа позволило исключить эффект от их приема. Использование рандомизации позволило сформировать две однородные группы больных СД 2 типа и ДППН, а также оценить влияние терапии различными дозами колекальциферола на изучаемые показатели. Результаты первоначального обследования показали, что группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, количеству лиц, имеющих микрососудистые осложнения СД 2 типа, спектру сопутствующих заболеваний и их терапии. Анализ лабораторных данных не выявил статистически значимых отличий в группах больных по уровню HbA_{1c} , $25(\text{OH})\text{D}$, общего кальция, паратгормона, показателями липидного профиля, концентрации цитокинов и маркеров воспаления ($\text{ФНО}\alpha$, СРБ, ИЛ- 1β , ИЛ-6 и ИЛ-10). Все это подтвердило однородность распределения больных по группам, в связи с чем можно утверждать, что изменения, выявленные в ходе лечения, были связаны только с приемом колекальциферола в различных дозах и изменением уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови.

Предполагая, что низкий уровень обеспеченности витамином D будет характерен для большинства больных СД 2 типа, отличительной особенностью нашей работы было использование двух различных доз жирорастворимой формы колекальциферола в течение 24 недель. А именно, 5 000 МЕ в неделю (эквивалентно приёму 714 МЕ в сутки) и 40 000 МЕ в неделю (эквивалентно приёму 5 714 МЕ в сутки). В настоящее время существует, по крайней мере, три вида отечественных клинических рекомендаций по профилактике и лечению дефицита/недостаточности витамина D, а именно клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов [33], рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу [157] и Национальная программа Союза педиатров России [158], в которых больные СД 2 типа, хоть и не включены в перечень групп

риска по дефициту витамина D, однако, содержат информацию, что лица с ожирением и гестационным сахарным диабетом составляют дополнительную группу риска и нуждаются в своевременной оценке статуса витамина D, проведении профилактических и лечебных мероприятий [33, 35, 71, 159, 160]. Принимая во внимание наличие у больных СД 2 типа в большинстве случаев избыточной массы тела или ожирения, можно с уверенностью утверждать о необходимости применения у них бóльших, чем стандартные, доз витамина D [33, 157]. Таким образом, учитывая, что для восполнения дефицита и поддержания уровня 25(OH)D в сыворотке крови в целевом диапазоне больным ожирением рекомендован приём колекальциферола в дозе от 6 000 до 10 000 МЕ в сутки, в настоящем исследовании нами были выбраны дозы близкие к рекомендованным. Понимая необходимость проведения профилактических мероприятий и у оставшейся части больных, в качестве сравнения нами была выбрана доза 5 000 МЕ в неделю, соответствующая ежедневной профилактической дозе 714 МЕ в сутки и отличающаяся от основной группы на 5 000 МЕ. Режим приема колекальциферола в виде одного раза в неделю был выбран как наиболее оптимальный для повышения комплаентности по сравнению с ежедневным приемом препарата.

В исследовании предусматривалось досрочное исключение больных в случае несоблюдения режима приёма исследуемого препарата, сахароснижающей и сопутствующей терапии. Так, трое больных досрочно завершили участие в исследовании (2 человека в Группе I и один человек в Группе II) в связи с необходимостью дополнительного медикаментозного вмешательства. Дополнительно к этому, двое больных (по одному в каждой группе) перенесли острое респираторное вирусное заболевание и также досрочно выбыли из исследования. Таким образом, в ходе исследования влияние каких-либо внешних факторов (как например, остро возникших воспалительных заболеваний) на уровень изучаемых маркеров воспаления также было исключено.

Для оценки параметров микроциркуляции нами был выбран метод ЛДФ, который имеет преимущества в виде неинвазивности и безопасности. Однако,

данный метод, как и другие, отличается высокой вариабельностью изучаемых параметров, низкой воспроизводимостью результатов и отсутствием «референсных» значений [161], в связи с чем, в рамках настоящего исследования, была сформирована дополнительная группа (Группа III, n=16) контроля, в которую были включены лица без СД 2 типа сопоставимые по полу, возрасту, исходным данным ИМТ, сопутствующим заболеваниям и спектру медикаментозного лечения. Включенные в Группу III субъекты исходно прошли как инструментальное, так и лабораторное обследование идентичные основной группе, и данные параметров микроциркуляции которых были использованы как референсные.

Результаты проведенного исследования показали, что более половины больных СД 2 типа имели избыточную массу тела или ожирение, а исходный уровень обеспеченности витамином D соответствовал дефициту или недостатку в 2,3% случаев, что подтверждает ранее полученные данные [49, 121]. Схожие показатели были получены и в группе контроля, что также подтверждает высокую распространенность ожирения и дефицита витамина D как у лиц с СД 2 типа, так и в общей популяции [102, 120]. Такой большой процент лиц с недостатком и дефицитом витамина D лишний раз подтвердил необходимость использования бóльших, чем стандартные, доз витамина D для больных СД 2 типа [33, 158, 162, 163].

Нами было установлено, что на фоне терапии колекальциферолом в течение 24 недель наибольшее повышение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови отмечалось у лиц, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю. Так, все больные СД 2 типа, получавшие данную терапию, к концу исследования имели нормальный уровень обеспеченности витамином D, в то время как у больных, получавших колекальциферол в дозе 5 000 МЕ в неделю, хоть и наблюдался прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, однако только у половины зарегистрировано достижение нормального уровня витамина D к концу исследования.

Результаты проведенных ранее исследований показали, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови может рассматриваться как дополнительный фактор, повышающий риск развития СД 2 типа [77, 164, 165]. Однако, результаты последующих интервенционных исследований, изучавших влияние терапии колекальциферолом на риск СД 2 типа, оказались весьма противоречивыми [102, 166, 167, 168]. Так, терапия колекальциферолом в течение почти 2,5 лет в исследовании D2d не была ассоциирована со снижением риска развития СД 2 типа у больных предиабетом в общей группе, однако показала его уменьшение у лиц с исходным дефицитом витамина D [77]. Принимая во внимание широкую распространенность дефицита витамина D во всем мире, а также стоимость исследования 25(OH)D, в большинстве случаев исходный уровень 25(OH)D не принимался за критерий включения в исследование и не определял выбор дозы колекальциферола, что в некоторой степени нашло отражение в полученных результатах. В нашей работе, также уровень 25(OH)D в сыворотке крови не был критерием включения в исследование, и распределение больных по группам, а также терапия колекальциферолом, проводились согласно рандомизации без учета статуса витамина D.

