

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР РЕАБИЛИТАЦИИ И КУРОРТОЛОГИИ»

На правах рукописи

Кузьминов Глеб Геннадьевич

**МЕЗОДИЭНЦЕФАЛЬНАЯ МОДУЛЯЦИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ДИСТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**

3.1.33 - Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Марченкова Лариса Александровна

Москва 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Эпидемиология и патогенез диабетической полинейропатии	14
1.2. Клиническая картина дистальной диабетической полинейропатии.....	18
1.3. Медикаментозная терапия диабетической полинейропатии.....	20
1.4. Немедикаментозные методы лечения дистальной диабетической полинейропатии.....	24
1.4.1. Лечебная физкультура в программах лечения пациентов с диабетической полинейропатией.....	26
1.4.2. Акупунктура и мануальные техники.....	28
1.4.3. Физиобальнеотерапия.....	30
1.4.4. Методы аппаратной физиотерапии.....	31
1.4.5. Возможности мезодиэнцефальной модуляции в лечении диабетической полинейропатии и других заболеваний.....	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	38
2.1. Дизайн исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Этическая экспертиза.....	52
2.4. Статистический анализ	53
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1. Исследование системных эффектов мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией	54
3.2. Оценка нарушений двигательных и координационных возможностей у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией.....	59

3.3. Влияние мезодиэнцефальной модуляции на выраженность симптомов диабетической полинейропатии, состояние углеводного и липидного обмена у пациентов сахарным диабетом 2 типа	75
3.4. Влияние курса мезодиэнцефальной модуляции на двигательные и координационные функции пациентов с дистальной диабетической полинейропатией.....	87
3.5. Отдаленные результаты применения мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с диабетической полинейропатией	92
ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет - одно из наиболее распространенных и тяжелых социально-значимых заболеваний современного здравоохранения. В 2021 г. в мире сахарным страдали более 537 млн человек в возрасте от 20 до 70 лет, и предполагается, что к 2045 г. их число достигнет 783 млн (International Diabetes Federation, 2020). Ежегодно вследствие развития хронических осложнений сахарного диабета умирают около 6,7 млн человек в возрасте 40-70 лет (Куденцова Л.А. с соавт., 2022; Care D., Suppl S.S., 2020). Медико-социальное значение сахарного диабета для современного здравоохранения определяется высокой частотой и значимостью его осложнений, в том числе – диабетической полинейропатии (Дедов И.И. с соавт., 2020, 2021; Куденцова Л.А., 2022).

Наиболее распространенной клинической формой диабетических нейропатий является дистальная симметричная полинейропатия (Бирюкова Е.В. с соавт., 2020; Морозов А.М. с соавт. 2022), которая считается наиболее распространенной формой нейропатии в мире (Iqbal Z. et al., 2018). Распространенность дистальной диабетической полинейропатии варьирует от 6% до 51% в зависимости от изучаемой популяции, и в целом около 50% взрослых с сахарным диабетом 2 типа имеют как минимум начальную стадию периферической полинейропатии (Hicks C.W., Selven E., 2019).

Диабетическая дистальная полинейропатия может вызывать хроническую боль, снижение разных видов чувствительности, и приблизительно у 25% людей с сахарным диабетом в течение жизни разовьется язва стопы, которая может привести к инфекции и ампутации конечности (Singh N. et al., 2005).

Диабетическая полинейропатия и ассоциирующийся с ней болевой синдром имеет многогранный патогенез (Calcutt N.G., 2020), поэтому, лечение

диабетической полинейропатии требует комплексного подхода с использованием как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии (Аблякимова Э.А., 2021; Храмилин В.Н. с соавт., 2020; Ярошевич Н.А. с соавт., 2020; Galstyan G.R. et al., 2019). Наиболее сложным в плане получения клинического эффекта представляется лечение диабетической полинейропатии на стадии выраженных клинических проявлений, прежде всего болевой формы (Храмилин В.Н. с соавт., 2021; Rosenberger D.C. et al., 2020; Ziegler D. et al., 2021) и у пожилых пациентов (Храмилин В.Н., 2020; Чухловина М.Л. с соавт., 2019).

Медикаментозная терапия при диабетической полинейропатии представлена небольшим спектром препаратов и позволяет лишь незначительно уменьшить клинические проявления, прежде всего, выраженность болевого синдрома (Ardeleanu V. et al., 2020; Asrar M.M. et al., 2021; James C.F. et al., 2022). Поэтому крайне актуально введение комплексные программы лечения пациентов с диабетической дистальной полинейропатией современных эффективных немедикаментозных технологий (Liampas A. et al., 2020; Nesbit S.A. et al., 2019).

Особый интерес в этом аспекте представляет применение мезодиэнцефальной модуляции, которая за счет воздействия на структуры центральной нервной системы, вероятно, может оказывать системные клинические эффекты при различных заболеваниях (Боровая О.О. с соавт., 2021; Великанов Д.И. с соавт., 2020; Карев В. с соавт., 2019; Косякова Л.С. с соавт., 2019; Романенко К.В. с соавт., 2020; Юмашев А.В., 2019). Но лишь в единичных зарубежных исследованиях мезодиэнцефальная модуляция применялась для лечения дистальной диабетической полинейропатии (Lacigova S. et al., 2013; Zeng H. Et al., 2020). У пациентов с дистальной диабетической полинейропатией актуально изучение влияния процедур мезодиэнцефальной модуляции не только на выраженность симптомов нейропатии и болевого синдрома, но и на функцию баланса и передвижения, которая, вероятно, нарушена у этой категории пациентов (Федорова О.С. с соавт., 2013; Khan K.S. et al., 2022; Reeves D.N. et al., 2021).

Степень разработанности темы исследования

При дистальной диабетической полинейропатии исследовалась эффективность разных методов лечебной физкультуры, в том числе с визуальной обратной связью (Бабанов Н.Д. с соавт., 2021; Ahmad I. et al., 2020; Holmes C.J., Hastings M.K., 2021; Khan K.S. et al., 2022; Orlando G., et al., 2022; Seyedizadeh S.H. et al., 2019), а также широкий спектр физиотерапевтических методов (Белов Г.В. с соавт., 2020; Марченкова Л.А. с соавт., 2016) – магнитотерапия (Марченкова с соавт., 2017; Weintraub M.I. et al., 2015), лазеротерапия (Beckmann K.H. et al., 2014; Maltese G. et al., 2015), электрофорез никотиновой кислоты (Кульчицкая Д.Б. с соавт., 2020), пневмомассаж (Доронцева Е.А. с соавт., 2020), озонотерапия (Алыбаева С.А., 2020) и иглорефлексотерапия (Cho E., Kim W., 2021).

В лечении дистальной диабетической полинейропатии, прежде всего, ее болевой формы, показали свою эффективность методы электрической стимуляции (Аль-Замиль М.Х., Куликова Н.Г., 2021; Forst T. et al., 2004; Jin D. et al., 2010; Petersen E. et al., 2021; Pieber K. et al., 2010; Thakral G. et al., 2013). Также изучались механизмы действия и клинические эффекты транскраниального магнитного воздействия (Кулиш А.В., 2015, 2017).

Эффективность мезодиэнцефальной модуляции ранее исследовалась при широком спектре патологий: в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов с цереброваскулярной недостаточностью (Великанов Д.И. с соавт., 2020; Косякова Л.С. с соавт., 2019), для повышения адаптивных возможностей спортсменов (Шестопалов А.Е. с соавт., 2019), у пациентов кардиологического профиля (Телегина Е.О. с соавт., 2019), в том числе с гипертонической болезнью (Карев В., 2008, 2019), в стоматологии (Нефедова И.В., 2021; Юмашев А.В., 2019), в дерматовенерологии (Романенко К.В. с соавт., 2020; Боровая О.О. с соавт., 2021). Однако лишь в единичных зарубежных исследованиях мезодиэнцефальная модуляция применялась для лечения дистальной формы диабетической полинейропатии (Lacigova S. et al., 2013; Zeng H. Et al., 2020), где были получены противоречивые данные. Отсутствуют исследования, выполненные с соблюдением

принципов доказательной медицины, посвященные системному характеру транскраниального терапевтического воздействия при комплексной терапии неврологических осложнений сахарного диабета, а также влиянию процедур мезодиэнцефальной модуляции на функцию передвижения, баланса и качества жизни пациентов с дистальной диабетической полинейропатией. Изложенные данные определили актуальность, цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Научное обоснование и разработка комплексного метода лечения пациентов с дистальной диабетической полинейропатией с применением мезодиэнцефальной модуляции.

Задачи исследования

1. Изучить системные эффекты мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией.
2. Исследовать степень и характер нарушения двигательных и координационных возможностей пациентов с дистальной диабетической полинейропатией
3. Изучить влияние курсового применения мезодиэнцефальной модуляции на выраженность симптомов диабетической дистальной полинейропатии, состояние углеводного и липидного обмена у пациентов сахарным диабетом 2 типа и определить предикторы эффективности лечения.
4. Исследовать влияние курса процедур мезодиэнцефальной модуляции на двигательные и координационные функции пациентов с диабетической полинейропатией.
5. Оценить отдаленные результаты применения мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией в течение 12 месяцев после завершения лечения.

Научная новизна

В работе впервые были исследованы системные эффекты воздействия методом мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета 2 типа и показано, что однократная процедура мезодиэнцефальной модуляции вызывает снижение в крови концентрации кортизола на 8,1%, глюкозы - на 11,4%, свободного инсулина - на 16,3% и возрастание уровня серотонина на 10,9%.

Изучено влияние дистальной диабетической полинейропатии на развитие нарушений двигательных и координационных возможностей пациентов: выявлено повышение времени выполнения теста «Встань и иди», увеличение ширины шага, снижение скорости ходьбы и ухудшение функции статического равновесия. Было доказано, что степень нарушения функции баланса и передвижения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа обратно зависит от выраженности неврологических симптомов и интенсивности болевого синдрома.

Установлено, что курсовое лечение методом мезодиэнцефальной модуляции на фоне стандартной терапии сахарного диабета 2 типа способствует уменьшению симптомов дистальной диабетической полинейропатии, интенсивности болевого синдрома и уровня гликемии натощак. Определены основные критерии эффективности мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией.

Впервые исследовано влияние курса процедур мезодиэнцефальной модуляции на двигательные и координационные функции пациентов с диабетической полинейропатией и показано, что применение данного физического фактора способствует повышению скорости ходьбы и улучшению функции статического равновесия.

Впервые в течение 12 месяцев проспективного наблюдения проведен анализ отдаленных результатов комплексного применения стандартной терапии и мезодиэнцефальной модуляции и доказано, что эффект курса мезодиэнцефальной

модуляции в отношении симптомов нейропатии, болевого синдрома, углеводного обмена и социальных аспектов качества жизни сохраняется в течение 3х месяцев после завершения лечения.

Таким образом, была научно обоснована целесообразность включения курса мезодиэнцефальной модуляции в комплексную терапию пациентов с дистальной диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенных исследований разработан новый метод лечения диабетической дистальной полинейропатии нижних конечностей, включающий применение 13 процедур мезодиэнцефальной модуляции на фоне стандартной терапии сахарного диабета 2 типа и лечебной гимнастики в зале. Полученные в работе данные об эффективности и безопасности курсовой терапии методом мезодиэнцефальной модуляции, в том числе на отдаленных этапах наблюдения, позволяют обоснованно рекомендовать применение данного метода для комплексной терапии пациентов с дистальным типом диабетической полинейропатии на фоне сахарного диабета 2 типа, как на амбулаторном, так и санаторно-курортном этапах лечения.

Широкое внедрение метода мезодиэнцефальной модуляции в клиническую практику лечения пациентов с дистальной диабетической полинейропатией позволит снизить долю пациентов с болевым синдромом, двигательными и координационными нарушениями, что в целом будет ассоциироваться с более высоким уровнем качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Методология и методы исследования

В исследование включались пациенты установленным ранее диагнозом сахарного диабета 2 типа, с уровнем гликозилированного гемоглобина менее 8,5% и с диагностированной выраженной или тяжелой дистальной диабетической

полинейропатией. Во рамках второго этапа исследования была сформирована группа из практически здоровых добровольцев, не имеющих нарушений углеводного обмена.

Методы исследования включали оценку выраженности симптомов диабетической полинейропатии и болевого синдрома с помощью специальных опросников, функциональные тесты на оценку возможностей передвижения и баланса, инструментальные методы исследования биомеханики и скорости ходьбы и функции статического равновесия. Проводилась оценка показателей качества жизни по шкале SF-36 и исследование лабораторных и гормональных показателей углеводного, липидного обменов, уровня стресса и боли.

Положения, выносимые на защиту

1. Однократная процедура мезодиэнцефальной модуляции длительностью 30 минут у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета 2 типа вызывает снижение интенсивности болевого синдрома на 37,7%, выраженности неврологических нарушений - на 20,4%, уменьшение в крови концентрации кортизола на 8,1%, глюкозы - на 11,4%, свободного инсулина - на 16,3% и возрастание уровня серотонина - на 10,9%.

2. Применение у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией комплексного метода лечения, включающего курсовое применение мезодиэнцефальной модуляции, способствует уменьшению выраженности симптомов дистальной диабетической полинейропатии на 28,6% и интенсивности болевого синдрома на 50%, снижению гликемии натощак, повышению скорости ходьбы и улучшению функции статического равновесия.

3. Комплексное лечение дистальной диабетической полинейропатии с включением процедур мезодиэнцефальной модуляции превосходит по эффективности стандартный метод лечения и позволяет на отдаленных этапах наблюдения (через 3 месяца) снизить на 33,3% выраженность неврологических симптомов, на 40,0% - интенсивность болевого синдрома и сохранить более

высокий уровень социальной активности, чем у пациентов, получавших стандартную терапию.

Степень достоверности и апробация работы

Обоснованность полученных в исследовании данных обеспечивается проведенным системным анализом имеющихся российских и зарубежных источников по исследуемой проблеме, современным подходом к планированию всех этапов исследования, адекватным объемом исследуемой выборки (в исследование включено 120 пациентов с дистальной диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета и 60 практически здоровых добровольцев), использованием современных методов исследования – методов оценки симптомов нейропатии, согласно клиническим рекомендациям по сахарному диабету 2 типа, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации (2021), оценки биомеханики ходьбы и стабилотрии на приборах с биологической обратной связью, точных лабораторных методов, специальных функциональных тестов и валидизированных опросников по оценке болевого синдрома, симптомов полинейропатии и качества жизни. Обоснованность сделанных выводов подтверждается использованием современных методов статистического анализа.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 2 сентября 2022 года на заседании Научно-методического совета по проблемам медицинской реабилитации, восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Материалы диссертации были заслушаны на III Международном научно-практическом конгрессе «Современные технологии и оборудование для медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения и спортивной медицины» (г. Екатеринбург, 2019), на XVII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение. Критерии эффективности

реабилитационного процесса» (г. Москва, 2019) и на Всероссийском форуме «Здравница – 2019» (Республика Крым, г. Алушта).

Личное участие автора в получении научных результатов

Все этапы работы выполнены при личном участии автора. Соискатель лично провел поиск и анализ литературных источников по теме диссертации в российских и зарубежных научных базах данных, вместе с научным руководителем разработал идею исследования и определил его цель и задачи. Автор лично осуществлял набор и обследование всех пациентов и здоровых добровольцев, включенных в исследование, лично проводил все процедуры мезодиэнцефальной модуляции в рамках диссертационного исследования. Автор лично сформировал статистическую базу данных, провел статистический анализ и изложил полученные результаты, выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, в тексте диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Работа посвящена разработке и научному обоснованию нового метода лечения путем включения в комплекс терапевтических мероприятий у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией процедур мезодиэнцефальной модуляции на основе изучения системных эффектов и клинической эффективности курсового лечения методом мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета 2 типа, что соответствует п. 2 Паспорта научной специальности 3.1.33 - Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты научной работы внедрены в клиническую деятельность филиала ФГБУ «НМИЦ РК» Санаторно-курортного комплекса «Вулан» (г. Геленджик, с. Архипо-Осиповка, Приморский бульвар, д.32), клиники ООО «Мединтерком» (г. Москва, Милютинский переулок, д. 15) и Медицинского центра «Доктор.Prof» (г. Москва, проектируемый проезд №1062, д. 6, стр. 2).

Публикации

Всего опубликовано 10 работ, в том числе, по теме диссертации - 7 работ, из них - 3 статьи в журналах, входящих в перечень рекомендованном ВАК РФ по 3.1.33 - Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133х страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 185 источников (107 отечественных и 78 зарубежных). Работа иллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками.

ГЛАВА I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и патогенез диабетической полинейропатии

Сахарный диабет (СД) - одно из наиболее распространенных и тяжелых социально-значимых заболеваний современного здравоохранения. По данным Международной федерации диабета, в 2021 году СД страдали более 537 млн человек в возрасте от 20 до 70 лет, и предполагается, что к 2045 г. их число достигнет 783 млн [144]. Более 540 млн человек имеют предиабет, и даже ранние стадии СД ассоциируются с развитием тяжелых осложнений и повышением ранней инвалидизации трудоспособного населения. Ежегодно вследствие развития хронических осложнений СД умирают около 6,7 млн человек в возрасте 40-70 лет [51, 124]. Ведущие эксперты подчеркивают, что значение СД для современного здравоохранения обусловлено высокой частотой и значимостью его осложнений, в том числе – диабетической полинейропатии (ДПН) [26, 27, 51].