При анализе динамики метаболических параметров, в проведенном исследовании было установлено, что на фоне терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю (эквивалентно приему 5 714 МЕ в сутки) без изменения сахароснижающей терапии имело место статистически значимое снижение уровня HbA1c. Аналогичные данные продемонстрировали и другие авторы [64, 126, 169]. Является ли снижение концентрации HbA1c у больных СД 2 типа самостоятельным эффектом терапии колекальциферолом или же представляет собой результат снижения ИМТ остается вопросом спорным. Понимая механизмы, лежащие в основе нормализации гликемического контроля, включающие в себя уменьшение массы тела, снижение степени выраженности инсулинорезистентности, нами был проведен анализ динамики ИМТ на фоне терапии различными дозами колекальциферола и сопоставлен с динамикой концентрации 25(OH)D в крови. В проведенном исследовании была подтверждена

отрицательная корреляционная связь между увеличением уровня 25(OH)D и снижением ИМТ у больных СД 2 типа, однако, достоверные связи были обнаружены только в группе больных, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю. Необходимо отметить, что снижение массы тела наблюдалось как у больных с избыточной массой тела, так и при ожирении в отличие от данных ранее приведенных исследованиях VITAL и D2d, где снижение ИМТ на фоне терапии витамином D наблюдалось только при исходно незначительных отклонениях показателя ИМТ от нормы и отсутствовало у лиц с выраженным ожирением [77, 78]. Возможно, такие особенности объясняются использованием как различных доз колекальциферола, так и различной продолжительностью наблюдений с ускользанием эффекта при терапии более двух лет по сравнению с более краткосрочными исследованиями.

Вклад витамина D в степень выраженности инсулинорезистентности и чувствительности тканей к инсулину известны давно [71, 157, 170]. В связи с неоднородностью сахароснижающей терапии, включая наличие у больных инсулинотерапии, в задачи нашего исследования не входила оценка уровня инсулина и расчет значения индекса HOMA-IR как исходно, так и на фоне терапии, в связи с чем мы не можем подтвердить или опровергнуть известные данные. Однако, на основании полученных результатов, можем предположить, что, учитывая позитивные эффекты витамина D на продукцию инсулина в поджелудочной железе, а также повышение чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину на фоне снижения массы тела, в данной работе мы могли бы получить уменьшение степени инсулинорезистентности у включенных в исследование больных СД 2 типа.

Если механизмы влияния витамина D на метаболизм глюкозы становятся все более очевидными [81], то его плеiotропные эффекты в отношении иммунного воспаления и параметров, характеризующих состояние микроциркуляторного русла, нарушение которых играет важную роль в развитии ДППН, является новым направлением и представляет как научный, так и практический интерес [80].

В последние годы значительный интерес представляет изучение иммунологических показателей при наличии хронических осложнений и иммуномодулирующих эффектов витамина D [171]. Так, при оценке воспалительных маркеров и сравнении их уровня с клиническими проявлениями ДППН было отмечено, что более высокий уровень ФНО α и более низкий уровень ИЛ-10 характерны для больных СД 2 типа и ДППН, а также выявлена их связь с повышением уровня HbA $1c$, по сравнению с лицами с предиабетом и здоровым контролем [172]. Известно, что концентрация провоспалительных маркеров может увеличиваться с возрастом, независимо от наличия СД 2 типа [173]. Однородность сформированных нами групп не позволила выявить данную закономерность в настоящем исследовании, но продемонстрировала отличия между больными СД 2 типа и лицами с нормальным уровнем гликемии.

Наличие положительной связи между уровнем ФНО α и HbA $1c$ со степенью выраженности неврологического дефицита (использовались шкалы NDS и NSS), а также отрицательной связи между уровнем ИЛ-10 и уровнем HbA $1c$, степенью выраженности неврологического дефицита (использованы шкалы NDS и NSS) продемонстрировано в некоторых исследованиях [9, 117, 172]. Дополнительно к этому, получив корреляционные связи между уровнем ФНО α и скоростью нервной проводимости у больных СД 2 типа и ДППН, индийские ученые предложили использовать повышенный уровень ФНО α в сыворотке крови в качестве диагностического маркера наличия или прогрессирования ДППН [174]. Нами была выявлена положительная корреляционная связь между исходными уровнями ФНО α , ИЛ-1 β и выраженностью неврологического дефицита, согласно шкале NTSS-9, а также установлено, что уровень провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 нарастал с увеличением длительности СД 2 типа.

Одной из задач исследования являлось оценить динамику цитокинов у больных СД 2 типа в ответ на изменение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. В ранее проведенных исследованиях была продемонстрирована ассоциация между терапией витамином D и снижением уровня ИЛ-6 и отсутствием изменений концентрации СРБ у больных метаболическим

синдромом [28]. Результаты исследования REGARDS, напротив, выявили ассоциацию между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и повышением уровня ИЛ-6 и СРБ, и не показали наличие взаимосвязи с концентрацией ИЛ-10 [122]. Крупный мета-анализ, включивший данные рандомизированных клинических исследований, с целью оценки влияния терапии витамином D на воспалительные маркеры у больных СД 2 типа, показал, что более низкие уровни СРБ (стандартизованная средняя разница (SMD) -0,23, 95% ДИ, от -0,37 до -0,09, $P = 0,002$) и ФНО α (SMD -0,49, 95% ДИ, -0,84 до -0,15, $P = 0,005$), а также отсутствие изменений в концентрации ИЛ-6 характерны для лиц, получавших терапию витамином D, в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо [175]. Вместе с тем, группа авторов во главе с Colotta F. отметила, что прием активных форм витамина D снижал выработку иммунными клетками ФНО α , ИЛ-6 и стимулировал выработку ИЛ-10 [29]. Авторы отметили, что противоречивость имеющихся в литературе данных, полученных при изучении иммунологических параметров на фоне терапии витамином D, нередко связана с отсутствием сведений о концентрации активной формы 1,25-дигидроксиколекальциферола (кальцитриол, 1,25(OH) $_2$ D $_3$) [29].