Самой часто встречающейся клинической формой диабетических нейропатий является дистальная ДПН нижних конечностей [13, 69], которая в целом является наиболее распространенной формой нейропатий во всем мире [146]. ДПН поражает около трети людей с СД и является причиной значительной заболеваемости, повышенного риска преждевременной смерти, снижения качества жизни и увеличения расходов на здравоохранение, в первую очередь, в результате невропатической боли и язв стопы. Болевая форма ДПН встречается у 13-26% пациентов с СД, но при этом до 50% пациентов могут иметь бессимптомное течение ДПН [185]. Исследования, проведенные в США и Европе, показали распространенность периферической ДПН от 6% до 51%, в зависимости от изучаемой популяции, в частности 51% взрослых с СД 2 типа имели в анамнезе

периферическую ДПН как минимум на ранних стадиях [140]. Бремя дистальной ДПН выше в пожилом возрасте и среди взрослых с длительно существующим СД [140]. Согласно экспертным оценкам, примерно 50% взрослых с СД будут страдать от периферической ДПН в течение жизни [122].

Распространенность периферической ДПН выше среди лиц с СД 2 типа, чем с СД 1 типа. В исследовании «Действия по контролю сердечно-сосудистых рисков при диабете» (ACCORD) периферическая ДПН присутствовала у 42% взрослых с СД 2 типа в начале исследования [145]. В исследовании Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) 51% взрослых с СД 2 типа имели в анамнезе периферическую ДПН [166].

Развитие ДПН значительно ухудшает качество жизни пациентов с СД и в тяжелых случаях может приводить к гангренозным состояниям и преждевременной смерти [10, 96, 97]. Это обстоятельство, а также эпидемический характер распространения ДПН, предопределяет все возрастающий интерес к лечению этой патологии у врачей разных специальностей [46]. В литературе подчеркивается большое медико-социальное значение дистальной ДПН [82, 83].

ДПН и ассоциирующийся с ней болевой синдром имеет многогранный патогенез [123].

Общепризнано, что основным фактором развития ДПН является хроническая гипергликемия при СД [4], которая вызывает изменения внутриклеточного метаболизма и активацию полиолово-сорбитолового звена утилизации глюкозы [20, 141]. Кроме того, хроническая гипергликемия активирует неферментативное гликирование и нарушает состав миелиновых оболочек, а это, в свою очередь, приводит к повреждению эндотелия и нарушению функциональной активности нервной системы [101, 178, 172]. Анализ конкретных механизмов повреждающего действия неферментативного гликирования показал, что она провоцирует деструкцию белков цитоскелета нейронов, клеточных мембран и миелина, что вызывает демиелинизацию, эндоневральную гипоксию, аксональную атрофию, и, как итог, дегенерацию нейронов [121].

Исследования на животных моделях СД также выявили несколько вероятных механизмов глюкозотоксичности для нервной системы при СД, включая посттрансляционную модификацию белков глюкозой и усиление метаболизма глюкозы альдозоредуктазой, гликолиз и другие катаболические изменения. Тем не менее, становится все более очевидным, что не только факторы, ассоциирующиеся с гипергликемией, могут способствовать возникновению и прогрессированию ДПН и нейропатической боли при СД. Например, периферический нерв содержит рецепторы инсулина, которые передают нейротрофические сигналы инсулина, независимо от системной регуляции глюкозы. Кроме того, в развитии ДПН у пациентов с СД 2 играет роль и наличие дислипидемии [123].

Есть много оснований полагать, что определенная роль в патогенезе дистальной ДПН принадлежит окислительному стрессу [132, 168]. Ряд авторов заключают, что хроническая гипергликемия связана с изменением активности системы перекисного окисления липидов и провоцирует развитие оксидативного стресса, который также характеризуется повреждением белковых и липидных структур нейронов, нарушению их энергетического обмена и снижению проводимости нервных импульсов [44, 117]. Кроме того, в патогенезе дистальной ДПН доказана роль ангиопатии нижних конечностей и накопления в периферических тканях конечных продуктов гликирования [25, 121, 159]. Свой патологический вклад, вероятно, вносят нарушения липидного обмена и особенно повышение синтеза холестерина ЛПНП, которые накапливаются в интиме и стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток меди артерий. С другой стороны, нарушения нейрогенной регуляции кровеносных микрососудов приводят к шунтированию артериальной крови в венозные коллекторы и развитию «тканевого обкрадывания» [48, 174].

Baum P. et al. (2021) и Pang L. et al. (2020) подчеркивают роль неспецифического воспаления в развитии ДПН. Результаты экспериментов с использованием животных моделей СД 1 и 2 типа и метаболического синдрома позволяет предположить, что внутриневральное воспаление низкой степени интенсивности может быть значимым аспектом развития разных типов ДПН.

Авторы подчеркивают, что инсулинорезистентность и дислипидемия и хроническая гипергликемия у пациентов с СД 2 типа приводят к развитию хронического системного воспаления, оксидативного стресса, эндоплазматической и митохондриальной дисфункции, что выражается в повышении продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , CCL2, CXCL1, вызывающих воспаление в нервном волокне [116, 162]. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ДПН подчеркивается и в других работах [134].

Jankovic M. et al. (2021) обсуждают роль генетических факторов в развитии ДПН. В частности, роль альдоредуктазы в этиопатогенезе осложнений у отдельных лиц с СД может быть связана с тем, что экспрессия ее гена индуцируется метилглиоксалем - конечным продуктом гликирования. Кроме того, альдоредуктаза кодируется геном ALR2, который связан со снижением скорости проведения по нерву. Полиморфизмы в генах ACE (ангиотензинпревращающий фермент), APOE (аполипопротеин E), MTHFR (метилентетрагидрофолат редуктаза), NOS3 или ENOS (синтаза оксида азота 3 или эндотелиальная синтаза оксида азота) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) также способствуют развитию ДПН [148].

Определение факторов риска ДПН и ее профилактика на ранних стадиях имеет решающее значение для предотвращения этого серьезного осложнений СД. Принято считать, что основными факторами риска периферической ДПН являются продолжительность СД, возраст, высокий уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), наличие диабетической ретинопатии, курение и избыточная масса тела. В 2019 г. Liu X. et al. провели мета-анализ с целью определения наиболее значимых факторов риска развития ДПН. Всего в мета-анализ было включено 16 исследований (в том числе 14 поперечных и 2 исследования случай-контроль) с общей выборкой 12116 пациентов. Результаты данного мета-анализа показали, что продолжительность заболевания СД (относительный риск 2,5, 95% ДИ 1,71~3,29), возраст (относительный риск 4,00, 95% ДИ 3,05~4,95) и уровень HbA1c (относительный риск 0,48, 95% ДИ 0,33~0,64) связаны со значительным повышением вероятности развития ДПН у пациентов с СД, но при этом индекс

массы тела (ИМТ), курение, уровень триглицеридов и общего холестерина не указывали на какие-либо риски увеличения ДПН [155].

Таким образом, патогенез дистальной ДПН имеет сложный многофакторный характер. Это, с одной стороны, свидетельствует о полимодальности проявлений дистальной ДПН, с другой – вносит сложности в разработку патогенетически обоснованных методов лечения неврологических осложнений СД.

1.2. Клиническая картина дистальной диабетической полинейропатии

Типичные нейропатические симптомы включают боль, парестезии и онемение, особенно в стопах и икрах [185]. У пациентов могут преобладать или присутствовать в равной степени нарушения вибрационной, болевой, температурной и тактильной чувствительности [20, 23, 79, 83, 126, 135, 146]. По мере прогрессирования СД появляется онемение, снижение различных видов чувствительности - болевой, тактильной, температурной, вибрационной. И практически всегда отмечаются признаки периферической вегетативной нейропатии и амиотрофии [11, 19]. Один из наиболее часто встречающихся симптомов дистальной ДПН – болевой синдром, который обычно становится главной точкой приложения разнообразных методов лечения этого заболевания [2, 18]. Чаще всего боль локализуется в области стоп, сопровождается судорогами икроножных мышц, при этом нижние конечности пациента становятся очень чувствительными к тактильным раздражителям [180].

Периферическая ДПН может вызывать ряд осложнений, включая хроническую боль, язвы стопы, инфекции стопы и ампутации. Сенсорно-моторные нарушения при дистальной ДПН способствуют формированию дегенеративно-дистрофических изменений и, как следствие, появлению синдрома диабетической стопы [29, 65, 111]. Кроме того, у этих пациентов может развиваться диабетическая дермопатия [20, 24]. Приблизительно у 25% людей с СД в течение жизни разовьется язва стопы [173], которая в тяжелых случаях может прогрессировать до инфекции и ампутации конечностей. 90% госпитализаций по поводу

диабетических язв стоп связаны с периферической невропатией и инфекцией, и на СД приходится 83% всех крупных ампутаций в Соединенных Штатах [140].

Клиническая картина и диагностические критерии ДПН хорошо известны [185], однако ДПН до сих пор недостаточно и несвоевременно диагностируется. Многие отечественные авторы полагают, что, к сожалению, к тому времени, когда ДПН будет диагностирована с помощью стандартных диагностических тестов, используемых в рутинной клинической практике, клинические проявления ДПН часто уже необратимы и часто сочетаются с сосудистыми нарушениями, и поэтому для предотвращения развития и прогрессирования ДПН крайне важное значение имеет ранняя ее диагностика [23, 41, 64, 73, 98]. Существует неудовлетворенная потребность в надежных суррогатных биомаркерах возникновения ранних невропатических изменений при ДПН [78], например, использование количественного теста судомоторного аксонного рефлекса или конфокальной микроскопии роговицы [125].

Многие авторы подчеркивают, что ДПН является независимым фактором нарушения походки и повышения риска падений, клинические последствия которых включают травмы, психологические расстройства и снижение физической активности [167]. Нарушения походки при ДПН проявляются в снижении скорости ходьбы, изменении длины и ширины шага и уменьшение объема движений в суставах нижних конечностей. Также наблюдается снижение вращательной силы суставов, развитие слабости и атрофии в мышцах стопы и голеностопного сустава, а также в проксимальных мышцах бедра, что проявляется нарушениями равновесия. Диабетические язвы стопы, снижение чувствительности нижних конечностей и использование разгрузочной обуви еще больше увеличивают риск падений [167].

В работе Федоровой О.С. с соавт. (2013) изучались особенности нарушения равновесия у 85 пациентов с СД 1 и 2 типа в возрасте 46-64 лет, в том числе имеющих ДПН. «Показатель равновесия с открытыми и закрытыми глазами на стабильной платформе был достоверно ниже в группе пациентов со снижением тактильной, вибрационной и суставно-мышечной чувствительности (то есть с

наличием симптомов сенсорной ДПН), чем в группе пациентов без снижения этих видов чувствительности ($p=0,02$). Ухудшение показателей равновесия у пациентов с нарушением чувствительности сочеталось с увеличением в этой группе количества пациентов с падениями в анамнезе и наличием инвалидности ($p=0,01$)» [91]. Авторы делают вывод, что «наиболее значимым независимым фактором риска нарушения равновесия у пациентов СД является наличие ДПН, особенно с поражением толстых волокон» [91].

Исходя из этих данных очевидно, что физические тренировки и немедикаментозная терапия, направленные на улучшение равновесия и двигательных функций, должны обязательно включаться в комплексные программы лечения пациентов с ДПН.

1.3. Медикаментозная терапия диабетической полинейропатии

Лечение ДПН требует комплексного подхода с использованием как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии [1, 67, 98, 106, 135, 185]. Наиболее сложным в плане получения клинического эффекта представляется лечение ДПН на стадии выраженных клинических проявлений, прежде всего болевой формы [96, 169, 112, 184] и у пожилых пациентов [97, 99].

Безусловно, лидирующие позиции в терапии ДПН занимают лекарственные методы, направленные на восстановление нарушенных функций, снижение выраженности болевого синдрома, поддержания уровня глюкозы на уровне целевых значений [2, 5, 28, 79, 107].

По мнению большинства авторов, лечение ДПН должно включать в себя три основных направления: 1) модификацию образа жизни, эффективное лечение СД, направленное на достижение целевых показателей гликемии, и многофакторное вмешательство в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний; 2) патогенетически ориентированную фармакологическую терапию; 3) симптоматическое лечение нейропатической боли, включающее медикаментозные препараты и немедикаментозное лечение. Учитывая индивидуальный профиль

риска, лечение боли должно быть нацелено не только на облегчение боли, но и на улучшение качества сна, функциональности и общего качества жизни [185].

Основой лечения и предотвращения прогрессирования ДПН является правильно подобранная сахароснижающая терапия для достижения целевых значений гликемии [92]. Кроме того, учитывая тот факт, что дистальная ДПН является прямым следствием СД и связанных с ним дисметаболических нарушений, одной из первых задач современной фармакотерапии является уменьшение активности неврологических симптомов, а также профилактика автономной нейропатии и других осложнений СД [36, 89].

Поскольку для дистальной ДПН характерна выраженная полимодальность, лекарственная терапия должна носить комплексный характер [39, 63]. Так, в качестве симптоматической терапии болевой формы ДПН рекомендуется использовать противосудорожные препараты, антидепрессанты, опиоидные анальгетики и препараты местного действия, например, накожное применение клонидина или 8% пластыря с капсаицином [112, 147]. Для патогенетического лечения ДПН могут эффективно применяться альфа-липоевая кислота [17, 46, 70, 84, 105, 163], а также актовегин и бенфотиамин [112, 185].

Доступные в настоящее время фармакологические агенты включают также аналоги гамма-аминомасляной кислоты, такие как прегабалин и габапентин, каждый из которых рассматривается различными международными агентствами как фармакологический агент первой линии при лечении болевой формы ДПН. Низкие дозы аналогов гамма-аминомасляной кислоты (прегабалин <300 мг и габапентин <1200 мг) с меньшей вероятностью будут полезны для лечения боли при ДПН. Ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина и трикарбоновая кислота также используются в качестве препаратов первой линии. Амитриптилин считается наиболее эффективным средством среди всех трициклических антидепрессантов. Что касается опиоидов, то более слабые считаются агентами второй линии, а более сильные — третьей линией при лечении ДПН. Капсаицин рекомендован в качестве препарата второй линии при лечении невропатической боли. Лидокаиновые пластыри для местного применения можно

использовать как монотерапию или как комбинированную терапию с прегабалином с хорошим результатом [112, 147].

Asrar M.M. et al. (2021) провели систематический обзор и мета-анализ 43х рандомизированных клинических испытаний, включивших в общей сложности 7877 пациентов с ДПН с целью оценки эффективности и безопасности медикаментозных вмешательств, используемых при лечении боли при ДПН. Результаты мета-анализа показали, что нортриптилин имеет преимущества по сравнению с другими препаратами в снижении боли на 30-50% по сравнению с исходным уровнем, а применение габапентина способствует уменьшению боли на 50% по сравнению с плацебо [115].

Применение обезболивающих препаратов позволяет получить временный (краткосрочный) желаемый эффект, однако наличие выраженных побочных явлений не позволяет оценивать это направление как перспективное. Впрочем, иногда достаточно успешно для регресса периферических нейропатических болевых синдромов применяются трансдермальные методы введения лидокаина [38].

Специалисты заключают, что на начальном этапе заболевания, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер, лекарственная терапия может быть весьма эффективной [37]. Также есть данные, что уменьшить выраженность проявлений ДПН и выраженности болевого синдрома могут активные мероприятия по изменению стиля жизни пациентов [138].

В ряде работ исследуются новые возможности медикаментозной профилактики и лечения ДПН. Didangelos T. et al. (2021) изучали эффекты перорального приема витамина В₁₂ (метилкобаламина) в дозе 1000 мкг/день в течение одного года у пациентов с ДПН. В проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 90 пациентов СД 2 типа, принимавших метформин и имеющих ДПН, которые были рандомизированы в группу активного лечения (n=44), получавшую витамин В₁₂, и контрольную группу (n=46), где пациенты получали плацебо. Результаты исследования показали, что у пациентов с ДПН пероральный прием 1 мг метилкобаламина в течение 12 месяцев

повышает уровень V_{12} в плазме и улучшает все нейрофизиологические параметры, судомоторную функцию, болевой синдром и качество жизни, но не улучшает сосудистые вегетативные рефлексy и выраженность симптомов Мичиганскому опроснику [130].

James C.F. et al. (2022) представили данные, что лечение витамином D пациентов с ДПН ассоциируется у них с уменьшением боли, риска развития инвалидности, связанной с болью, и улучшением аспектов качества жизни, которые страдают у пациентов на фоне невропатии [147]. Данные о влиянии терапии витамином D на выраженность болевого синдрома у пациентов с СД 2 типа и диабетической периферической невропатией получены также в российской работе Степановой с соавт. (2020) [87].

Несколько новых перспективных вариантов фармакологического лечения, которые все еще находятся на экспериментальной стадии, включают антагонисты натриевых каналов, лиганды IRR, лиганды рецептора P2X3, комбинацию тразадон-габапентиноид и комбинацию декстрометорфан-хинидин [147].

Особые трудности представляет собой лечение тяжелых, осложненных форм ДПН, например, синдрома диабетической стопы. Гурьева И.В. с соавт. (2020) указывают, что основными методами профилактики и комплексной реабилитации при синдроме диабетической стопы у пациентов с СД являются: «выделение пациентов в группы повышенного риска и проведение профилактических мероприятий, подбор физиологической и изготовление ортопедической обуви для разгрузки стоп, применение хирургических методов разгрузки конечностей для профилактики первичных и рецидивирующих язв, обучение пациентов и физические упражнения» [21].

Не смотря на наличие достаточно широкого спектра фармакологической терапии для лечения ДПН, лечение этого осложнения СД до сих пор остается очень сложной задачей. С одной стороны, лечение основного заболевания и достижение целевых значений гликемии является общепризнанным условием успешной профилактики и лечения невропатических осложнений СД. Однако клинический опыт показывает, что эта концепция применима только для СД 1 типа и в меньшей

степени для СД 2 типа. С другой стороны, лечение ДПН не всегда способствует облегчению боли [169]. Наконец, симптоматическая терапия ДПН имеет определенные ограничения: есть мнение, что при ее длительном применении может развиваться нейротоксический эффект, в то время как длительный прием для обезболивания опиоидных препаратов может провоцировать риск развития лекарственной зависимости [118, 139].

По мнению Rosenberger D.C. et al. (2020), существует постоянная потребность в более качественных, современных и индивидуализированных подходах к лечению ДПН. По мнению специалистов, клинически область движется в сторону индивидуализированного лечения боли, что требует фармакотерапии ДПН, основанной на изучении генетических механизмов, а также более широкого применения немедикаментозных методов лечения [169].

1.4. Немедикаментозные методы лечения дистальной диабетической полинейропатии

Медикаментозная терапия при ДПН представлена небольшим спектром препаратов и позволяет лишь незначительно уменьшить клинические проявления, прежде всего, выраженность болевого синдрома [112, 115, 147]. Поэтому крайне актуально введение комплексные программы лечения и реабилитации пациентов с дистальной формой ДПН современных эффективных немедикаментозных технологий [154, 158].

Следует отметить, что доказательная база эффективности немедикаментозных методов лечения ДПН низкая, а результаты имеющихся исследований неоднородны и даже противоречивы.

В 2019 г. Nesbit S.A. et al. сделали систематический анализ имеющихся данных с целью оценить преимущества и вред немедикаментозных вмешательств при периферической ДПН. Был проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований в базе данных Medline, Embase и Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований в период с 1966 по 2016 г.,

по результатам которого в анализ были включено 23 работы. Авторы делают заключение, что в отношении боли частотно-модулированная электромагнитная стимуляция более эффективна, чем ее имитация в краткосрочной, но не в долгосрочной перспективе. Электрическая стимуляция (в том числе чрескожная), по мнению авторов, не эффективна при болях. Стимуляция спинного мозга была более эффективной, чем обычное обезболивание, но сопровождалась серьезными осложнениями, а в исследованиях не было фиктивной группы. Доказательств эффективности когнитивно-поведенческой терапии и акупунктуры недостаточно. Ни при одном из вмешательств не сообщалось о достаточных доказательствах качества жизни. Большинство исследований были краткосрочными с риском систематической ошибки [158].

В 2020 г. Liampas A. et al. провели аналогичный анализ. Исследователи заключают, что в настоящее время существуют наилучшие доступные доказательства по эффективности применения методов электростимуляции (уровень доказательности II) при болевой форме ДПН. В частности, стимуляция спинного мозга в качестве дополнения к обычному медикаментозному лечению может быть эффективно использована для лечения пациентов с рефрактерной болью. Адьювантная повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция коры мозга эффективна для снижения интенсивности боли в целом, а адьювантная терапия статическим магнитным полем - при боли, вызванной физической нагрузкой. Более слабые доказательства (уровень доказательности III) существуют для использования иглоукалывания в качестве монотерапии. В работе делается вывод, что в будущем должны быть проведены рандомизированные контролируемые исследования, чтобы пролить больше света на использование немедикаментозных подходов у пациентов с ПНП [154].

1.4.1. Лечебная физкультура в программах лечения пациентов с диабетической полинейропатией

Методы лечебной физкультуры, в том числе с визуальной обратной связью, широко применяются в программах лечения дистальной формы ДПН [9, 94, 110, 142, 152, 160, 170, 176].

Orlando G. et al. (2022) в своей работе утверждают, что мышечная дисфункция является ранним признаком ДПН. Дефицит мышечной силы, мощности, массы и повышенная утомляемость особенно выражены в мышцах нижних конечностей. Аэробные тренировки улучшают структуру и функции нервной системы и уменьшают признаки и симптомы невропатии. Тренировки с отягощениями вызывают заметное улучшение мышечной деятельности и могут облегчить невропатическую боль. Комбинация аэробных и силовых тренировок (то есть комбинированные тренировки) восстанавливает небольшие повреждения чувствительных нервов, уменьшает симптомы и улучшает мышечную функцию. Ученые заключают, что имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что физические упражнения очень полезны и должны быть включены в стандартную помощь пациентам с ДПН [160].

Группа индийских ученых Ahmad I. et al. (2020) в рамках рандомизированного контролируемого исследования изучала влияние сенсомоторной тренировки и тренировки ходьбы на проприоцептивные функции, а также состояние нервной проводимости и скелетной мускулатуры у 38 пациентов с ДПН. Было показано, что сенсомоторные тренировки и занятия на улучшение функции ходьбы в течение восьми недель (по 3 раза в неделю) в сочетании с обучением самоконтролю гликемии и уходу за ногами являются эффективным средством для улучшения проприоцептивной и нервной функции, способствуют улучшению функциональности мышц в области голеностопного и многораздельного суставов при постуральном контроле и ходьбе у пациентов с ДПН [110].

В работе Holmes C.J. и Hastings M.K. (2021) описаны эффекты физических упражнений на сенсомоторные, метаболические и физические функции пациентов с ДПН. Был сделан вывод, что физические упражнения, в том числе с отягощениями, эффективны и безопасны при ДПН и способствуют улучшению походки (расширению подвижности голеностопного сустава, увеличению скорости ходьбы и частоты шагов, уменьшению времени шага), а также баланса и мышечной силы. Занятия аэробикой при умеренной нагрузке и интенсивности (40–70% ЧСС) показали способность улучшать сенсомоторную функцию, кардиореспираторную выносливость и снижать утомляемость при физической нагрузке у пациентов ДПН. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы заполнить существующий недостаток доказательств в научной литературе по данному направлению и определить наиболее безопасный способ тренировок при ДПН [142].

В слепом исследовании группа авторов Khan K.S. et al. (2022) оценивали влияние прогрессивных тренировок с отягощениями на мышечную силу, плотность интраэпидермальных нервных волокон и моторную функцию у лиц с ДПН на фоне СД 2 типа. Было показано, что тренировки с отягощениями способствуют увеличению мышечной силы разгибателей и сгибателей колена и двигательной функции у пациентов с ДПН примерно в той же мере, что и у пациентов с СД 2 типа без ДПН, и у здоровых лиц контрольной группы, однако не в одной группе не отмечено улучшения плотности интраэпидермальных волокон [152].

В одностороннем слепом рандомизированном контролируемом испытании в параллельных группах, проведенном в Сингапуре, сравнивалась эффективность двукмесячных домашних силовых тренировок и тренировок на равновесие один раз в неделю со стандартной медикаментозной терапией. Участниками были 143 пациента с СД 2 типа и ДПН. На фоне физических упражнений отмечались значительные улучшения результатов теста «Встань и иди» ($p=0,032$), силы мышц голеностопного сустава ($p=0,031$), диапазона движений в колене ($p=0,001$) и

показателя равновесия ($p=0,005$). О нежелательных явлениях, связанных с участием в исследовании, не сообщалось [176]

Seyedizadeh S.H. et al. (2020) провели исследование по изучению влияния комбинированных тренировок (силовых и аэробных) на сывороточный кинезин-1 и физическую функцию у 24 пациенток с СД 2 типа и периферической ДПН. Результаты исследования показали, что у пациенток с ДПН уровень кинезина-1 в сыворотке и аэробная выносливость снизились после восьми недель комбинированных (силовых и аэробных) тренировок, но это снижение не было значительным. Сила мышц верхней части тела туловища немного повысилась, в то время как мышечная сила нижних конечностей существенно увеличилась. Очевидно, учитывая прогрессирующий характер ДПН, что даже столь небольшие изменения в результате комбинированной тренировки могут быть полезными. Тем не менее, авторы полагают, что требуются дополнительные исследования в этой области [170].

1.4.2. Акупунктура и мануальные техники

История применения иглорефлексотерапии при лечении многих заболеваний, в том числе и неврологических осложнений СД свидетельствует о ее высокой эффективности, и в практическом плане этот феномен подтвержден в исследованиях [129, 143].

Акупунктура в ее различных вариантах широко применяется у пациентов СД при ДПН нижних конечностей, поскольку иглоукалывание хорошо известно своей способностью уменьшать различные виды боли. В ряде исследований даже сообщалось о его влиянии на течение СД [161], однако механизмы, лежащий в основе ее эффективности при ДПН еще не совсем выяснены. Считается, что обезболивающий эффект иглорефлексотерапии связан с повышением секреции эндорфинов [137, 150]. Весьма интересными в этом плане явились исследования, проведенные Жерновым В.А. с соавт. (2017), которые установили, что при

однократном применении акупунктуры у пациентов с метаболическим синдромом увеличивается продукция лигандов опиатных рецепторов [34].

Данные по эффективности акупунктуры были суммированы в систематическом обзоре корейских авторов Cho E. и Kim W. (2021), включившем 10 клинических и 5 экспериментальных исследований, выполненных на животных. Уменьшение симптомов ДПН после процедур акупунктуры было продемонстрировано во всех этих исследованиях, при этом наиболее широко используемыми акупунктурными точками были ST36, BL13, BL20, SP6 и SP9. Кроме того, было показано, что эффект акупунктуры опосредуется через различные молекулы, присутствующие в периферических нервах и спинном мозге, такие как P65, GPR78 и TRPV1. В пяти исследованиях сообщалось о побочных эффектах, таких как появление отеков, онемения и тошноты, но ни в одном из них не сообщалось о серьезных осложнениях. Основываясь на этих результатах, авторы предлагают рассматривать иглоукалывание в качестве одного из методов немедикаментозного лечения ДПН [127].

В 2021 г. группа китайских ученых Yu B. Et al. провела ре-анализ уже существующих систематических обзоров по оценке клинической эффективности акупунктуры при лечении периферической ДПН. После поиска в базах данных базы данных Wanfang, CBM, PubMed, Web of Science и Cochrane, с учетом критериев включения и не включения, было отобрано 18 источников. На основе проведенного анализа авторы указывают, что иглоукалывание улучшает симптоматику ДПН и увеличивает скорость нервной проводимости. Хотя методологическое качество включенных исследований, как правило, было низким. Авторы заключают, что традиционные китайские медицинские практики, такие как иглоукалывание, должны получить большую доказательную базу, чтобы широко применяться в рамках немедикаментозного лечения пациентов с ДПН [182].

При ДПН показана эффективность пневмомассажа [30]. Применение мануальных техник в виде массажа у пациентов с дистальным типом ДПН также способствует устранению характерных для этого заболевания ощущений покалывания и онемения нижних конечностей [128]. Однако массаж нижних

конечностей рекомендуется только при ремиссии заболевания и только в том случае, если трофические нарушения в области нижних конечностей минимальны или отсутствуют вообще [29, 104].

1.4.3. Физиобальнеотерапия

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения бальнеотерапии у пациентов с дистальной ДПН. При этом есть все основания полагать, что как минеральные воды и лечебные грязи, так и климатические факторы, оказывают скорее неспецифическое воздействие на организм пациентов, активируя адаптационно-компенсаторные и саногенетические реакции, вне зависимости от типа патологического процесса.

При применении пелоидотерапии лечебным фактором является тепловой и химический, однако до настоящего времени нет убедительных фактов, что влияние солевого и органического компонентов лечебной грязи осуществляется путем их проникновения через кожный покров. Тем не менее, регистрируются факты улучшения репаративной регенерации нервных проводников при применении пелоидотерапии у пациентов с дистальным типом ДПН, что приводит к улучшению функциональных свойств пораженных нервов [35].

Применение минеральных вод в виде ванн благоприятно сказывается на процессах микроциркуляции, при этом снижается артериальное давление, оптимизируются обмен углеводов и липидов [22, 33]. Имеются данные об эффективности сочетанного применения у пациентов с ДПН электрофореза никотиновой кислоты и пузырьковых воздушных ванн [57]. Сичинава Н.В. (2000) в своей диссертационной работе исследовала эффективность комплексного применения интерференционных токов и общих скипидарных ванн из желтого раствора в лечении пациентов дистальной ДПН [85].

Патогенетическое действие озона при дистальной ДПН обосновывают исследования многих авторов [53, 192, 45]. В частности, эффективность озонотерапии при ДПН продемонстрирована в работе Алыбаевой С.А. (2020) [3].

1.4.4. Методы аппаратной физиотерапии

Аппаратная физиотерапия включает огромное число методик, основанных на различных физических принципах, и многие из них применяют в комплексной терапии дистальной ДПН [12, 67]. Основной целью этих методов является анальгетический и противовоспалительный эффект, улучшение микроциркуляции, оптимизация обмена веществ, воздействие на функциональные возможности нервно-мышечного волокна [75].

В частности, есть данные об эффективном использовании в клинической практике лечения ДПН магнитотерапии [179] и лазеротерапии [40, 119, 157], в том числе комбинированного применения этих физических факторов. Марченкова Л.А. с соавт. (2017) показали, что магнито-лазерная терапия весьма эффективно способствует оптимизации углеводного и липидного обмена у пациентов с дистальной ДПН [68].

Интересны факты анальгетического действия инфракрасным лазером, по-видимому, за счет улучшения микроциркуляции в зоне воздействия [40]. Кроме того, этот физический фактор в последние годы применяется у пациентов с синдромом диабетической стопы [119, 151, 156].

Достаточно эффективным методом воздействия на нервное волокно являются различные варианты применения магнитных полей, которые могут влиять на пролиферацию нейроглии, ускорение регенерации повреждённого нерва, улучшать микроциркуляцию в тканях, а также оказывать противовоспалительное и анальгезирующее действие [54, 177, 179].

Применение физических методов лечения дистальной симметричной ДПН эффективно и в рамках санаторно-курортного лечения, что подробно описано в работах Купцовой Е.Н. с соавт. (2020, 2021, 2022) [58-61]. При этом, не смотря на широту клинического применения, особое значение имеет получение доказательной базы о длительности клинического эффекта после применения физиотерапевтических методов у пациентов с ДПН.

Показали свою эффективность в лечении ДПН, прежде всего, ее болевой формы, методы электрической стимуляции. Этот метод широко используется в лечении дистальной ДПН, что описано как в отечественных [6, 7, 31, 32, 95], так и в зарубежных работах [133, 149, 164, 165, 175]. Так, при лечении болевого синдрома часто и успешно применяется чрескожная электрическая стимуляция нервов [133, 149], а также флюктуоризация, которая обеспечивает локальную анестезию на участке воздействия [90].

В систематическом обзоре Pieber K. et al. (2010) был проведен систематический анализ различных видов электротерапии для лечения болевой формы дистальной ДПН. По результатам структурированного поиска в электронной базе данных Medline для анализа были отобраны 15 исследований. Чрескожная электростимуляция нервов продемонстрировала стойкий клинический эффект, о чем сообщалось в трех крупных исследованиях и одном небольшом исследовании. Лечение импульсными и статическими электромагнитными полями изучалось в двух небольших и трех крупных исследованиях, и сообщалось об обезболивающем эффекте. В одном крупном исследовании, посвященном импульсным электромагнитным полям, не было зарегистрировано положительного влияния на боль. Были обнаружены лишь небольшие исследования, касающиеся других типов электротерапии, таких как импульсная электростимуляция, высокочастотная или высокотоновая наружная мышечная стимуляция. Авторы заключают, что необходимы дальнейшие рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, включающие более крупные выборки, более длительную продолжительность лечения и длительные последующие оценки методов электротерапии при дистальной ДПН [165].

По результатам еще одного систематического анализа, авторы Thakral G. Et al. (2013) также сделали заключение, что метод электростимуляции может быть эффективной альтернативой и дополнительной терапией к существующим вмешательствам при ДПН, поскольку способствует достоверному уменьшению болевого синдрома, нарушений чувствительности, хотя данные и получены в

небольших по длительности и численности выборки исследованиях. При этом есть данные и об эффектах электростимуляции нервов, сравнимых с плацебо [175].

Petersen E. et al (2021) провели проспективное многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование с целью определить, улучшает ли стимуляция спинного мозга частотой 10 кГц исходы у пациентов с болевой формой ДПН. В исследование были включены и рандомизированы 216 пациентов, средний возраст которых составил 60,8 лет, длительность заболевания СД - 10,9 лет, длительность диагноза - 5,6 лет. Для контрольной группы средний показатель боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составил 7,0 см (95% ДИ, 6,7–7,3) в начале исследования и 6,9 см (95% ДИ, 6,5–7,3) через 6 месяцев, для группы, где применялась электростимуляция в 10-кГц - 7,6 см (95% ДИ, 7,3-7,9) и 1,7 см (95% ДИ, 1,3-2,1), соответственно. Исследователи наблюдали улучшение неврологических симптомов у 3% в группе контроля и у 62% в основной группе. Авторы делают вывод, значительное облегчение боли и улучшение качества жизни, сохраняющееся в течение 6 месяцев, демонстрирует, что электростимуляция спинного мозга током 10 кГц может безопасно и эффективно лечить пациентов с болевой формой ДПН [164].