Анализ динамики ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 в настоящем исследовании выявил ряд закономерностей. Так, при исходных значениях данных показателей, соответствующих референсному диапазону, к концу наблюдения была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и концентрацией ИЛ-6, с одной стороны, а также положительная связь с концентрацией ИЛ-10, с другой стороны. Следует отметить, что данные связи были характерны только для больных, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю, где концентрация 25(OH)D у всех больных достигла нормы, и отсутствовали у больных, получавших колекальциферол в меньшей дозе. Использование ROC-анализа позволило нам рассчитать пороговое значение 25(OH)D в сыворотке крови, ассоциированное со снижением концентрации ИЛ-6, которое составило 44,95 нг/мл, и повышением концентрации ИЛ-10, которое составило 43,26 нг/мл. Полученные данные подтвердили, что для реализации

плейотропных эффектов уровень 25(OH)D в сыворотке крови должен быть выше 30 нг/мл и его целевое значение у больных СД 2 типа может соответствовать 40-50 нг/мл, что аналогично результатам предыдущих исследований [33, 157].

Необходимо добавить, что в настоящем исследовании, помимо концентрации интерлейкинов, был проведен анализ и уровня СРБ в сыворотке крови. Нами было отмечено, что исходная концентрация СРБ у больных СД 2 типа и ДППН не превышала значение 5 мг/мл, что доказывало отсутствие острого воспалительного процесса у лиц, включенных в исследование, а также нами не было выявлено изменений данного показателя на фоне приема колекальциферола в различных дозах в течение 24 недель.

Таким образом, результаты выполненного исследования продемонстрировали положительные изменения иммунологических маркеров на фоне нормализации уровня 25(OH)D в сыворотке крови у больных СД 2 типа и ДППН, что, вероятно, обусловлено как системным эффектом витамина D, так и локальным увеличением синтеза активной формы D гормона – кальцитриола – в клетках иммунной системы [29, 175].

Снижение уровня HbA1c, уменьшение массы тела, а также улучшение цитокинового профиля на фоне терапии колекальциферолом и достижение нормальных показателей 25(OH)D крови положительно сказалось на параметрах микроциркуляции. Как и для других изучаемых показателей, наиболее значимые изменения произошли при достижении целевого уровня 25(OH)D в сыворотке крови. А именно, только при достижении значения 25(OH)D равного или превышающего 51 нг/мл отмечалось достоверное увеличение коэффициента вариации (Kv) по данным ЛДФ.

Дополнительно к вышесказанному, положительная динамика гликемического контроля, уменьшение процессов воспаления и улучшение микроциркуляции, по нашему мнению, должно было отразиться на степени выраженности неврологического дефицита у больных, имеющих клинические проявления ДППН. Хорошо известно, что длительность СД оказывает негативное влияние на степень выраженности микрососудистых осложнений [50, 176]. Наши

данные подтвердили наличие связи между длительностью СД 2 типа и выраженностью неврологического дефицита, оцененного с использованием шкал NDS, ВАШ и NTSS-9, и не выявили существенного вклада исходного дефицита витамина D в проявления ДППН. Возможно, отсутствие закономерностей связано с высокой частотой недостатка и дефицита витамина D у обследованной популяции. В то же время, увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови без коррекции сахароснижающей и сопутствующей терапии положительно сказалось на проявлениях ДППН и было ассоциировано со снижением степени выраженности неврологического дефицита через 24 недели приема колекальциферола (Таблица 17, стр. 69).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведённого исследования у больных СД 2 типа и ДППН в условиях отсутствия изменений сахароснижающей, сопутствующей терапии позволили показать положительное влияние терапии колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю на метаболические показатели (масса тела, уровень гликемии), маркеры воспаления и параметры микроциркуляции. Полученные изменения на фоне ликвидации дефицита витамина D у больных СД 2 типа и ДППН были ассоциированы с уменьшением степени выраженности неврологического дефицита, что позволяет говорить о необходимости ранней диагностики и коррекции дефицита витамина D у больных СД 2 типа и ДППН. В связи с этим, низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови может рассматриваться как дополнительный фактор, участвующий в патогенезе хронических микрососудистых осложнений, в частности – диабетической периферической полинейропатии. На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

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 приему 5 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической полинейропатией сопровождается нормализацией уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в 100% случаев, в то время как прием в дозе 5 000 МЕ/нед. (эквивалентно приему 714 МЕ в сутки) в течение 24 недель сопровождается повышением концентрации 25(ОН)D до нормальных значений менее чем у 20% больных.
3. Концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , 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 приему 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

ДППН – диабетическая периферическая полинейропатия

КА – коэффициент атерогенности

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

М – значение перфузии

МЕ – международные единицы

М_{исх} – среднее значение показателей микроциркуляции до окклюзии

М_{макс} – максимальное значение микроциркуляции в окклюзионной пробе

М_{мин} – максимальное значение микроциркуляции в постуральной пробе

М_{оккл} – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии

МЦ – микроциркуляция

ОС – окислительный стресс

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПСП – пероральные сахароснижающие препараты

РКК – резерв капиллярного кровотока

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ССК – степень снижения кровотока

ТГ – триглицериды

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

25(OH)D – 25-гидроксиколекальциферол

CaSR – Calcium-sensing receptor, кальций чувствительный рецептор

GLUT-4 – Glucose transporter type 4, ГЛЮТ-4, глюкозный транспортёр тип 4

HbA1c – Hlycated hemoglobin A1c, гликированный гемоглобин

HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности

Kv – Variation coefficient, коэффициент вариации

M – Mean, среднее значение

Me – Mediana, медиана (срединное значение)