В двойном слепом рандомизированном исследовании 19 пациентов, страдающих ДПН от легкой до умеренной степени тяжести (общая оценка симптомов по шкале составляла от NTSS 4 до 16 баллов), получали либо лечение с помощью нового устройства для чрескожной электрической стимуляции нервов (основная группа) или лечение плацебо идентичным электрически неактивным устройством (группа плацебо). Результаты исследования показали, что активная чрескожная электростимуляция приводит к значительному улучшению оценки по шкале NTSS-6 через 6 недель (-42%) и через 12 недель (-32%) лечения, $p < 0,05$. Субанализ различных показателей шкалы NTSS выявил уменьшение онемения, пронизывающей боли и аллодинии. Кроме того, значительное улучшение оценки по ВАШ было обнаружено после 6 недель терапии, в то время как в группе плацебо изменений не наблюдалось [133].

Следует отметить, что высокочастотная стимуляция спинного мозга является фактически единственным методом аппаратной физиотерапии, рекомендованной для лечения ДПН Американской диабетической ассоциацией [136].

Не менее эффективен при лечении болевого синдрома лекарственный электрофорез, при котором имеет место воздействие как постоянным электрическим током, так и лекарственным веществом [62]. Доказанным противоболевым эффектом обладает локальная криотерапия. Предполагается, что холодовое воздействие инициирует кратковременный спазм мышц, который затем сменяется их релаксацией, что и приводит к устранению спастического компонента болевого синдрома [75].

Применение еще одной методики аппаратной физиотерапии – дарсонвализации на нижних конечностях, позволяет раздражать немиелинизированные нервные волокна, в результате чего возникает блокада их проводимости и развивается обезболивающий эффект [171].

Ультразвуковая терапия позволяет активировать репаративно-регенеративные процессы в нервной ткани за счет улучшения метаболизма углеводов и липидов, а также увеличения кровоснабжения пораженных нервов, при этом уменьшается отек периневральных тканей [74, 75]. Кроме того, ультразвук достаточно эффективно ускоряет заживления ран при синдроме диабетической стопы [131, 157, 181].

1.4.5. Возможности мезодиэнцефальной модуляции в лечении диабетической полинейропатии и других заболеваний

Особый интерес представляет исследование эффективности применения в комплексных программах лечения дистальной формы ДПН одного из новых физиотерапевтических методов - мезодиэнцефальной модуляции (МДМ), которая за счет воздействуя на структуры центральной нервной системы может активировать ее регуляторный потенциал и оказывать системные клинические эффекты при различных заболеваниях, в том числе при СД [8, 42, 80].

Метод МДМ широко применяется в разных клинических ситуациях и преимущественно в отечественных работах: в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов с цереброваскулярной недостаточностью [16, 49], для повышения адаптивных возможностей спортсменов [100], у пациентов кардиологического профиля [88], в том числе с гипертонической болезнью [43, 56], в стоматологии [71, 103], в дерматовенерологии [14, 81].

Однако лишь в единичных зарубежных исследованиях МДМ применялась для лечения дистальной формы ДПН и только зарубежными авторами [153, 183]. При этом, данные об эффективности МДМ при ДПН очень скудны и противоречивы.

В ряде исследований не получено данных об эффективности МДМ при ДПН. Так, в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Lacigova S. et al. (2013) [153] изучали эффективность МДМ в уменьшении симптомов болевой формы ДПН, а также в улучшении психического здоровья у 32х пациентов с СД 1 и 2 типа. Процедуры МДМ проводили с помощью электротерапевтического аппарата МДМ, в качестве плацебо использовали имитацию модуляции. Результаты исследования показали, что обезболивание было незначительно лучше после процедур МДМ по сравнению с плацебо-процедурами (-0,7 против -0,3; $p=0,06$). По результатам оценки симптомов нейропатии эффект в обеих группах не различался ни сразу после процедуры (-1,3 против -1,0; $p=0,27$), ни через 1 месяц (-1,5 против -0,34; $p=0,9$). По результатам заполнения опросника качества жизни SF-36, получены данные о достоверном преимуществе процедур МДМ по сравнению с плацебо по шкале «Физическое здоровье» (2,5 против -2,0; $p<0,01$), однако изменения психического здоровья были в группах одинаковыми (-1,5 против 0,0; $p=0,78$). Следовательно, в данном исследовании не было продемонстрировано какого-либо положительного влияния МДМ на симптомы болевой ДПН, по сравнению с плацебо, относительно регрессии болевого синдрома или изменения уровня психического состояния. Авторами подчеркивается необходимость использования плацебо-

контролируемых исследований при тестировании новых методов лечения ДПН, которые влияют на болевой синдром [153].

Эффекты частотно-модулированной электромагнитной нервной стимуляции оценивались в небольшом исследовании Bosi E. et al. (2005) [120], в котором выявлено значительное влияние данного метода на уменьшение болевых ощущений у пациентов с ДПН. Работа была проведена в форме двойного слепого перекрестного исследования и включила 31 пациента с болевым синдромом на фоне ДПН. Каждый пациент получил 2 серии воздействий из 10 процедур, каждая из которых продолжалась не более 3х недель. Лечебное физиотерапевтическое воздействие представляло собой последовательность электрических импульсов отрицательного потенциала с амплитудой от 0 до 255 В, частотой импульсов от 1 до 50 Гц и длительностью импульса от 10 до 40 мкс). Electrodes накладывали на нижние конечности. Лечение плацебо не включало передачу электрического тока. После завершения курса частотно-модулированной электромагнитной нервной стимуляции было отмечено снижение болевого синдрома по ВАШ, улучшение повышение тактильной и вибрационной чувствительности стоп и увеличение скорости проведения по двигательному нерву в течение не менее 4 мес. Лечение оказалось безопасным и смогло изменить некоторые параметры функция периферических нервов у пациентов с ДПН [120].

Влияние применения не инвазивной нейромодуляции на выраженность болевого синдрома и скорость нервной проводимости у пациентов с ДПН оценивали в мета-анализе Zeng H. et al. (2020) [183]. В мета анализ и систематический обзор были включены 20 исследований с общей выборкой из 1167 пациентов по семи методам не инвазивной нейромодуляции (в том числе по методу МДМ), из которых 18 работ представляли собой рандомизированные контролируемые исследования и 2 работы - квази-эксперимент. Результаты мета-анализа продемонстрировали значительное снижение показателей боли при применении методов не инвазивной нейромодуляции центрального действия (величина эффекта была равна -0,75, 95% доверительный интервал (ДИ) - от -1,35 до -0,14), но не с помощью электрических или электромагнитных методов

периферического действия (величина эффекта - 0,58, 95% ДИ - от -1,23 до 0,07). Другие результаты анализа подгрупп в данном мета-анализе выявили, что эффекты не инвазивной нейромодуляции выше при использовании интенсивных протоколов у пациентов с резистентными симптомами ДПН или имеющих непереносимость обезболивающих препаратов. Кроме того, применение не инвазивной нейромодуляции могло увеличивать скорость проведения возбуждения по двигательным нейронам, но не было влияния на скорость чувствительных нервов. Следовательно, результаты приведенного мета-анализа показали, что применение не инвазивной нейромодуляции разных типов (только одна работа по МДМ) может уменьшать проявления нейропатии у пациентов с ДПН и характеризуется хорошим профилем безопасности. Однако авторы подчеркивают, что нужны мощные современные исследования, чтобы подтвердить, что не инвазивная нейромодуляция является альтернативным эффективным и безопасным вариантом лечения ДПН [183].

Таким образом, пока отсутствуют научные исследования, выполненные с соблюдением всех принципов доказательной медицины, посвященные системному характеру транскраниального терапевтического воздействия при комплексной терапии неврологических осложнений СД, в том числе данные о предикторах эффективности и отдаленных эффектах применения МДМ у пациентов с ДПН. У пациентов с дистальной ДПН актуально изучение влияния процедур МДМ не только на выраженность симптомов нейропатии, но и на функцию баланса и передвижения, которая, вероятно, нарушена у этой категории пациентов [91, 152, 167]. Также нет данных о механизме действия, характере и выраженности системных эффектов МДМ у пациентов с неврологическими осложнениями СД.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Дизайн исследования

Работа проведена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, клиники ООО «Мединтерком» и Центра патологии органов кровообращения ООО «РДЛ Медикал Клуб».

В исследование было включено 180 участников: 120 пациентов с СД 2 типа и диагностированной ДПН, дистальной симметричной формой, а также 60 практически здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование пациентов с СД 2 типа:

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 30 до 70 лет,
- 2) установленный ранее диагноз СД 2 типа,
- 3) уровень HbA1c <8,5%,
- 4) диагностированная выраженная или тяжелая ДПН, дистальный тип, сенсомоторная форма (код диагноза по МКБ-10 E11.4),
- 5) тяжесть клинических проявлений ДПН ≥ 5 баллов по шкале неврологических симптомов NSS.

Критерии не включения в исследование:

- 1) отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании,
- 2) острые осложнения СД на момент исследования (кома, прекома),
- 3) наличие других тяжелых осложнений СД 2 типа с функциональной недостаточностью вовлеченных в патологический процесс органов и систем (диабетическая нефропатия II-III ст., диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, диабетическая ретинопатия пролиферативной и препролиферативной стадии, синдром диабетической стопы I-IV ст. по Вагнеру),

- 4) все заболевания, в том числе инфекционные, в острой стадии, хронические заболевания в стадии обострения,
- 5) все болезни крови в острой стадии и в стадии обострения,
- 6) кахексия любого происхождения,
- 7) доброкачественные новообразования, нуждающиеся в уточнении диагноза и в динамическом наблюдении,
- 8) злокачественные новообразования, нуждающиеся в радикальном лечении,
- 9) все заболевания и состояния, требующие стационарного лечения, в том числе и хирургического вмешательства,
- 10) все заболевания, при которых пациенты не способны к самостоятельному передвижению и самообслуживанию и нуждаются постоянно в специальном уходе (кроме лиц, подлежащих лечению и реабилитации в специализированных отделениях для спинальных пациентов),
- 11) часто повторяющиеся или обильные кровотечения.
- 12) психические заболевания с симптомами острого психического расстройства,
- 13) деменция, выраженные расстройства поведения и социальной адаптации,
- 14) все формы наркомании и хронический алкоголизм,
- 15) судорожные припадки и их эквиваленты, умственная отсталость, патологическое развитие личности с выраженными расстройствами поведения и социальной адаптации,
- 16) беременность,
- 17) лактация.

Исследование проводилось в 3 этапа:

1. Исследование системных эффектов МДМ у пациентов с клиническими проявлениями ДПН;
2. Оценка нарушений двигательных и координационных возможностей у пациентов с дистальным типом ДПН;
3. Исследование эффективности курсовой терапии МДМ у пациентов с ДПН нижних конечностей, в том числе на отдаленных этапах наблюдения, и определение предикторов эффективности лечения.

В рамках I этапа с целью изучения системных эффектов МДМ у пациентов с клиническими проявлениями ДПН проведено открытое плацебо-контролируемое исследование. В исследование включили 26 пациентов (12 мужчин и 14 женщин) с ДПН на фоне СД 2 типа, удовлетворяющих критериям включения и не включения в исследование, в возрасте от 46 до 64х лет (медиана 57,0 [52,0; 61,0] лет), с длительностью заболевания от 5 до 19 лет (медиана 13,0 [8,0; 16,5] лет) и выраженностью клинических проявлений ДПН по шкале симптомов нейропатии NSS от 5 до 8 баллов (медиана 7,0 [5,0; 7,0] баллов). Методом простой рандомизации 26 пациентов были разделены на две группы: исследуемую группу, в которой пациенты получали однократное физиотерапевтическое воздействие методом МДМ длительностью 30 минут (воздействие на область головного мозга импульсным током с несущей частотой 10000 Гц и модуляцией от 20 до 100 Гц, силой тока от 0,5 до 4 мА), и группу плацебо, в которой имитировалось работа лечебной аппаратуры (эффект плацебо).

Перед началом процедуры МДМ, а затем в динамике через 15, 30 и 60 минут после завершения физиотерапевтического воздействия, у пациентов осуществлялся забор венозной крови для определения уровня показателей углеводного обмена – уровней гликемии, свободного инсулина, липидного обмена – холестерина общего, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности (КА), и показателей уровня стресса и боли – кортизола и серотонина. Также перед началом процедуры МДМ и через 60 минут после ее окончания проводилась оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ и выраженности симптомов нейропатии по шкале неврологического дисфункционального счета (NDS), включающей определение коленного и ахиллова рефлексов, тактильной, болевой и температурной чувствительности, а также степени распространенности неврологических нарушений в нижних конечностях.

II этап исследования для оценки нарушений двигательных и координационных возможностей у пациентов с дистальным типом ДПН проведен

в форме одномоментного исследования поперечного среза. В исследование было включено 120 пациентов (54 мужчин и 66 женщин) с СД 2 типа и диагностированной дистальной ДПН на стадии клинических проявлений, удовлетворяющих критериям включения и не включения в исследование. Возраст пациентов колебался от 30 до 68 лет (медиана 57,0 [49,0; 61,0] лет), длительность заболевания СД 2 типа - от 5 до 21 года (медиана 15,0 [10,0; 18,0] лет). В качестве здорового контроля была сформирована группа из 60 практически здоровых добровольцев, не имеющих нарушений углеводного обмена. Группа здоровых добровольцев подбиралась к пациентам с ДПН в соотношении 1:2 по полу и возрасту (± 1 год) (рис. 2.1.1).

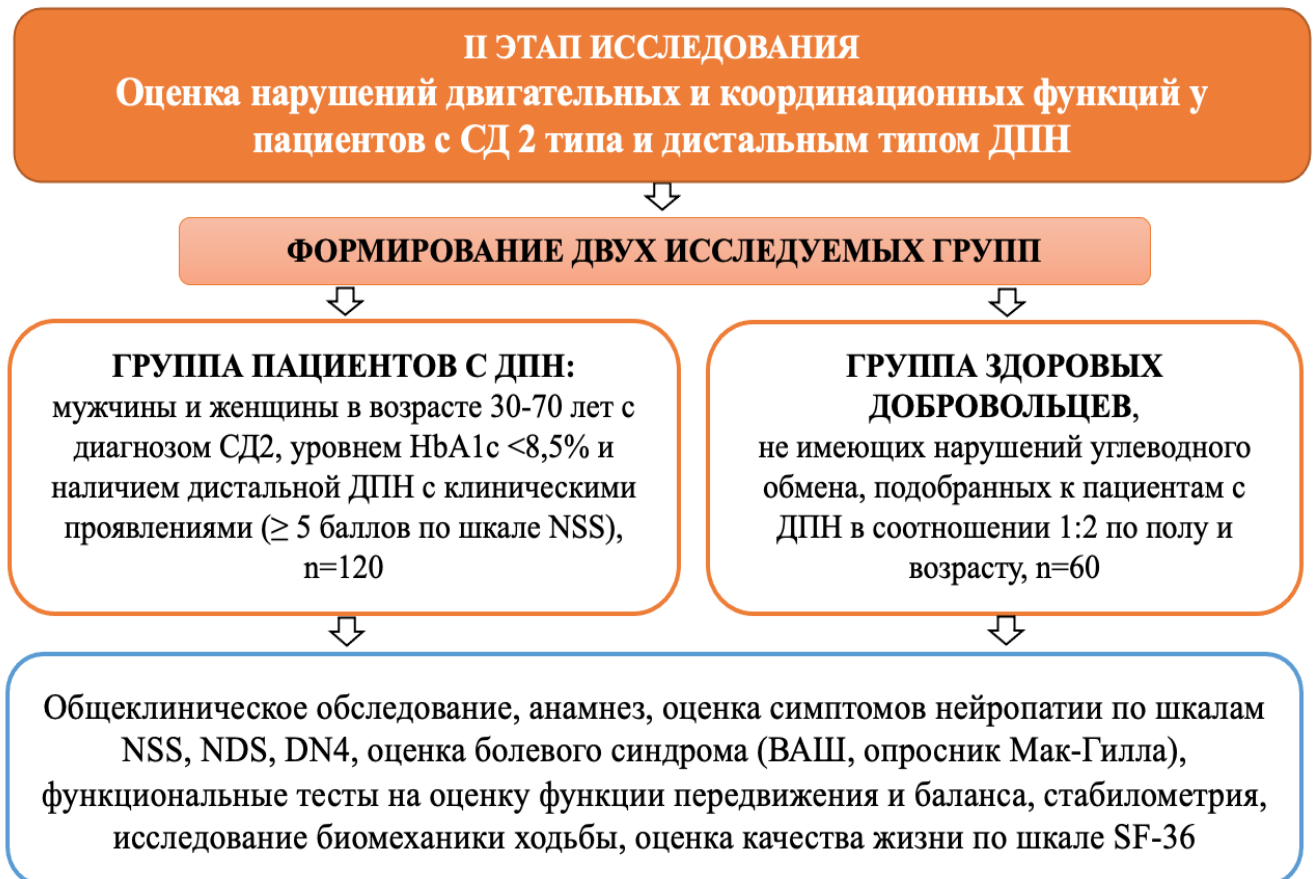


Рисунок 2.1.1 – Дизайн II этапа исследования

Все 180 участников исследования (пациенты с ДПН и здоровые добровольцы) прошли комплексное обследование, включавшее:

- 1) оценку жалоб и анамнеза,

- 2) общеклинический осмотр,
- 3) оценку интенсивности болевого синдрома по ВАШ и опроснику боли Мак-Гилла,
- 4) функциональные тесты на оценку возможностей передвижения и баланса,
- 5) исследование биомеханики и скорости ходьбы,
- 6) оценку функции статического равновесия методом стабилотрии
- 7) оценку показателей качества жизни по шкале SF-36 (рис. 2.1.1).

III этап исследования для оценки эффективности курсовой терапии МДМ у пациентов с дистальной ДПН, в том числе на отдаленных этапах наблюдения, проведен в форме проспективного открытого контролируемого исследования в двух параллельных группах. Выборку составили 120 пациентов с ДПН, обследованные на II этапе работы, которые методом простой рандомизации были разделены на 2 группы - основную (n=60) и контрольную группу (n=60), статистически равнозначные по гендерному соотношению, возрасту, длительности заболевания СД 2 типа и выраженности симптомов ДПН по шкале симптомов нейропатии NSS (рис. 2.1.3). Лечение пациентов обеих групп проводилось в условиях дневного стационара. Пациенты обеих групп в течение 13 дней получали базовую терапию, включающую:

- диетотерапию с ограничением легкоусваиваемых углеводов и жиров;
- сахароснижающую терапию (пероральные сахароснижающие препараты и(или) инсулинотерапию), схема которой была подобрана каждому пациенту персонализированно эндокринологом по месту жительства и которая не корректировалась в течение курса лечения;
- 13 групповых занятий лечебной гимнастикой в зале с инструктором, включающих комплекс динамических упражнений свободного характера;
- сопутствующую гипотензивную, гиполипидемическую терапию и др., которую пациент получал постоянно на момент включения в исследование, за исключением препаратов симптоматического лечения болевой формы ДПН, согласно современным клиническим рекомендациям (антиконвульсанты, опиаты,

препараты местного действия, антидепрессанты трициклические или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или норадреналина) [112, 147].

Пациенты основной группы дополнительно получали процедуры МДМ с помощью аппарата MDM-2000/1, ZAT, Чехия (регистрационное разрешение ФС № 2004/1128 от 17.09.2004). Лечебное физиотерапевтическое воздействие при проведении МДМ осуществлялось посредством генерирования импульсных токов с несущей частотой 10000 Гц и модуляцией от 20 до 100 Гц с варьированием силы тока от 0,5 до 4 мА. Использовали сагиттально-лобно-затылочное расположение электродов (анод устанавливался на середину лба, катод – на середину затылка). Воздействие проводилось одновременное воздействие по четырем независимым каналам. Длительность одной процедуры составляла 30 минут, курс лечения – 13 процедур, ежедневно (рис. 2.1.2).

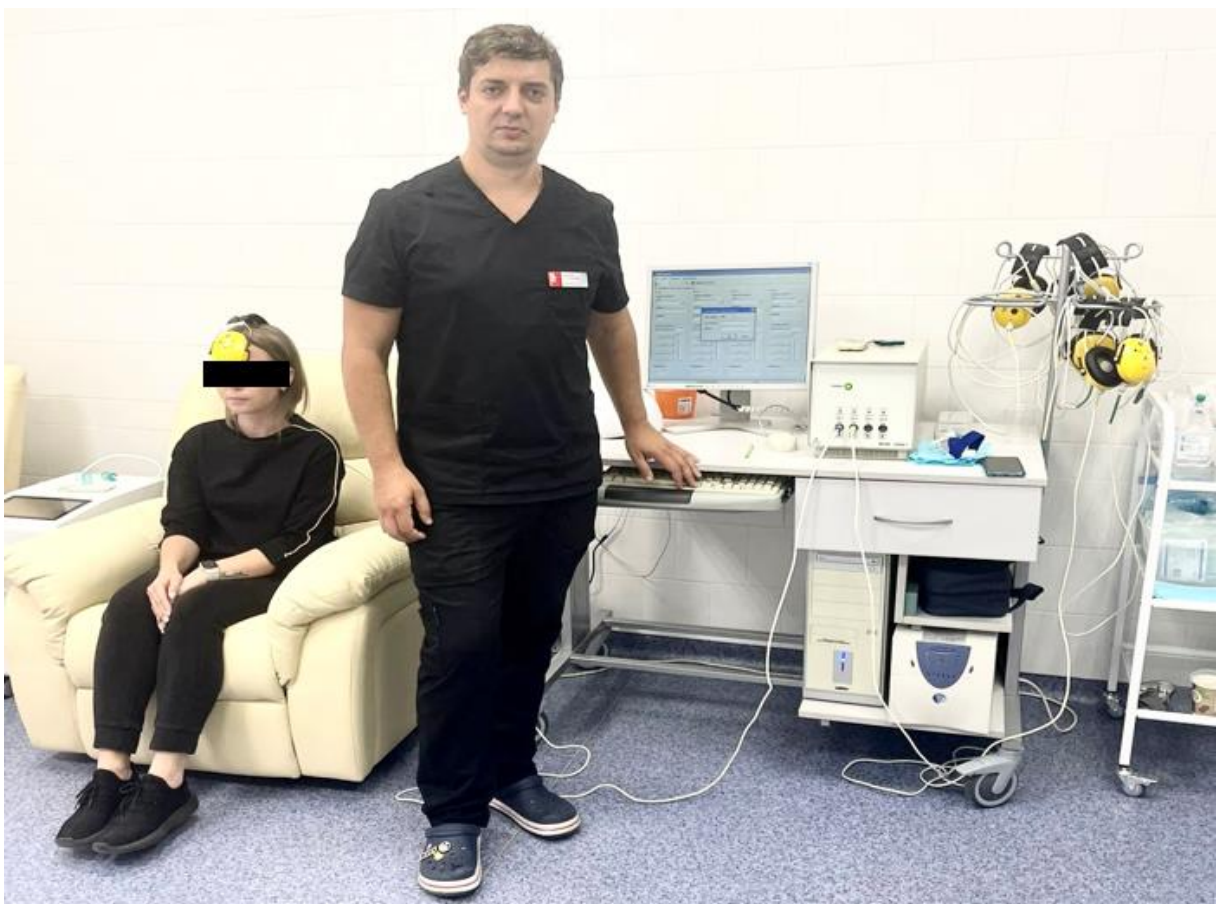


Рисунок 2.1.2 – Проведение процедуры МДМ в рамках диссертационной работы на приборе MDM-2000/1, ZAT Чехия.

Для оценки результатов терапии непосредственно после завершения курса лечения и на отдаленных этапах через 3, 6 и 12 месяцев, пациенты обеих групп прошли комплексное обследование по общей программе (рис. 2.1.3).

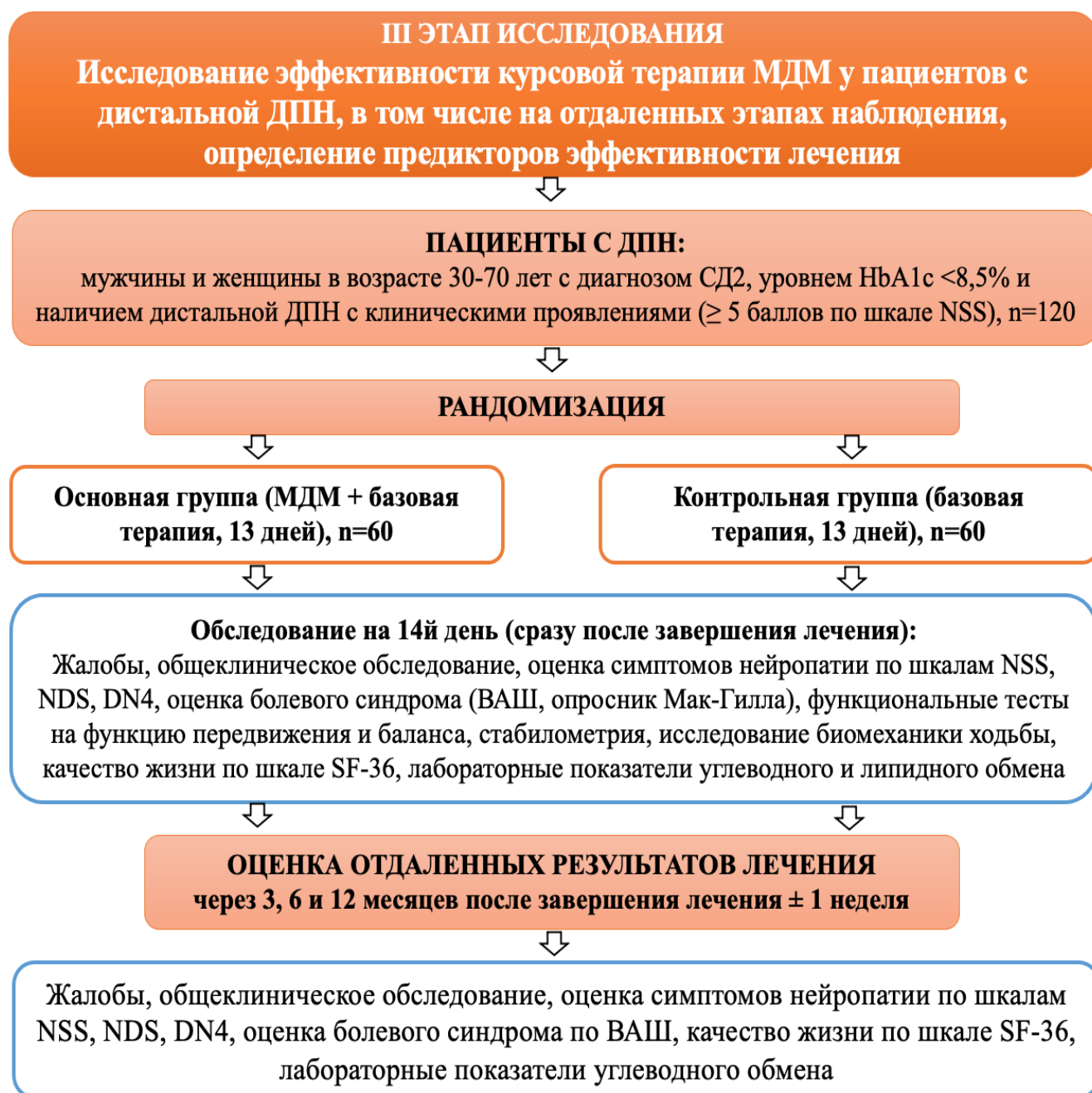


Рисунок 2.1.3 – Дизайн III этапа исследования

Обследование исходно, на 14-й день (сразу после завершения курса лечения), через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения включало:

- общеклинический осмотр,

- оценку выраженности симптомов ДПН по шкале симптомов нейропатии (NSS), шкале неврологического дисфункционального счета (NDS) и опроснику диагностики нейропатической боли (DN4),
- оценку интенсивности болевого синдрома по ВАШ,
- оценку показателей качества жизни по шкале SF-36,
- исследование основных биохимических показателей углеводного обмена - глюкоза, HbA1c (кроме этапа через 14 дней).

Методы исследования, которые использовались только исходно и на 14-й день (сразу после завершения курса лечения):

- оценка интенсивности болевого синдрома опроснику боли Мак-Гилла,
- функциональные тесты на оценку возможностей передвижения и баланса,
- исследование биомеханики и скорости ходьбы на сенсорной беговой дорожке C-mill,
- оценка функции статического равновесия методом стабилотриии,
- исследование в венозной крови показателей липидного обмена (холестерин общий, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды, КА) и свободного инсулина.

Также через 12 месяцев после завершения лечения у пациентов с ДПН оценивали число дней временной нетрудоспособности за прошедшие 12 месяцев.

2.2. Методы исследования

Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование, которое включало оценку жалоб, анамнеза СД 2 типа и сопутствующих заболеваний. Собирали данные о возрасте и поле пациента, времени после верификации диагноза СД 2 типа и появления симптомов ДПН. Проводилась оценка жалоб, характерных для клинической картины ДПН и визуальный осмотр изменений кожных покровов нижних конечностей. Диагностика и оценка степени тяжести дистальной ДПН проводилась на основе оценки температурной, болевой,

тактильной и вибрационной чувствительности нижних конечностей, согласно действующим рекомендациям [96, 98, 106, 125].

Для оценки выраженности симптомов ДПН применялись шкала симптомов нейропатии (Neurological Symptom Scores, NSS), шкала неврологического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) и опросник диагностики нейропатической боли (DN4). Для оценки выраженности болевого синдрома использовали ВАШ и опросник боли Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire).

Шкала неврологических симптомов NSS основана на анализе основных позитивных сенсорных симптомов – жжение, онемение, покалывание, боль, судороги и утомляемость в ногах [114, 108, 126]. «В зависимости от локализации этих симптомов и от времени их возникновения рассчитывается количество баллов, определяющее степень выраженности заболевания у обследованных пациентов. Максимальное значение показателя шкалы неврологических симптомов составляет 9 баллов. При умеренной нейропатии показатель шкалы равен 3-4м баллам, при выраженной – 5-6 баллам, при тяжелой – 7-9 баллам» [126].

Шкала неврологического дисфункционального счета NDS широко применяется в научных исследованиях, посвященных дистальной ДПН [113, 126]. «Шкала включает в себя оценку тактильной, температурной, болевой и вибрационной чувствительности и состояние коленного и ахиллова рефлексов. Индекс шкалы NDS – характеризует тяжесть сенсомоторных нарушений и вероятность развития нейропатической формы синдрома диабетической стопы. В норме этот индекс составляет от 0 до 4х баллов, при умеренно выраженной сенсомоторной нейропатии – от 5 до 13 баллов, и выраженная нейропатия диагностируется при индексе NDS от 14 до 28 баллов» [126].

Визуальная аналоговая шкала ВАШ применяется для оценки интенсивности болевого синдрома и представляет собой прямую линию длиной 10 см. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли, конечная - невыносимую боль. Пациента просили отметить уровень боли точкой на этой прямой, итоговый результат определялся в см.

Для оценки характера и выраженности болевого синдрома применяли также опросник боли Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire) в адаптации Кузьменко В.В. (1986) [52]. «Опросник содержит 78 дескрипторов, описывающих качественные характеристики и разные аспекты болевого синдрома. Все 78 дескрипторов подразделяются на 20 подклассов по принципу смыслового значения и образуют 3 шкалы: сенсорную шкалу (1-13й подклассы), эмоционально-аффективную шкалу (14-19й подклассы) и оценочную шкалу, отражающую субъективную оценку интенсивности боли (20й подкласс). Пациент должен был отметить слова в любых (не обязательно в каждом) из 20 подклассов, соответственно своему состоянию, но имел право выбрать только одно слово в подклассе. Для каждой шкалы рассчитывали два основных показателя: индекс числа выбранных дескриптеров и ранговый индекс боли (сумма порядковых номеров сверху вниз выбранных слов» [52]. Обработка результатов заполнения опросника Мак-Гилла проводилась по алгоритму, предложенному разработчиками. Болевой опросник боли Мак-Гилла использовался в более ранних исследованиях для оценки болевого синдрома у пациентов с дистальной ДПН [109].

Качество жизни пациентов оценивали с помощью валидизированного в России опросника SF-36 (Short Form - 36, <http://www.sf-36.org>), который содержит 36 вопросов, сгруппированных в 11 разделов. Результат обработки данных опросника представляется по 8 шкалам: 1) Физическое функционирование; 2) Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием; 3) Выраженность боли; 4) Общий уровень здоровья; 5) Жизненная активность; 6) Социальное функционирование; 7) Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; 8) Психическое здоровье. Полученные ответы в результате обработки дают сумму баллов по каждой шкале. Максимальное значение 100 - наилучшее состояние качества жизни, а минимальное - 0, которое свидетельствует о наихудшем состоянии качества жизни по шкале этого теста.

Функциональные возможности пациентов оценивали с помощью функциональных тестов на оценку скорости передвижения и баланса, стабиллометрии и оценки биомеханики походки.

«Для оценки двигательных возможностей пациентов применяли «10-метровый тест ходьбы», по результатам выполнения которого рассчитывали скорость ходьбы (в м/с): для возраста 40-60 лет норма от 1,31 до 1,43 м/с. Также проводили тест «Встань и иди», нормальным результатом выполнения которого считали время до 10 секунд. Для оценки риска падений и функции баланса применяли тест на оценку динамического равновесия Фукуды и тест на оценку статического равновесия «Стойка на одной ноге» по методике Бондаревского Е.Я. При проведении теста Фукуды оценивали градус отклонения и степень смещения в метрах. Нормальными результатами теста «Стойка на одной ноге» считали: с открытыми глазами - 30 секунд для пациентов в возрасте 45-60 лет и 20 секунд для пациентов старше 60 лет, с закрытыми глазами – 15 секунд для пациентов в возрасте 45-60 лет и 10 секунд для пациентов старше 60 лет» [76].

Способность пациентов сохранять равновесие оценивали на стабилографическом аппаратно-программном комплексе «Стабилан 01-2», ЗАО «ОКБ» «Ритм», Россия (регистрационное разрешение № ФСР 2010/08958). Стабилометрия позволяет оценить согласованность работы различных функциональных систем, участвующих в поддержание равновесия. Исследование занимает около 1 минуты, не требует специальных датчиков и получаемые параметры очень чувствительны, как в диагностическом, так и прогностическом плане [86]. Исследование проводится в позе Ромберга с закрытыми и открытыми глазами (рис. 2.2.1). По данным стабилометрии рассчитывались 4 основных показателя, отражающих состояние функции статического равновесия: разброс по фронтالي (РПФ) в мм, разброс по сагиттали (РПС) в мм, средняя скорость перемещения центра давления (ССПЦД) в мм/сек и скорость изменения площади статокинезиограммы (СИПСКГ) в мм/сек. Каждый показатель измерялся с закрытыми и открытыми глазами и интерпретировался прибором по трем градациям: «в норме», «условно в норме» и «не в норме» (рис. 2.2.2).