NAD – Nicotinamide adenine dinucleotide, никотинамидадениндинуклеотид

NDS – Neuropathy Disability Score, шкала нейропатического дисфункционального счета

NSS – Neuropathy Symptom Score, шкала невропатического 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

SIRT1 – NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1, НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1

VDBP – Vitamin D-binding protein, витамин D-связывающий белок

VDR – Vitamin D receptor, рецептор витамина D

σ – средняя модуляция кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 9th Edition. 2019. International Diabetes Federation, Brussels. Доступно по: <https://diabetesatlas.org/en/>. Ссылка активна на 01/03/2020.
2. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г / И.И Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №. S2-2. – С. 4-61.
3. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 104-112.
4. Insights for Care: The Healthcare Utilisation and Cost Impact of Managing Type 2 Diabetes-Associated Microvascular Complications / D. Chapman, R. Foxcroft, L. Dale-Harris [et al.] // Diabetes Therapy. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 575-585.
5. Ziegler, D. Diabetische Polyneuropathie / D. Ziegler // Der Diabetologe. – 2020. – P. 1-12.
6. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. / S. Tesfaye, L.K. Stevens, J.M. Stephenson [et al.] // Diabetologia. – 1996.– Vol. 11. – P. 1377-1384.
7. Cristian, B.A. Diabetic neuropathy prevalence and its associated risk factors in two representative groups of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients from Bihor county / B.A. Cristian, P.A. Remus // Maedica. – 2018. – Vol. 13, №. 3. – P. 229.
8. Частота выявления диабетической полиневропатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом в Санкт-Петербурге / О.Е. Хуторная, В.Б. Бреговский, А.Г. Демина [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 20, №. 2.– С. 59-62.
9. Albers, J.W. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes / J.W. Albers, R. Pop-Busui // Current neurology and neuroscience reports. – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 473-475.

10. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study) / D. Ziegler, R. Landgraf, R. Lobmann [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2018. – Vol. 139. – P. 147-154.
11. Amputation-free survival in 17,353 people at high risk for foot ulceration in diabetes: a national observational study / T. Vadiveloo, W. Jeffcoate, P.T. Donnan [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – P. 2590–2597.
12. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes / D. Ziegler, N. Papanas, A.I. Vinik [et al.] // *Handbook of clinical neurology*. – Elsevier, 2014. – Vol. 126. – P. 3-22.
13. The diabetic foot as a proxy for cardiovascular events and mortality review / I. Dietrich, G.A. Braga, F.G. de Melo [et al.] // *Curr Atheroscler Rep*. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 44.
14. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine / H. Yang, G. Sloan, Y. Ye [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 929.
15. Targeting oxidative stress in diabetic complications: new insights / H. Wu, L. Cai, J.B. de Haan [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-2.
16. Sztanek, F. Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában| The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy / F. Sztanek, Á. Molnárné Molnár, Z. Balogh // *Orvosi hetilap*. – 2016. – Vol. 157, № 49. – P. 1939-1946.
17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New England journal of medicine*. – 1993. – Vol. 329, № 14. – P. 977-986.
18. Thakur, P. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus / P. Thakur, A. Kumar, A. Kumar // *Journal of drug targeting*. – 2018. – Vol. 26, №. 9. – P. 766-776.

19. Hyperglycemia promotes Schwann cell de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and Igf1 protein down-regulation / W. Hao, S. Tashiro, T. Hasegawa [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – Vol. 290, № 28. – P. 17106-17115.
20. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy / A. B. Oyenihi, A.O. Ayeleso, E. Mukweho [et al.] // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. P. 1-15.
21. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis / T. Yuan, T. Yang, H. Chen [et al.] // *Redox biology*. – 2019. – Vol. 20. – P. 247-260.
22. Chawla, A. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? / A. Chawla, R. Chawla, S. Jaggi // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2016. – Vol. 20, №. 4. – P. 546-551.
23. Jamwal, S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders / S. Jamwal, S. Sharma // *Inflammation Research*. – 2018. – Vol. 67, № 5. – P. 391-405.
24. Aravindhana, A. Metainflammation in diabetic coronary artery disease: emerging role of innate and adaptive immune responses / V. Aravindhana, H. Madhumitha // *Journal of diabetes research*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-10.
25. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use / L. Aloe, M.L. Rocco, P. Bianchi [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 239.
26. The association between serum cytokines and damage to large and small nerve fibers in diabetic peripheral neuropathy / F. Magrinelli, C. Briani, M. Romano [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-7.
27. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus / C.H. Jung, K.J. Kim, B.Y. Kim [et al.] // *Nutrition Research*. – 2016. – Vol. 36, №. 2. – P. 117-124.
28. The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized

- double-blind placebo-controlled clinical trial / S. Salekzamani, A.S. Babil, H. Mehralizadeh [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 51-59.
29. Colotta, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D / F. Colotta, B. Jansson, F. Bonelli // *Journal of Autoimmunity*. Elsevier BV. – 2017. – Vol. 85. – P. 78–97.
30. Palacios, C. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? / C. Palacios, L. Gonzalez // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2014. – Vol. 144. – P. 138-145.
31. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low-and middle-income countries / D.E. Roth, S.A. Abrams, J. Aloia [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1430, №1. – P. 44-79.
32. The global epidemiology of vitamin D status / M.H. Edwards, Z.A. Cole1, N.C. Harvey [et al.] // *J Aging Res Clin Prac.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 148-58.
33. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т. 62, №4. – С. 60-84.
34. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // *Педиатрия*. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 62-67.
35. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study / T. Karonova, A. Andreeva, I. Nikitina [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2016. – Vol. 164. – P. 230-234.
36. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
37. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M.F. Holick, W.B. Grant [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.

38. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with physical performance and bone health in overweight and obese older adults / M. Dang, C. Shore-Lorenti, L.B. McMillan [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 509-521.
39. Association of serum vitamin D3 with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / T. Anwar, M.M. Rahman, F.H. Mollah [et al.] // *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 99-101.
40. Mirhosseini, N. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis / N. Mirhosseini, J. Rainsbury, S.M. Kimball // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2018. – Vol. 5. – P. 87.
41. Annual Ambient UVB at Wavelengths that Induce Vitamin D Synthesis is Associated with Reduced Esophageal and Gastric Cancer Risk: A Nested Case–Control Study / F. O'Sullivan, J. van Geffen, M. van Weele [et al.] // *Photochemistry and photobiology*. – 2018. – Vol. 94, № 4. – P. 797-806.
42. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma / A. Karthikayan, S. Sureshkumar, D. Kadambari [et al.] // *Archives of endocrinology and metabolism*. – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 452-459.
43. Tommie, J.T. Serum vitamin D status and breast cancer risk by receptor status: A systematic review / J.L. Tommie, S.M. Pinney, L.A. Nommsen-Rivers // *Nutrition and cancer*. – 2018. – Vol. 70, № 5. – P. 804-820.
44. Vitamin D deficiency associated with differentiated thyroid carcinoma: a case-control study / Z. Heidari, M. Nikbakht, M.A. Mashhadi [et al.] // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 3419–3422.
45. Brożyna, A.A. Relevance of Vitamin D in Melanoma Development, Progression and Therapy / A.A. Brożyna, R.M. Hoffman, A.T. Slominski // *Anticancer Research*. – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 473-489.

46. Bellan, M. Role of vitamin D in rheumatoid arthritis / M. Bellan, P.P. Sainaghi, M. Pirisi // *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*. – Springer, Cham. – 2017. – P. 155-168.
47. Vitamin D for the management of multiple sclerosis / V.A. Jagannath, Z. Fedorowicz, G.V. Asokan [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2018. – №. 9. – P. 1-59.
48. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: an update on evidence and therapeutic implications / G. Murdaca, A. Tonacci, S. Negrini [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2019. – P. 102350.
49. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and type 2 diabetes in Korean adults / H. Nam, H.Y. Kim, J.S. Choi [et al.] // *Chonnam medical journal*. – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 73-77.
50. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes / M. Herrmann, D.R. Sullivan, A.S. Veillard [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 521-528.
51. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) / M. Kosiborod, M.B. Gomes, A. Nicolucci [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 150.
52. Diabetic peripheral neuropathy: the potential role of vitamin D deficiency / M.I. Oraby, M.A. Srie, S. Abdelshafy [et al.] // *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 10.
53. Alkhatatbeh, M. Neuropathic pain is not associated with serum vitamin D but is associated with female gender in patients with type 2 diabetes mellitus / M. Alkhatatbeh, K.K. Abdul-Razzak // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. e000690.
54. Lack of Definite Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Neuropathy. Investigation in Greek and in Bangladeshi Patients / T. Zambelis, G. Papadakis, P. Kokotis [et al.] // *In vivo*. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 259-261.

55. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy / P. Shillo, D. Selvarajah, M. Greig [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 44-51.
56. Influence of vitamin D deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients / P. López-Muñoz, B. Beltrán, E. Sáez-González [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 1059.
57. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies / E.K. Calton, K.N. Keane, P. Newsholme [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0141770.
58. Deegan, A.J. Microvascular imaging of the skin. / A.J. Deegan, R.K. Wang // *Physics in Medicine and Biology*. – 2019. – Vol. 64, № 7. – P. 07TR01.
59. Федорович, А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А.А. Федорович // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26.
60. Лапитан, Д.Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Д.Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин // *Альманах клинической медицины*. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 249-259.
61. Tuckey, R.C. The serum vitamin D metabolome: what we know and what is still to discover / R.C. Tuckey, C.Y.S. Cheng, A.T. Slominski // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2019. – Vol. 186. – P. 4-21.
62. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.] // *Physiological reviews*. – 2016. – Vol. 96, № 1. – P. 365-408.
63. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data / L. Rejnmark, L.S. Bislev, K.D. Cashman [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. e0180512.
64. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian

- Diabetes, Obesity and Lifestyle study) / C. Gagnon, Z.X. Lu, D.J. Magliano [et al.] // *Diabetes care.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 1133-1138.
65. Role of vitamin D in insulin resistance / C.C. Sung, M.T. Liao, K.C. Lu [et al.] // *BioMed Research International.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-11.
66. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies / Y. Song, L. Wang, A.G. Pittas [et al.] // *Diabetes care.* – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 1422-1428.
67. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age / E.N. Grineva, T. Karonova, E. Micheeva [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2013. – Vol. 5, № 7. – P. 575-581.
68. The complex interplay between vitamin D deficiency and diabetes / G. Tomasello, E. Sinagra, D. Raimondo [et al.] // *Progress in nutrition.* – 2015. – T. 17. – №. 1. – C. 3-14.
69. Factors affecting the decline in incidence of diabetes in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) / Research Group R.F. Hamman, E. Horton, E. Barrett-Connor [et al.] // *Diabetes.* – 2015. – Vol. 64, № 3. – P. 989-998.
70. Vitamin D and diabetic complications: true or false prophet? / U. Alam, V. ruldavah, S. Javed [et al.] // *Diabetes Therapy.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 11-26.
71. Vitamin D and Diabetes Mellitus / E. Maddaloni, I. Cavallari, N. Napoli [et al.] // *Vitamin D in Clinical Medicine.* – 2018. – Vol. 50. – P. 161-176.
72. An update on vitamin D and B deficiency in the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy: a narrative review / U. Alam, A.J. Nelson, D.J. Cuthbertson [et al.] // *Future Neurology. Future Medicine Ltd* / – 2018. – Vol. 13, №3. – P. 135–142.
73. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study / E. Liu, J.B. Meigs, A.G. Pittas [et al.] // *The American journal of clinical nutrition.* – 2010. – Vol. 91, № 6. – P. 1627-1633.
74. The association between vitamin D and health-related quality of life in Korean adults / J.S. Kim, Y.E. Choi, J.K. Baek [et al.] // *Korean journal of family medicine.* – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 221-227.

75. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women / A.G. Pittas, Q. Sun, J.E. Manson [et al.] // *Diabetes care.* – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 2021-2023.
76. George, P.S. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis / P.S. George, E.R. Pearson, M.D. Witham // *Diabetic Medicine.* – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. e142-e150.
77. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes / A.G. Pittas, B. Dawson-Hughes, P. Sheehan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381, № 6. – P. 520-530.
78. The VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer / J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380, № 1. – P. 23-32.
79. Gil, A. Vitamin D: classic and novel actions / A. Gil, J. Plaza-Diaz, M.D. Mesa // *Annals of Nutrition and Metabolism.* – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 87-95.
80. Lee, Y.S. An integrated view of immunometabolism / Y.S. Lee, J. Wollam, J.M. Olefsky // *Cell.* – 2018. – Vol. 172, № 1-2. – C. 22-40.
81. Marino, R. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D / R. Marino, M. Misra // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1460-1487.
82. Expression of calbindin-D28k in a pancreatic Islet β -Cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis / A. Rabinovitch, W.L. Suarez-Pinzon, K. Sooy [et al.] // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142, № 8. – P. 3649-3655.
83. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial / B. de Courten, A. Mousa, N. Naderpoor [et al.] // *Trials.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 335-347.
84. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial / B. de Courten, M.P. de Courten, G. Soldatos [et al.] // *The American journal of clinical nutrition.* – 2016. – Vol. 103, № 6. – P. 1426-1433.

85. Vitamin D deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects / S. Bachali, K. Dasu, K. Ramalingam [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 74-78.
86. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells / B. Marstro, J. Campión, N. Dávila [et al.] // *Endocrine journal*. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 383-391.
87. GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca²⁺-induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport / N. Begum, W. Leitner, J.E. Reusch [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – Vol. 268, № 5. – P. 3352-3356.
88. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents / L.S. Greene-Finestone, D. Garriguet, S. Brooks, [et al.] // *Paediatrics and child health*. – 2017. – Vol. 22, № 8. – P. 438-444.
89. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P.R Costa, A.M. Assis [et al.] // *Obesity reviews*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 341-349.
90. 1 α , 25-dihydroxy Vitamin D₃ containing fractions of *Catharanthus roseus* leaf aqueous extract inhibit preadipocyte differentiation and induce lipolysis in 3T3-L1 cells / A. K. Borah [et al.] // *BMC complementary and alternative medicine*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 338-355.
91. Chang, E. Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes / E. Chang, Y. Kim // *Nutrition*. – 2016. – Vol. 32, – № 6. – P. 702-708.
92. Calcitriol reduces hepatic triglyceride accumulation and glucose output through Ca²⁺/CaMKK β /AMPK activation under insulin-resistant conditions in type 2 diabetes mellitus / S. Cheng, W.Y. So, D. Zhang [et al.] // *Current molecular medicine*. – 2016. – Vol. 16, № 8. – P. 747-758.
93. Sergeev, I.N. Vitamin D – Cellular Ca²⁺ link to obesity and diabetes / I.N. Sergeev // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2016. – Vol. 164. – P. 326-330.

94. Allosteric regulation of the calcium-sensing receptor in obese individuals / Y. He, B. Perry, M. Bi [et al.] // *International journal of molecular medicine*. – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 511-518.
95. Vitamin D modulates adipose tissue biology: possible consequences for obesity? / J.F. Landrier, E. Karkeni, J. Marcotorchino [et al.] // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 38-46.
96. A systematic review of the interrelation between diet- and surgery-induced weight loss and vitamin D status / C. Himbert, J. Ose, M. Delphan [et al.] // *Nutrition Research*. – 2017. – Vol. 38. – P. 13–26.
97. Effects of Vitamin D Status and Supplements on Anthropometric and Biochemical Indices in a Clinical Setting: A Retrospective Study / M. Abboud, X. Liu, F. Fayet-Moore [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 12. – P. 3032-3046.
98. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial / A. Mousa, N. Naderpoor, M.P. de Courten [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2017. – Vol. 105, № 6. – P. 1372-1381.
99. Hossein-nezhad, A. Vitamin D for health: a global perspective / A. Hossein-nezhad, M.F. Holick // *Mayo clinic proceedings*. – Elsevier, 2013. – Vol. 88, № 7. – P. 720-755.
100. Dysfunctional immunometabolic effects of vitamin D deficiency, increased cardiometabolic risk. Potential epidemiological alert in America? / M. Rosas-Peralta, M. F. Holick, G. Borrayo-Sánchez [et al.] // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 162-173.
101. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis / X. Li, Y. Liu, Y. Zheng [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 375-390.
102. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / T.S. Moreira-Lucas, A.M. Duncan, R. Rabasa-Lhoret [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 133-141.

103. Гурьева, И.В. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта эндокринолога и невролога / И.В. Гурьева, О.С. Левин // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 12-19.
104. Гурьева, И.В. Современные подходы к определению, диагностике и классификации диабетической полинейропатии. Патогенетические аспекты лечения / И.В. Гурьева, Ю.С. Онучина // *Consilium medicum*. – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 103-109.
105. Белова, А.Н. Диабетическая периферическая нейропатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / А.Н. Белова, М.Н. Кудыкин, Г.Е. Шейко // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. – 2016. – Т. 24, №4. – С. 130-151.
106. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy / G.J. Bönhof, C. Herder, A. Strom [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 153–192.
107. Tesfaye, S. Neuropathy in diabetes / S. Tesfaye // *Medicine*. – 2019. – Vol. 47, № 2. – P. 92-99.
108. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13-41.
109. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments/ S. Tesfaye, A.J. Boulton, P.J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 2285–2293.
110. Juster-Switlyk, K. Updates in diabetic peripheral neuropathy / K. Juster-Switlyk, A. G. Smith // *F1000Research*. – 2016. – Vol. 5. – P. 738-745.
111. Saxena, A.K. Diabetic peripheral neuropathy: Current concepts and future perspectives / A.K. Saxena, S. Nath, R. Kapoor // *J Endocrinol Diabetes*. – 2015. – Vol. 2, № 5. – P. 1-18.
112. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]; под редакцией