Рисунок 2.2.1 – Проведение стабилметрического исследования пациенту с ДПН

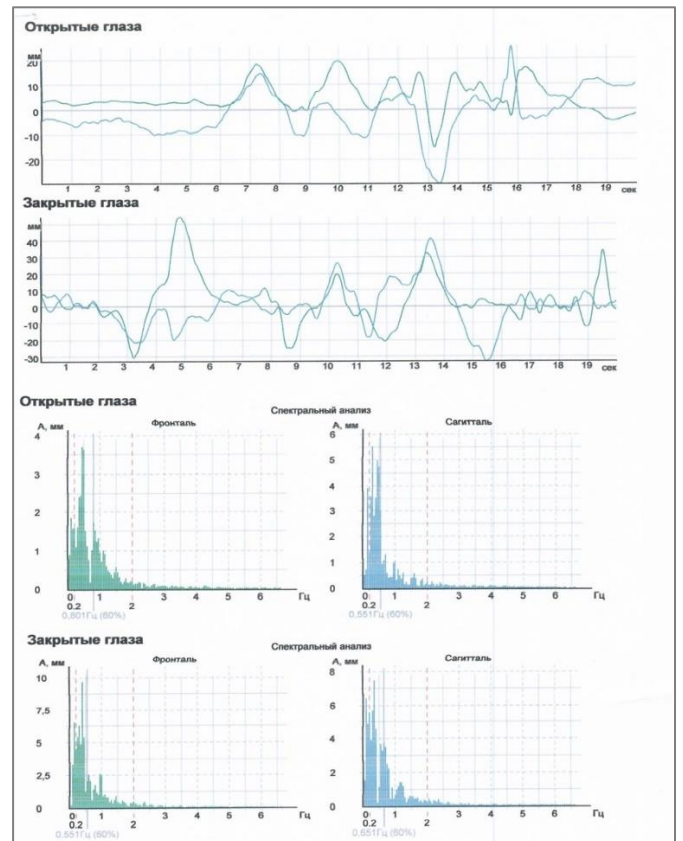
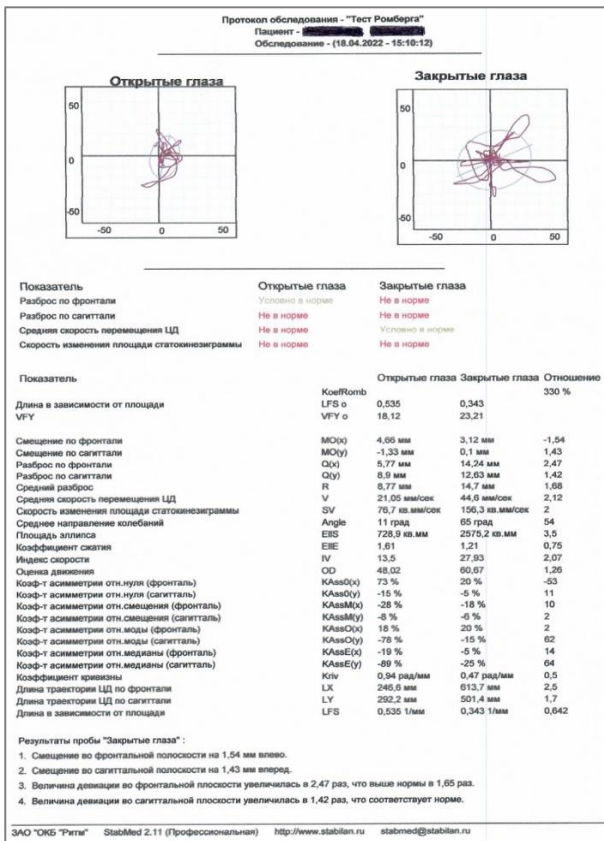


Рисунок 2.2.2 – Пример заключения стабилметрического исследования

Исследование биомеханики и скорости ходьбы у пациентов с ДПН проводили на сенсорной беговой дорожке – эргометре системе с биологической обратной связью С-Mill «Форелинк Б.В.», Нидерланды (№ регистрационного разрешения ФСЗ 2010/08109). По данным тестирования пациентов прибор рассчитывал 4 показателя двигательной функции: скорость ходьбы (СХ) в числе шагов в минуту, ширина шага (ШШ) в мм, длина шага правой ноги (ДШПГ) в мм и длина шага левой ноги (ДШЛН) в мм (рис. 2.2.3).

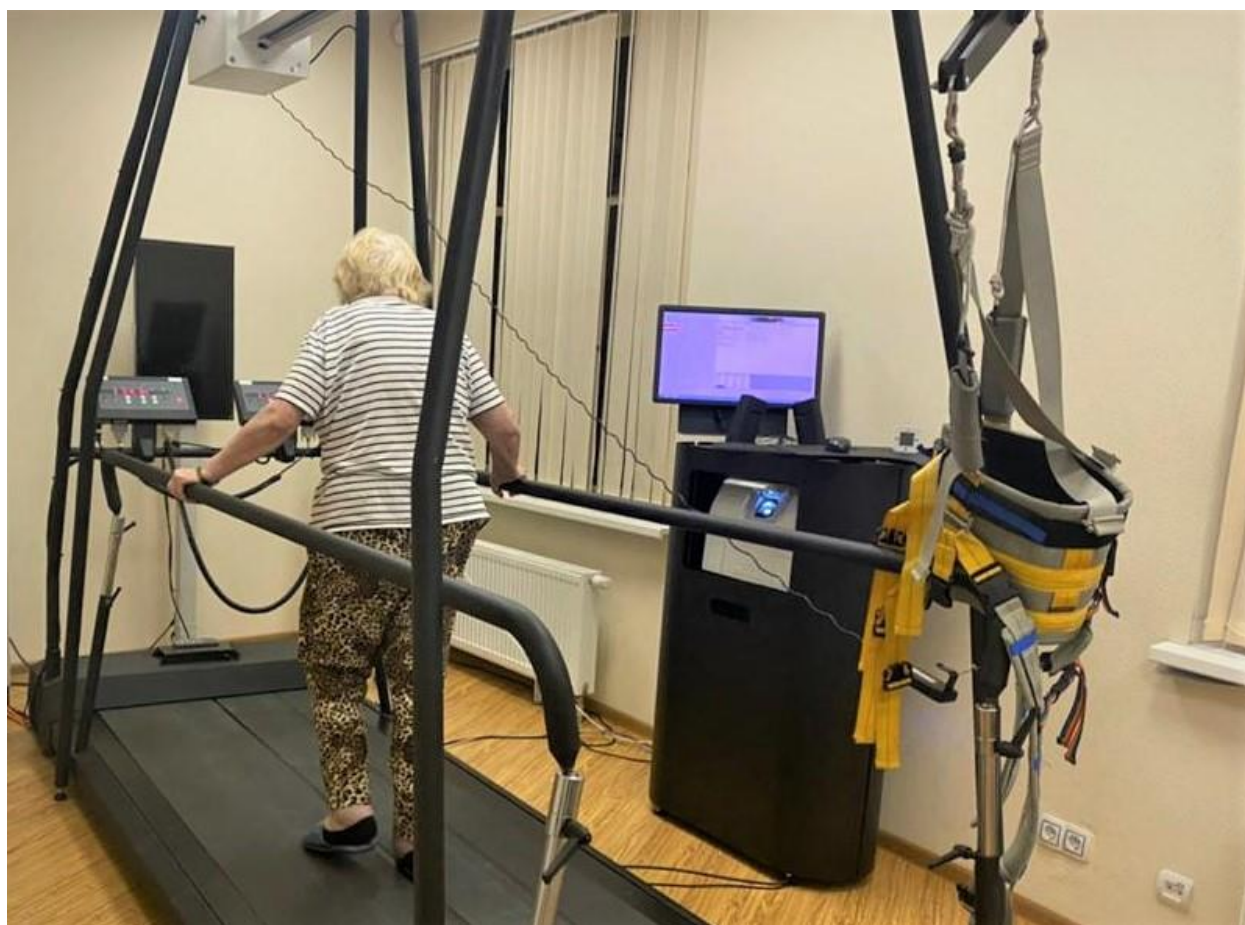


Рисунок 2.2.3 – Исследование биомеханики походки у пациентки с ДПН на аппарате С-Mill.

Биохимические и гормональные показатели определяли в венозной крови натошак.

Состояние углеводного обмена оценивали по концентрации глюкозы и уровню HbA1c на биохимическом анализаторе KoneLab Prime 30i производства

«Термо Фишер Сайентифик Ой», Финляндия (№ регистрационного разрешения ФСЗ 2009/04716). Уровень глюкозы (референсные значения 4,1-6,1 ммоль/л) определяли глюкозооксидазным методом набором реагентов для определения глюкозы в сыворотке, плазме и моче, HbA1c (референсные значения 4,4-6,1%) - набором реагентов для определения HbA1c. Также исследовали уровень свободного инсулина (референсные значения 1,9-29,1 мкМЕ/мл) на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 производства Roche Diagnostics GmbH, Германия (№ регистрационного разрешения ФСЗ 2007/00478) иммунохемилюминесцентным методом набором штрих-кодированных реагентов для количественного определения инсулина производства «Roche», Франция.

Для оценки липидного обмена исследовали уровни холестерина общего, холестерина ЛПВП и ЛПНП и триглицеридов на биохимическом анализаторе KoneLab Prime 30i (№ регистрационного разрешения ФСЗ 2009/04716) наборами АО «Вектор Бест», Россия. Концентрацию в крови общего холестерина (референсные значения 2,9-5,2 ммоль/л) исследовали ферментативным методом набором реагентов для определения концентрации холестерина, холестерина ЛПВП (референсные значения >1 ммоль/л) - прямым методом набором реагентов для определения концентрации холестерина ЛПВП, ЛПНП (референсные значения 0-3,3 ммоль/л) – прямым методом набором реагентов для определения концентрации холестерина ЛПНП, триглицериды (референсные значения 0,15-2,29 ммоль/л) - ферментативным методом набором реагентов для определения концентрации триглицеридов в сыворотке и плазме крови человека. По результатам исследования липидных фракций крови рассчитывали КА по формуле: $КА = (\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}) / \text{холестерин ЛПВП}$ (референсные значения 2,2-3,5 ммоль/л).

В качестве маркеров выраженности стресса и болевого синдрома в крови исследовали уровни кортизола и серотонина. Уровень кортизола (референсные значения 171-536 нмоль/л) определяли на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 (№ регистрационного разрешения ФСЗ 2007/00478) иммунохемилюминесцентным методом набором штрих-кодированных реагентов

для количественного определения кортизола производства «Roche», Франция. Уровень серотонина (референсные значения 50-220 нг/мл) исследовали на биоанализаторе нуклеиновых кислот и белков Agilent 1260 производства Agilent Technologies, США (№ регистрационного разрешения РЗН 2016/4851), методом жидкостной хроматографии набором реагентов для определения серотонина Agilent Technologies, США.

2.3. Этическая экспертиза

Исследование проводилось согласно требованиям CONSORT к нефармакологическим исследованиям и принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice –GCP).

Протокол исследования, текст информации для пациентов и здоровых добровольцев с формой информированного согласия, виды использованных опросников были одобрены на заседании Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России 15.07.2020 г., протокол №3. Перед включением в исследование всем пациентам с ДПН и здоровым добровольцам была предоставлена для ознакомления форма информации об исследовании. Информированное согласие на участие в исследовании добровольно собственноручно подписали все 120 пациентов с ДПН и 60 здоровых добровольцев, включенные в исследование.

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ данных, полученных по результатам исследования, был проведен в программе Microsoft STATISTICA 10.0.

Данные представляли в виде среднего значения и среднеквадратичной ошибки ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении значений показателя или в виде медианы и второго и третьего квартилей ($Me [Q1; Q3]$) при ненормальном

распределении. Оценка достоверности различий средних значений показателей с нормальным распределением проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения независимых выборок с ненормальным распределением использовали непараметрический критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, для зависимых выборок с ненормальным распределением - непараметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена или методом гамма-корреляции для конечных величин. Статистическая оценка различия распределений величин проводилась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Исследование системных эффектов мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией

В настоящее время отсутствуют научные исследования, выполненные с соблюдением принципов доказательной медицины, посвященные системному характеру транскраниального воздействия методом МДМ у пациентов с дистальной ДПН.

В связи с этим, в рамках I этапа работы проведено исследование системных эффектов МДМ у пациентов с СД 2 типа и симптомами дистальной ДПН. В данный этап исследования были включены 26 пациентов с СД 2 типа и ДПН нижних конечностей (12 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 46 до 64х лет (медиана 57,0 [52,0; 61,0] лет), с длительностью заболевания от 5 до 19 лет (медиана 13,0 [8,0; 16,5] лет) и выраженностью клинических проявлений ДПН по шкале симптомов нейропатии NSS от 5 до 8 баллов (медиана 7,0 [5,0; 7,0] баллов). Пациенты были разделены методом простой рандомизации на две равные группы: исследуемую группу, который получали физиотерапевтическое воздействие, и группу плацебо, в которой имитировалось работа лечебной аппаратуры (эффект плацебо). Длительность однократной процедуры (или ее имитации) у пациентов каждой группы составила 30 минут.

Как видно из табл. 3.1.1, исследуемые группы были статистически сопоставимы ($p > 0,05$) по всем исходным характеристикам: численности, гендерному составу, возрасту, антропометрическим параметрам, длительности заболевания СД 2 типа, компенсации углеводного обмена и степени тяжести клинических проявления ДПН по данным шкалы симптомов нейропатии (NSS).

Таблица 3.1.1 – Характеристика пациентов с ДПН, включенных в I этап исследования

Характеристики пациентов	Исследуемая группа	
	Исследуемая группа (воздействие МДМ)	Группа плацебо
Число участников	13	13
Мужчины/женщины	6/7	6/7
Возраст, годы	57,0 [51,0; 59,0] (46,0–64,0)	56,0 [50,0; 60,0] (45,0–63,0)
ИМТ, кг/м ²	30,0 [25,4; 33,3] (22,4–36,6)	31,4 [25,9; 31,8] (24,3–34,1)
Длительность заболевания СД 2 типа, годы	11,0 [8,0; 16,0] (5,0-19,0)	12,0 [9,0; 16,0] (7,0-19,0)
Уровень HbA1c, %	7,2 [6,5; 7,6] (5,93-8,26)	7,4 [6,5; 7,6] (6,07-8,41)
Выраженность клинических проявлений ДПН по шкале симптомов нейропатии (NSS), баллы	6,0 [6,0; 7,0] (5,0-8,0)	6,0 [6,0; 7,0] (5,0-8,0)

Примечание: значения представлены в виде Me [Q1; Q3] (минимум–максимум); различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни).

Результаты проведенного исследования показали, что МДМ даже при однократном применении оказывает значимое воздействие на различные функциональные системы (табл. 3.1.2). Так, в исследуемой группе через 60 минут после воздействия, в отличие от плацебо, выявлено достоверное снижение балльного показателя шкалы неврологического дисфункционального счета NDS на 20,4% ($p=0,013$ в сравнении с исходным уровнем) и интенсивности болевого синдрома по ВАШ на 37,7% ($p=0,029$ в сравнении с исходным уровнем) (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Влияние однократного применения МДМ на клинические проявления ДПН и лабораторные показатели

Показатели	Группы	До воздействия	После воздействия через		
			15 минут	30 минут	60 минут
Шкала неврологического дисфункционального счета (NDS), баллы	Исследуемая	10,8 [10,1; 11,9]	–	–	8,6 [7,9; 10,4]*
	Плацебо	10,1 [9,3; 11,6]			9,8 [8,8; 12,2]
Интенсивность боли по ВАШ, см	Исследуемая	6,1 [5,6; 6,9]	–	–	3,8 [3,5; 6,0]*#
	Плацебо	6,4 [5,3; 6,8]			5,9 [4,6; 7,1]
Серотонин, нг/мл	Исследуемая	181 [133; 177]	202 [158; 205]	224 [165; 230]*	211 [158; 222]*
	Плацебо	193 [148; 185]	197 [141; 206]	203 [143; 214]	186 [152; 195]
Кортизол, нмоль/л	Исследуемая	504 [367; 543]	559 [402; 581] *	518 [328; 534]	463 [275; 502]*
	Плацебо	480 [363; 513]	492 [328; 531]	474 [325; 509]	486 [308; 500]
Уровень гликемии, ммоль/л	Исследуемая	7,54 [5,9; 8,2]	7,91 [6,3; 8,7] *	7,34 [5,8; 7,7]	6,68 [5,6; 7,5]*#
	Плацебо	7,36 [5,7; 7,9]	7,40 [5,6; 8,0]	7,03 [5,7; 7,8]	7,19 [5,8; 7,8]
Инсулин свободный, мкМЕ/мл	Исследуемая	24,0 [18,8; 25,1]	25,7 [21,6; 26,4]*	22,5 [16,6; 25,1]	20,1 [14,1; 24,4]*
	Плацебо	22,8 [18,5; 24,8]	24,8 [17,6; 25,3]	24,0 [16,8; 24,9]	23,3 [17,2; 25,2]

Примечание: значения показателей приведены в виде Ме [Q1; Q3]; * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными уровнем (критерий Вилкоксона), # - $p < 0,05$ в сравнении с группой плацебо (Манна-Уитни).

Через 60 минут уровень боли в исследуемой группе был достоверно ниже, чем в группе плацебо ($p=0,045$). Параллельно через 30 и 60 минут окончания процедуры МДМ было отмечено достоверное возрастание уровня серотонина на 10,9% ($p=0,022$) и 16,6% ($p=0,038$), соответственно (табл. 3.1.2).

Кратковременное повышение продукции кортизола через 15 минут после процедуры МДМ (на 10,9%, $p=0,046$), вероятно, является следствием стрессорного воздействия изучаемого физического фактора. Возрастание кортизолемии, очевидно, вызвало повышение через 15 минут после воздействия уровня гликемии (на 4,91%, $p=0,040$) и, как следствие - уровня свободного инсулина (на 7,1%, $p=0,047$). Однако через 60 минут после завершения процедуры МДМ уровень кортизола крови был достоверно ниже, чем перед воздействием (на 8,1%, $p=0,036$). Уровни показателей углеводного обмена (гликемии и свободного инсулина) через 60 минут в исследуемой группе также были достоверно ниже исходных (на 11,4%, $p=0,044$, и на 16,3%, $p=0,030$, соответственно). В группе плацебо статистически значимых изменений исследуемых показателей не наблюдалось (табл. 3.1.2).

Полимодальность влияния МДМ на различные функциональные системы подтверждается наличием достоверных корреляционных взаимосвязей. Так, дельта повышения гликемии в первые минуты после МДМ воздействия прямо коррелировала со степенью изменения концентрации кортизола в крови ($r=0,49$; $p<0,05$). Повышение уровня серотонина в крови через 30 и 60 минут после завершения процедуры ассоциировалось со снижением выраженности симптомов нейропатии по шкале NDS: коэффициент ранговой корреляции между значениями данных показателей составил $r=-0,37$ через 30 минут и $r=-0,51$ через 60 минут, $p<0,05$.

Таким образом, по результатам I этапа исследований показано наличие выраженного биологического потенциала МДМ, который может лежать в основе его терапевтического эффекта. Очевидно, инициатором неврологических осложнений СД выступает нарушение метаболизма углеводов и липидов, в основе которых лежит резистентность тканей к инсулину. Вероятным эффектом МДМ является снижение инсулинрезистентности – основы патогенеза СД 2 типа, о чем

можно косвенно судить по снижению уровня свободного инсулина через 60 минут после воздействия. Снижение гликемии, вероятно, может служить предпосылкой использования терапии МДМ для профилактики прогрессирования осложнений СД. Следует учитывать, что первоначально МДМ провоцирует реакцию стрессорного типа. Многочисленные исследования по изучению механизмов действия природных и физических факторов свидетельствуют о важной роли неспецифических реакций в лечении и профилактики соматических заболеваний и при этом повышение адаптационных возможностей организма человека всегда происходит за счет первичной мягкой стрессорной реакции на непривычное воздействие [15, 72].

Также было выявлено значимое и быстрое влияние воздействия МДМ на выраженность болевого синдрома у пациентов с ДПН и, вероятно, как следствие, уменьшение неврологических нарушений в целом за счет уменьшения болевого компонента по шкале NDS. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных работ о выраженном влиянии процедур электростимуляции головного мозга на интенсивность боли при ДПН [153, 183].

По результатам анализа переносимости однократного воздействия МДМ сделано заключение о хорошей переносимости процедуры: у 1 пациента в исследуемой группе (7,7%) после процедуры появилась умеренная головная боль, в группе плацебо 1 пациент (7,7%) также пожаловался на появление общей слабости и сонливости после плацебо-воздействия.

Таким образом, у пациентов с ДПН на фоне СД 2 типа через 60 минут после однократной процедуры МДМ наблюдается достоверное ($p < 0,05$) снижение в крови уровня кортизола на 8,1%, гликемии на 11,4%, свободного инсулина на 16,3% и возрастание уровня серотонина на 10,9%, а также достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома на 37,7% и выраженности неврологических нарушений в целом по шкале неврологического дисфункционального счета на 20,4%. Полученные данные могут служить патогенетическим обоснованием применения МДМ в программах лечения ДПН у пациентов с СД 2 типа.

3.2. Оценка нарушений двигательных и координационных возможностей у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией

Есть единичные данные, что ДПН является независимым фактором нарушения походки, баланса и повышения риска падений, клинические последствия которых включают травмы, психологические расстройства и снижение физической активности [91, 167], однако в целом данная проблема не изучена. В связи с этим, на II этапе исследования изучали нарушения двигательных и координационных функциональных способностей у пациентов с СД 2 типа и симптомами дистальной ДПН.

Исследуемую выборку на II этапе исследования составили 120 пациентов (54 мужчин и 66 женщин) с СД 2 типа и диагностированной дистальной ДПН на стадии клинических проявлений, удовлетворяющих критериям включения и не включения в исследование. Возраст пациентов колебался от 30 до 68 лет (медиана 57,0 [49,0; 61,0] лет), длительность диагноза СД 2 типа - от 5 до 21 года (медиана 15,0 [10,0; 18,0] лет).

В качестве контроля была сформирована группа из 60 практически здоровых добровольцев (27 мужчин и 33х женщин) в возрасте от 30 до 69 лет, не имеющих нарушений углеводного обмена, которые подбирались к пациентам с ДПН в соотношении 2:1 по полу и возрасту (± 1 год). Медиана возраста здоровых добровольцев составила 57,0 [49,0; 61,0] лет (табл. 3.2.1).

Как видно из табл. 3.2.1, группы пациентов с ДПН и здоровых добровольцев были практически идентичны по возрасту ($p=0,96$) и гендерному соотношению ($p=1,0$), учитывая, что группа здоровых добровольцев подбиралась к основной именно по этим критериям. Закономерно, что у пациентов с ДПН на фоне длительного заболевания СД2, была значительно выше медиана уровня HbA1c ($p=0,0075$), значения которого были характерными для СД. Кроме того, у пациентов с СД отмечены большие значения массы тела ($p=0,035$, табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Характеристика пациентов с ДПН и практически здоровых добровольцев, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ДПН	Здоровые добровольцы
Число участников	120	60
Мужчины/женщины	54/66	27/33
Возраст, годы	57,0 [49,0; 61,0] (30,0–68,0)	57,0 [49,0; 61,0] (30,0–69,0)
ИМТ, кг/м ²	32,3 [27,9; 38,7]* (22,4–43,8)	27,4 [25,5; 32,9] (22,1–38,2)
Длительность диагноза СД 2 типа, годы	11,0 [9,0; 17,0]*** (5,0-21,0)	–
Уровень HbA1c, %	7,4 [6,5; 7,7]** (5,93-8,26)	5,5 [5,4; 5,7] (5,01-5,94)

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3] (минимум-максимум), различия между группами статистически значимы при значении коэффициента достоверности: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с группой здоровых добровольцев (критерий Манна-Уитни).

Показатели шкалы NSS (шкалы неврологических симптомов, включающей жжение, онемение, покалывание, боль в нижних конечностях их локализацию и выраженность) у пациентов с ДПН находились в пределах от 5 до 8 баллов, что свидетельствует о наличии умеренных или выраженных симптомов дистальной формы ДПН. Примерно в такой же степени проявлялась выраженность сенсомоторной нейропатии (индекс NDS варьировал от 5 до 13 баллов). И у всех пациентов отчетливо присутствовал болевой синдром, фиксируемый по опроснику нейропатической боли DN4. Распределение пациентов с ДПН по выраженности неврологических нарушений представлено в табл. 3.2.2. Как видно из таблицы, среди пациентов с ДПН признаки тяжелой полинейропатии имели 25,0% по данным шкалы симптомов нейропатии NSS и 35,8% - по шкале неврологического

дисфункционального счета NDS. У остальных пациентов проявления дистальной ДПН были выражены умеренно. Пациенты с незначительно выраженными симптомами ДПН в исследование не включались (табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Характер распределения выраженности неврологических у пациентов с ДПН, включенных в исследование (n=120)

Шкала	Частота, n (%)		
		Умеренная нейропатия	Выраженная нейропатия
Шкала симптомов нейропатии (NSS), баллы	0	90/120 (75,0%)	30/120 (25,0%)
	Незначительно выраженные симптомы нейропатии	Умеренно выраженные симптомы нейропатии	Выраженная (тяжелая) нейропатия
Шкала неврологического дисфункционального счета (NDS), баллы	0	77/120 (64,2%)	43/120 (35,8%)

Неврологические нарушения носили системный характер, что подтверждается наличием положительной корреляционной зависимости между балльными значениями шкал NSS и NDS ($p=0,493$, $p<0,05$). Эти изменения могут свидетельствовать, что на фоне неврологических проявлений СД 2 типа могут развиваться предпосылки для формирования симптомокомплекса диабетической стопы.

Закономерно, что выраженность неврологических симптомов была достоверно выше у пациентов с ДПН, чем у здоровых добровольцев, при оценке по всем используемым в исследовании инструментам оценки выраженности неврологических симптомов ($p<0,001$ для всех пар сравнений, табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Выраженность неврологических симптомов у пациентов с дистальной ДПН в сравнении с практически здоровыми лицами

Оценочная шкала	Пациенты с ДПН	Здоровые добровольцы
Шкала симптомов нейропатии (NSS)	7,0 [6,0; 7,5]***	1,0 [0,0; 1,0]
Шкала неврологического дисфункционального счета (NDS)	9,0 [6,0; 11,0]***	2,0 [0,5; 2,0]
Опросник диагностики нейропатической боли (DN4)	5,0 [4,0; 7,0]***	2,0 [0,0; 2,0]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3];

*** - различия между группами статистически значимы при значении коэффициента достоверности $p < 0,001$ (критерий Манна-Уитни).

Болевой синдром разной степени интенсивности выявлялся у 100% пациентов с ДПН, и в большей степени, чем другие проявления дистальной ДПН, причинял страдания в повседневной жизни. Достаточно часто (у 103/120 пациентов, 85,8% случаев) болевой синдром отмечался в зоне головки малоберцовой кости и проекции фибулярного канала. При этом боль развивалась как в проксимальном направлении (по ходу малоберцового нерва), так и в дистальном (до тыльной поверхности стопы и пальцев). Несколько реже (у 42/120 пациентов, 35,0% случаев) пациенты испытывали разлитую боль в зоне тыльной поверхности стопы, усиливающуюся при ходьбе. Также у 55/120 (45,8%) пациентов с ДПН отчетливо проявлялись положительные симптомы Тинеля (болезненность при постукивании головки малоберцовой кости или в зоне проекции фибулярного канала, которая может мигрировать по ходу нерва в обоих

направлениях) и Фалена (усиление чувства боли и онемения при резком или длительном сгибании в коленном суставе).

Выраженность болевого синдрома была достоверно выше у пациентов с ДПН по сравнению с группой здоровых добровольцев, как по оценке с помощью ВАШ ($p=0,0074$), так и по результатам тестирования по опроснику боли Мак-Гилла: $p<0,01$ для индекса числа выбранных дескрипторов и рангового индекса боли по всем трем шкалам опросника (табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Выраженность болевого синдрома у пациентов с дистальной ДПН

Инструмент оценки болевого синдрома		Пациенты с ДПН	Здоровые добровольцы
Выраженность болевого синдрома по ВАШ, см		6,0 [3,0; 7,5]**	2,0 [0,0; 3,0]
Опросник боли Мак-Гилла			
Сенсорная шкала	Индекс числа выбранных дескрипторов	3,7 [2,8; 4,1] **	1,3 [0,8; 1,6]
	Ранговый индекс боли	11,1 [9,5; 12,0] **	2,3 [1,6; 2,9]
Эмоционально-аффективная шкала	Индекс числа выбранных дескрипторов	3,6 [3,1; 3,8] **	1,9 [1,4; 2,2]
	Ранговый индекс боли	4,8 [3,8; 5,2] ***	1,5 [0,8; 2,1]
Оценочная шкала (субъективная оценка интенсивности боли)	Индекс числа выбранных дескрипторов	2,5 [1,9; 2,8] **	0,9 [0,6; 1,5]
	Ранговый индекс боли	2,2 [1,5; 2,6] ***	0,8 [0,6; 1,3]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3]; ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ в сравнении с группой здоровых добровольцев (критерий Манна-Уитни).

Ассоциацию развития дистальной формы ДПН с развитием выраженной неврологической симптоматики и болевого синдрома давно известно [20, 23, 79, 83, 126, 135, 146], поэтому основной задачей проведения данного этапа работы было изучение влияния развития ДПН у пациентов с СД 2 типа на двигательные и координационные способности.

Результаты функциональных тестов показали, что у пациентов с ДПН по сравнению с лицами без СД того же возраста, увеличено время выполнения теста «Встань и иди» на 28,6%, ($p=0,032$) и снижена скорость ходьбы на 11,8% ($p=0,023$), что свидетельствует о значимом нарушении функции передвижения у пациентов с ДПН (табл. 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Результаты оценки функции передвижения и баланса с помощью функциональных тестов у пациентов с ДПН

Функциональный тест	Пациенты с ДПН	Здоровые добровольцы	p
Тесты на оценку двигательных способностей			
Встань и иди, сек	9,0 [7,5; 10,5]	7,0 [5,5; 8,5]	0,032
Скорость ходьбы при прохождении 10 м, м/с	1,5 [1,2; 1,7]	1,7 [1,1; 2,1]	0,023
Тесты на оценку функции равновесия			
Смещение вперед в тесте Фукуды, м	1,5 [1,0; 1,5]	1,0 [0,6; 1,1]	0,085
Смещение при развороте в тесте Фукуды, градусы	35,0 [20,0; 40,0]	25,0 [10,0; 40,0]	0,16
Стойка на правой ноге с открытыми глазами, сек	7,0 [6,0; 9,0]	9,0 [8,0; 16,0]	0,069
Стойка на левой ноге с открытыми глазами, сек	4,5 [2,0; 8,0]	8,0 [6,0; 12,0]	0,035
Стойка на правой ноге с закрытыми глазами, сек	2,5 [0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,5]	0,012
Стойка на левой ноге с закрытыми глазами, сек	1,0 [0; 3,0]	2,8 [1,0; 3,5]	0,040

Примечание: межгрупповые сравнения проводили по критерию Манна-Уитни.

Как видно из табл. 3.2.5, не было выявлено значимых различий в данных теста на оценку равновесия - теста Фукуды у пациентов с ДПН и у здоровых лиц того же возраста, как в смещении вперед ($p=0,085$), так и в смещении при развороте ($p=0,16$). Тем не менее отмечено ухудшение функции статического равновесия по данным теста «Стойка на одной ноге»: у пациентов с ДПН по сравнению со здоровым контролем отмечено статистически значимое снижение времени удержания равновесия на левой ноге с открытыми глазами на 43,8% ($p=0,035$) и с закрытыми глазами на 64,3% ($p=0,048$), а также на правой ноге с закрытыми глазами – на 37,5% ($p=0,012$) (табл. 3.2.5).

Известно, что результаты функциональных тестов не всегда бывают объективны вследствие присутствия человеческого фактора, и поэтому при оценке функциональных нарушений более информативны данные инструментальных исследований. Для оценки функции статического равновесия, исходя из этих позиций, предпочтительно использование достаточно информативного метода – стабилотрии с биологической обратной связью при проведении пробы Ромберга с открытыми и закрытыми глазами [86].

По данным стабилотрического исследования, в тесте с открытыми глазами у пациентов с ДПН было отмечено увеличение по сравнению со здоровым контролем значений РПС в 2,3 раза ($p=0,025$) и СИПСКГ в 1,8 раза ($p=0,031$), при сопоставимых результатах между группами остальных показателей в стойке с открытыми глазами - РПФ и ССПЦД ($p>0,05$ между группами). Наиболее значимые изменения отмечались при проведении тестов стабилотрии с закрытыми глазами - выявлено ухудшение значений всех показателей стабилотрии в тесте с закрытыми глазами по сравнению с пациентами группы здоровых добровольцев без СД: увеличение значений РПС в 2,93 раза ($p=0,0044$), РПС - в 2,3 раза ($p=0,017$), ССПЦД - в 1,9 раза ($p=0,023$), СИПСКГ - в 4,3 раза ($p=0,0015$) (табл. 3.2.6). Увеличение показателей стабилотрии свидетельствует о большей шаткости и неустойчивости пациентов с ДПН в положении стоя, то есть

об ухудшении на фоне ДПН функции статического равновесия, в первую очередь, с закрытыми глазами.

Таблица 3.2.6 – Изменение показателей статического равновесия по данным стабилотрии у пациентов ДПН в сравнении с практически здоровыми лицами

Показатели стабилотрии	Условия проведения теста	Пациенты с ДПН	Здоровые добровольцы
РПФ, мм	Открытые глаза	5,7 [2,26; 6,34]	2,44 [1,93; 4,92]
	Закрытые глаза	9,21 [3,81; 23,8]**	3,17 [1,74; 11,5]
РПС, мм	Открытые глаза	7,17 [4,47; 16,8]*	4,13 [2,06; 7,71]
	Закрытые глаза	10,5 [3,56; 19,3]*	4,53 [2,22; 8,14]
ССПЦД, мм/сек	Открытые глаза	15,05 [8,21; 19,8]	9,32 [6,34; 12,3]
	Закрытые глаза	14,6 [8,56; 27,12]*	7,82 [5,39; 10,6]
СИПСКГ, кв. мм/сек	Открытые глаза	29,7 [14,8; 38,1] *	16,6 [10,4; 28,8]
	Закрытые глаза	42,3 [8,62; 61,7]**	9,9 [4,6; 14,5]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3];

различия между группами статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Стабилографический аппаратно-программный комплекс Стабилан 01-2 автоматически интерпретирует основные результаты стабилотрического анализа в трех градациях, в зависимости от нормативных показателей по возрасту и полу: «в норме», «условно в норме» и «не в норме». Результаты данного анализа продемонстрировали, что у пациентов с ДПН достоверно чаще, чем у здоровых лиц, выявляются выходящие за границы нормы значения РПФ с закрытыми глазами (в 43,3% случаев против 15,0% случаев, соответственно, $p=0,0002$), значения РПС с открытыми (в 34,2% случаев против 13,3% случаев, соответственно, $p=0,0031$) и закрытыми глазами (в 40,0% случаев против 18,3% случаев, соответственно, $p=0,0035$), ССПЦД с закрытыми глазами (в 40,8% случаев

против 30,0% случаев, соответственно, $p=0,041$) и СИПСКГ с закрытыми глазами (в 32,5% случаев против 11,7% случаев, соответственно, $p=0,025$) (табл. 3.2.7).