- И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №1S1. – С. 1-144.
113. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, A.J. Boulton, E.L. Feldman [et al.] // Diabetes care. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 136-154.
114. Park, J.E. Vitamin D and metabolic diseases: Growing roles of vitamin D / J.E. Park, P.B.T. Pichiah, Y.S. Cha // Journal of obesity and metabolic syndrome. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 223-232.
115. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes / C.E.A. Chagas, M.C. Borges, L.A. Martini [et al.] // Nutrients. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 52-67.
116. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies / I.I. Witzel, H.F. Jelinek, K. Khalaf [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2015. – Vol. 6. – P. 1-18.
117. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies / R. Pop-Busui, L. Ang, C. Holmes [et al.] // Current diabetes reports. – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 29.
118. Garbossa, S.G. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism / S.G. Garbossa, F. Folli // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 243-258.
119. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects / A. Alamdari, R. Mozafari, A. Tafakhori [et al.] // Neurological Sciences. – 2015. – Т. 36, № 7. – P. 1121-1126.
120. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey / A. Celikbilek, A.Y. Gocmen, N. Tanik [et al.] // Acta Neurologica Belgica. – 2015. – Vol. 115, № 1. – P. 47-52.
121. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes / R. He, Y. Hu, H. Zeng [et al.] // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2017. – Vol. 33, №2 – P. e2820.
122. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-dwelling adults / J.L. Jackson,

S.E. Judd, B. Panwar [et al.] // Journal of clinical & translational endocrinology. – 2016. – Vol. 5. – P. 21-25.

123. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy / B. Bilir, F. Tulubas, B.E. Bilir [et al.] // Journal of physical therapy science. – 2016. – Vol. 28, № 7. – P. 2159-2163.

124. The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D3 ratio in a general population / T. Richart, L. Thijs, T. Nawrot [et al.] // American Journal of hypertension. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 102-109.

125. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии / А.П. Степанова, Т.Л. Каронова, А.А. Быстрова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, №4. – С. 301-306.

126. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1 in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency / F.A. Randhawa, S. Mustafa, D.M. Khan [et al.] // Pakistan journal of medical sciences. – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 881-885.

127. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy / A. Basit, K.A. Basit, A. Fawwad [et al.] // BMJ Open Diabetes Research and Care. – 2016. – Vol. 4, №1. – P. e000148.

128. 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.

129. Gries, A. Severity and Staging of Diabetic Polyneuropathy / A. Gries, N.E. Cameron, editors // Textbook of Diabetic Neuropathy. Georg Thieme Verlag. – 2003.

130. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap) /

- G.A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska [et al.] // *Arthritis care and research*. – 2011. – Vol. 63, № S11. – P. S240-S252.
131. Grant, I.A. Neuropathy tests and normative results. / I.A. Grant, P. O'Brien, P.J. Dyck // *Diabetic neuropathy*. – 1999. – P. 123-141.
132. Вёрткин, А.Л. Консенсус по ведению больных с диабетической нейропатией в общей врачебной практике, утвержденный Советом экспертов 8 апреля 2017 года / А.Л. Вёрткин, А.Б. Данилов, А.М. Мкртумян // *Амбулаторный прием*. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 32-36.
133. 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.
134. Оказание медицинской помощи взрослому населению по снижению избыточной массы тела / О.В. Кривонос, Н.В. Погосова, Ю.М. Юферева [и др.] // *АИРМ*. – 2012. – С. 121.
135. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
136. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, №33. – P. 3021–3104.
137. Фокина, А.С. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления / А.С. Фокина, И.А. Строков, Т.А. Демура // *РМЖ*. – 2017. – Т. 25, №. 9. – С. 572-578.
138. Жукова, Л.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение: Методические рекомендации / Л.А. Жукова, Т.Ю. Лебедев, А.А. Гуламов // М. – 2003. – С. 44.

139. Multichannel laser doppler evaluation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus / M. Jasik, W. Karnafel, A. Liebert [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier BV. – 2000. – Vol. 50. – P. 128.
140. Козлов, В.И. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела / В.И. Козлов, М.В. Морозов, О.А. Гурова // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58-61.
141. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров – М.: Либроком, 2013. – С. 496.
142. Бархатов, И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И.В. Бархатов // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63-69.
143. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова [и др.] // *Методическое пособие для врачей*. М. – 2012. – 32 с.
144. Сизова, Т.М. Статистика: Учебное пособие / Т.М. Сизова // СПб.: СПб ГУИТМО. – 2005. – 80 с.
145. ГОСТ Р. 5479-2002. Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения // М.: Изд-во стандартов. – 2002.
146. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 5. – С. 7-77.
147. Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза 2019 года по диагностике и лечению нарушений липидного обмена: коррекция липидного профиля для снижения сердечно-сосудистого риска (краткая версия) / *Терапия*. – 2019. – Т. 8. – С. 14–51.
148. 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.

149. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes / A.J. Terkelsen, P. Karlsson, G. Lauria [et al.] // The lancet neurology. – 2017. – Vol. 16, №. 11. – P. 934-944.

150. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research / G. Devigili, S. Rinaldo, R Lombardi [et al.] // Brain. – 2019. – Vol. 142, № 12. – P. 3728-3736.

151. Sharma, S. Assessment of diabetic neuropathy using a point-of-care nerve conduction device shows significant associations with the LDIFLARE method and clinical neuropathy scoring / S. Sharma, P.R.J. Vas, G. Rayman // Journal of diabetes science and technology. – 2014. – Vol. 9, №. 1. – P. 123-131.

152. Диабетическая дистальная полинейропатия обзор современных рекомендаций / В.Б Бреговский, В.Н. Храмин, И.Ю. Демидова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – №. 1. – С. 60-68.

153. Шишкова, В.Н. Применение антидепрессантов в составе комбинированной терапии болевой формы диабетической полинейропатии / В.Н Шишкова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2013. – Т. 21, №. 19. – С. 981-986.

154. Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Relation to Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes / L. Zhang, Y. Gu, Y. Yang [et al.] // Diabetes. – 2019. – Vol. 68, Supplement 1. – P. 565-P.

155. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus / D. Shehab, K. Al-Jarallah, N. Abdella [et al.] // Medical Principles and Practice. – 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 250-256.

156. Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? / A. Sari, Z. Akdoğan Altun, C. Arifoglu Karaman [et al.] // Journal of Pain Research. – 2020. – Vol. 13. – P. 171-179.

157. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам

подготовленных клинических рекомендаций) / О.М. Лесняк, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 4. – С. 403-408.

158. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.] // М.: ПедиатрЪ. – 2018. – 96 с.

159. Muñoz-Garach, A. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue /A. Muñoz-Garach, B. García-Fontana, M. Muñoz-Torres // Nutrients. MDPI AG. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 642.

160. Vitamin D and type 2 diabetes / P. Lips, M. Eekhoff, N. van Schoor [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2017. – Vol. 173. – P. 280-285.

161. Тихомирова, И.А. Возможности метода лазерной доплеровской флуометрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции / И.А. Тихомирова, Н.В. Бабошина, С.С. Терехин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 80-86.

162. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. / T.J. Aspray, C. Bowring, W. Fraser [et al.] // Age and Ageing. – 2014. Vol. 43, № 5. – P. 592-595.

163. Hackett, K. Updated National Osteoporosis Society guideline on vitamin D / K. Hackett // Primary Health Care. – 2019. – Vol. 29, №1. – P. 10-10.

164. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance / A. Deleskog, A. Hilding, K. Brismar [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, №. 6. – С. 1668-1678.

165. Gröber, U. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! / U. Gröber, M. F. Holick // Nutrients. – 2019. – Т. 11, №. 11. – С. 2651.

166. Robinson, J. G., Manson, J. E., Larson et al. Lack of association between 25 (OH) D levels and incident type 2 diabetes in older women //Diabetes Care. – 2011. – Т. 34, №. 3. – С. 628-634.

167. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-year cohort study / S.K. Park, C.F. Garland, E.D. Gorham [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – T. 13. – №. 4. – C. e0193070.
168. No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes / S.T. Sollid, M.Y. Hutchinson, O.M. Fuskevåg [et al.] // *Diabetes care*. – 2014. – T. 37, №. 8. – C. 2123-2131.
169. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and β -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: a pilot randomized, placebo-controlled trial / C. Gagnon, R.M. Daly, A. Carpentier [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e109607.
170. No effect of high-dose vitamin D treatment on β -cell function, insulin sensitivity, or glucose homeostasis in subjects with abnormal glucose tolerance: a randomized clinical trial / H. Wagner, M. Alvarsson, B. Mannheimer [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 345-352.
171. Mazidi, M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults. / M. Mazidi, P.P. Toth, M. Banach // *Angiology*. – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 438–442.
172. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes / J. Zeng, Y. Xu, Y. Shi [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2018. – Vol. 166. – P. 136-140.
173. Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers / J.C. Milan-Mattos, F.F. Anibal, N.M. Perseguini [et al.] // *Braz J Med Biol Res*. – 2019. – Vol. 52, №9. – P. e8392.
174. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus / G. Hussain, S.A. Rizvi, S. Singhal [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 238-242.
175. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials / A. Mousa, N. Naderpoor, H. Teede [et al.] // Nutrition reviews. – 2018. – Vol. 76, № 5. – P. 380-394.

176. Usluogullari C. A. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus / C.A. Usluogullari, F. Balkan, S. Caner [et al.] // BMC endocrine disorders. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 33-40.

ПРИЛОЖЕНИЯ

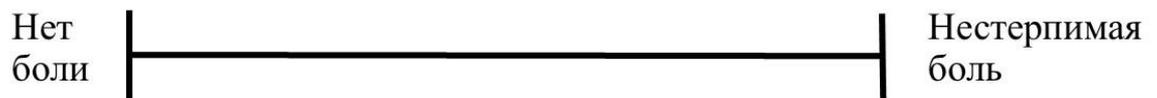
Приложение А

Шкала NDS – Neuropathy Disability Score, шкала нейропатического дисфункционального счета

	Правая сторона	Левая сторона	Сумма сторон
<i>Исследование рефлексов (0 – норма, 1 – снижен, 2 – отсутствует)</i>			
Коленный рефлекс			
Ахиллов рефлекс			
<i>Исследование чувствительности (0 – норма, 1 – нарушение до основания пальцев, 2 – нарушение до середины стопы, 3 – нарушение до лодыжек, 4 -- нарушение до колена)</i>			
Болевая			
Тактильная			
Температурная			
<i>Исследование вибрационной чувствительности</i>			
ПВЧ на 1-м пальце			
ПВЧ на лодыжке			
Индекс НДС (0–4 норма, 5-13–умеренная нейропатия, 14–28 выраженная нейропатия)			

Приложение Б**Шкала ВАШ – визуально-аналоговая шкала**

Визуально-аналоговая шкала



Приложение В

Шкала NSS – Neurological Symptoms Score, шкала нейропатического симптоматического счета

Признак	Баллы
Жжение, онемение, покалывание	1
Утомляемость, судороги, боль	2
<i>Локализация</i>	
Стопы	2
Икры	1
Другая	0
<i>Время появления симптомов</i>	
Только ночью	2
Ночью или днем	1
Днем	0
Сразу после пробуждения	1
<i>Уменьшение выраженности симптомов</i>	
При ходьбе	2
Стоя	1
Лежа	0
Примечание – 3-4 балла – незначительные симптомы ДН; 5-6 баллов – умеренно выраженные симптомы ДН; 7-9 баллов – тяжелая ДН.	

Приложение Г

Шкала NTSS-9 – Neuropathy Total Symptom Score-9, шкала общей оценки симптомов нейропатии

Симптом		Выраженность			Частота		
		<i>Вы бы оценили выраженность, как</i>			<i>Вы бы оценили частоту, как</i>		
За прошедшие 24 часа вы испытывали	отсутствует	слабо	умеренно	сильно	редко	часто	постоянно
Стреляющие боли	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Жжение	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Ноющие боли	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Аллодиния	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Статическая гипералгезия	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Покалывание	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Онемение	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Зябкость	0	1	2	3	0	0,33	0,66
Крампи	0	1	2	3	0	0,33	0,66