Таблица 3.2.7 – Доли пациентов с ДПН, имеющих нарушения статического равновесия по данным стабилотрии, в сравнении со здоровыми добровольцами

Показатель	Условия проведения теста	Пациенты с ДПН		Здоровые добровольцы		Хи-квадрат	p
		В норме или условно в норме	Не в норме	В норме или условно в норме	Не в норме		
РПФ, мм	Открытые глаза	77/120 (64,2%)	43/120 (35,8%)	47/60 (78,3%)	13/60 (21,7%)	3,75	0,053
	Закрытые глаза	68/120 (57,7%)	52/120 (43,3%)	51/60 (85,0%)	9/60 (15,0%)	14,33	0,0002
РПС, мм	Открытые глаза	79/120 (65,8%)	41/120 (34,2%)	52/60 (86,7%)	8/60 (13,3%)	8,76	0,0031
	Закрытые глаза	72/120 (60,0%)	48/120 (40,0%)	49/60 (81,7%)	11/60 (18,3%)	8,52	0,0035
ССПЦД, мм/сек	Открытые глаза	76/120 (63,3%)	44/120 (36,7%)	46/60 (76,7%)	14/60 (23,3%)	3,26	0,071
	Закрытые глаза	71/120 (59,2%)	49/120 (40,8%)	42/60 (70,0%)	18/60 (30,0%)	4,16	0,041
СИПСКГ, кв. мм/сек	Открытые глаза	67/120 (55,8%)	53/120 (44,2%)	43/60 (71,7%)	17/60 (28,3%)	2,69	0,1009
	Закрытые глаза	81/120 (67,5%)	39/120 (32,5%)	53/60 (88,3%)	7/60 (11,7%)	9,13	0,025

Примечание: значения частот приведены в виде n/n (%).

Таким образом, по результатам стабилметрического исследования установлено, что качество баланса пациентов с ДПН значительно хуже, чем у здоровых добровольцев. Данные стабилметрии были сопоставимы с показателями теста «Встань и иди» (табл. 3.2.5) и свидетельствуют о значительных нарушениях параметров равновесия в положении стоя, особенно с закрытыми глазами. Патологические изменения стабилограммы обусловлены, вероятно, не только неврологическими осложнениями нижних конечностей, но и связаны с центральными механизмами поддержки равновесия, которые, безусловно, тоже могут быть недостаточно эффективными при СД.

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных [152, 167] и отечественных работ [91], также содержащие свидетельства о том, что развитие дистальной формы ДПН приводит к ухудшению функции баланса, однако в этих работах данные были получены с помощью других, отличных от использованных в нашей работе, методов исследования равновесия.

Оценка нарушений скорости и биомеханики ходьбы с помощью информативных инструментальных методов также необходимо при формировании лечебных и реабилитационных программ у пациентов с ДПН.

По данным тестирования на беговой дорожке-эргометре с функцией биологической обратной связи «С-mill», у пациентов с ДПН по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено статистически значимое снижение скорости ходьбы (на 16,0%, $p=0,028$) и увеличение ширины шага (на 11,5%, $p=0,041$) (табл. 3.2.8), что свидетельствует о нарушении двигательной функции и, в частности, скорости и качества походки.

Данные, полученные на дорожке-эргометре С-mill, согласуются с результатами функциональных тестов «Встань и иди» и 10-метрового теста на скорость ходьбы, также выявивших замедление скорости ходьбы и функции передвижения (табл. 3.2.5).

Таблица 3.2.8 – Изменения биомеханики и скорости ходьбы у пациентов с ДПН в сравнении со здоровыми добровольцами

Показатель	Пациенты с ДПН	Здоровые добровольцы
СХ (число шагов в минуту)	79,0 [68,0; 91,0] *	94,0 [77,0; 100,0]
ШШ, мм	184,0 [138,0; 235,0]*	165,0 [10,2; 186,0]
ДШПН, мм	417,0 [306,0; 451,0]	432,0 [348,0; 478,0]
ДШЛН, мм	409,0 [284,0; 482,0]	425,0 [339,0; 487,0]

Примечание: значения показателей приведены в виде $Me [Q1; Q3]$; * - различия по сравнению с группой здоровых добровольцев статистически значимы при значениях коэффициента достоверности $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Был проведен множественный корреляционный анализ для установления связей между возрастом, ИМТ, длительностью заболевания СД, степенью компенсации СД, выраженностью симптомов нейропатии и болевого синдрома, с одной стороны, и результатами функциональных тестов и инструментальных исследований на оценку двигательной функции и баланса у пациентов с ДПН. Данный анализ проводился с целью установить, какие факторы – возрастные или связанные с течением СД и выраженностью неврологических симптомов ДПН, преимущественно обуславливают выявленные у пациентов с СД 2 типа нарушения баланса и походки.

Проведенный корреляционный анализ результатов функциональных тестов с возрастными и клиническими показателями показал, что с возрастом положительно коррелировали только результаты теста «Встань и иди» ($r=0,038$, $p=0,0085$), что указывает на снижение времени выполнения данного теста по мере старения. Также выявлено, что от показателей ИМТ значимо ($p < 0,05$) и в обоих случаях отрицательно зависели только степень отклонения вперед и при развороте в тесте Фукуды (табл. 3.2.9).

Таблица 3.2.9 – Корреляционные зависимости между результатами функциональных тестов на оценку функции передвижения и баланса и клинико-возрастными показателями у пациентов с дистальной формой ДПН (n=120)

Функциональные тесты	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	HbA1c, %	Длительность СД, годы	Выраженность симптомов полинейропатии			Болевой синдром, ВАШ, см
					NSS, баллы	NDS, баллы	DN4, баллы	
Встань и иди, сек	0,377576**	0,147396	0,180735	0,112117	0,276347*	0,176150	-0,124972	0,217049*
10-м тест ходьбы, м/с	-0,133871	0,133580	0,146472	-0,289981*	-0,244891*	-0,281114*	0,101506	-0,247693*
Смещение вперед в тесте Фукуды, м	0,135839	-0,005990	-0,124128	0,019980	-0,148429	-0,136188	-0,164849	0,175954
Смещение при развороте в тесте Фукуды, градусы	0,023467	-0,216475*	0,089119	-0,024466	-0,137045	-0,258686*	0,015818	0,153956
Стойка на левой ноге с открыт. глазами, сек	-0,1276347	-0,244891*	-0,048429	0,007045	0,1398346	-0,186619	0,180323	0,094726
Стойка на правой ноге с открыт. глазами, сек	-0,176150	0,161114	-0,136188	-0,358686*	-0,486619**	-0,361975**	-0,141284	-0,166131
Стойка на левой ноге с закрыт. глазами, сек	0,024972	-0,101506	0,164849	-0,115818	-0,589323***	-0,341284*	-0,147365	-0,011564
Стойка на правой ноге с закр. глазами, сек	-0,117049	-0,147693	-0,175954	0,053956	-0,294726*	-0,166131	0,011564	-0,100370

Примечание: приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена «г» или коэффициенты или непараметрической гамма-корреляции γ (для конечных величин).

Корреляционные связи статистически значимы при коэффициенте достоверности p : * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Следует отметить, что результаты теста Фукуды, вероятно, не ассоциируются с ДПН в целом (см. табл. 3.2.5). Это подтверждает выявленная парадоксальная (и, возможно, случайная) отрицательная корреляционная связь между значениями шкалы неврологического дисфункционального счета NDS и степенью смещения пациента при развороте в тесте Фукуды ($r=-0,26$, $p=0,037$), указывающая, что эта степень смещения уменьшается (то есть состояние баланса лучше) по мере возрастания балльного счета шкалы NDS, то есть утяжеления симптомов дистальной ДПН.

Как видно из табл. 3.2.9, степень двигательных и координационных нарушений у пациентов с дистальной формой ДПН значимо коррелирует с длительностью заболевания СД 2 типа и интенсивностью неврологических симптомов. Так, время выполнения теста «Встань и иди» прямо коррелировало с балльными значениями шкалы NSS ($r=0,28$, $p=0,033$) и уровнем боли по ВАШ ($r=0,22$, $p=0,048$), скорость прохождения расстояния в 10 метров обратно зависела от длительности диагноза СД ($r=-0,29$, $p=0,014$), выраженности симптомов ДПН по шкале NSS ($r=-0,24$, $p=0,040$), NDS ($r=-0,28$, $p=0,036$) и интенсивности болевого синдрома по ВАШ ($r=-0,25$, $p=0,039$). Длительность удержания пациентом равновесия в тесте «Стойка на одной ноге» на правой ноге с открытыми глазами значимо отрицательно коррелировала с длительностью СД ($r=-0,36$, $p=0,01$) и балльной оценкой симптомов полинейропатии по шкалам NSS ($r=-0,49$, $p=0,0053$) и NDS ($r=-0,36$, $p=0,0098$), на левой ноге с закрытыми глазами – со значениями шкал NSS ($r=-0,589$, $p=0,0021$) и NDS ($r=-0,34$, $p=0,040$), на правой ноге с закрытыми глазами – с показателями шкалы NSS ($r=-0,29$, $p=0,018$) (табл. 3.2.9).

Корреляционные зависимости между результатами инструментальных исследований статического равновесия и биомеханики походки и клинико-возрастными показателями пациентов с дистальной формой ДПН приведены в табл. 3.2.10. Не было выявлено статистически значимых связей результатов инструментальных тестов с ИМТ и уровнем HbA1c (табл. 3.2.10).

Таблица 3.2.10 – Корреляционные зависимости между результатами инструментальных исследований статического равновесия и биомеханики походки и клиничко-возрастными показателями у пациентов с дистальной формой ДПН (n=120)

Показатели	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	HbA1c, %	Длительность СД, годы	Выраженность симптомов полинейропатии			Болевой синдром, ВАШ, см
					NSS, баллы	NDS, баллы	DN4, баллы	
Показатели статического равновесия по данным стабилотрии (закрытые глаза)								
РПФ, мм	0,154473	0,112014	-0,067391	0,138462	0,188562	0,104169	-0,077900	0,110215
РПС, мм	0,109261	-0,003997	0,135311	0,175366	0,216060*	0,224144*	0,132519	0,074534
ССПЦД, мм/сек	-0,150943	0,147898	0,093360	-0,122665	0,294782*	0,161930	0,176409	-0,138072
СИПСКГ, мм ² /сек	0,021597	0,146784	-0,076066	0,268206*	0,415925**	0,194492*	0,081537	0,153895
Скорость и биомеханика ходьбы								
СХ (шагов в мин)	-0,239013*	-0,045259	-0,024583	-0,475768**	-0,317557*	0,042861	-0,007605	-0,253444*
ШШ, мм	0,024538	0,074207	0,098011	-0,159554	0,266953*	0,215685*	0,189515	0,3303297**
ДШПН, мм	-0,237165*	0,157062	-0,106791	0,101876	-0,198747	0,092055	-0,225522	-0,139054
ДШЛН, мм	-0,017557	0,042861	0,007605	-0,153444	0,057384	-0,117239	-0,010565	-0,003094

Примечание: приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена r или коэффициенты непараметрической гамма-корреляции γ (для конечных величин). Корреляционные связи статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

При этом показатели стабилотрии РПС, ССПЦД и СИПСКГ значимо ($p < 0,05$) положительно коррелировали с выраженностью неврологических нарушений по шкалам NSS и NDS, кроме того, выявлена связь ($r = 0,027$, $p = 0,039$) между значениями СИПСКГ и длительностью заболевания СД (табл. 3.2.10). Полученные данные подтверждают негативное влияние неврологических нарушений, связанных с дистальной ДПН, на функцию статического равновесия.

Обнаружена достоверная обратная зависимость ($p < 0,05$) СХ и ДШПН от возраста, что указывает на снижение скорости ходьбы и длины шага доминантной ноги у более возрастных пациентов. Также выявлена достоверная отрицательная связь ($p < 0,05$) СХ с длительностью СД, выраженностью симптомов полинейропатии по шкале NSS и интенсивностью боли по ВАШ, а также прямая значимая зависимость ($p < 0,05$) ШШ от балльных показателей шкал NSS и NDS, и интенсивности болевого синдрома (табл. 3.2.10). На основании данных результатов можно заключить, что развитие симптоматики ДПН нижних конечностей приводит к снижению скорости ходьбы и ассоциируется с нарушением паттерна походки, на что указывает увеличение ШШ по мере возрастания степени тяжести неврологических нарушений и болевого синдрома у пациентов с СД 2 типа.

Для оценки влияния симптомов дистальной ДПН на физические и психоэмоциональные аспекты качества жизни, у всех пациентов с СД и здоровых добровольцев была проведена оценка качества жизни с использованием неспецифической шкалы SF-36, который давно и успешно применяется в научной медицине и достаточно объективно и разносторонне учитывает мнение пациентов о своем здоровье. Заполнение пациентами и здоровыми добровольцами опросника SF-36 показало, что у пациентов с ДПН по сравнению с возрастным контролем) значительно снижено качество жизни по доменам: «Физическое функционирование» (в среднем на 12,3%, $p = 0,0037$), «Общий уровень здоровья» (на 10,4%, $p = 0,015$), «Социальное функционирование» (на 8,9%, $p = 0,044$) и «Психическое здоровье» (на 25,4%, $p = 0,0073$). Средние балльные значения по другим доменам SF-36 у пациентов с ДПН были сопоставимы с мужчинами и женщинами, не имеющими СД (рис. 3.2.1).

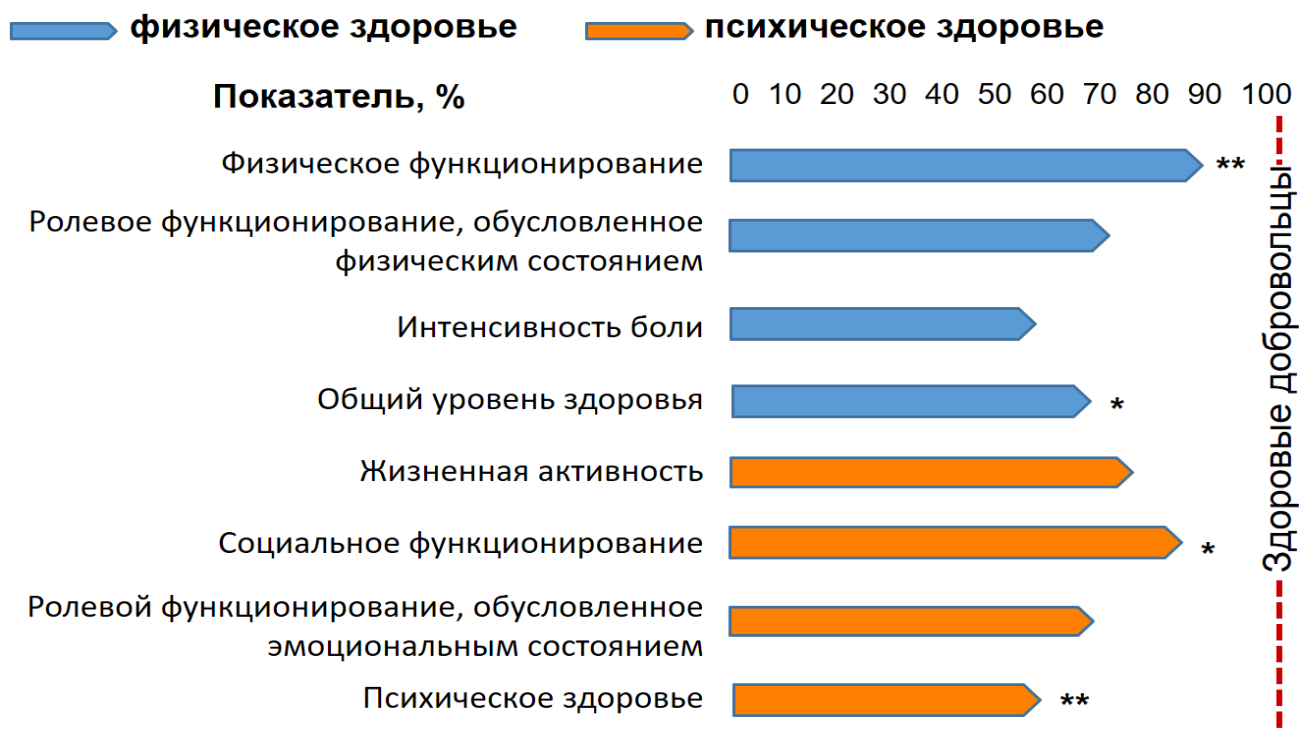


Рисунок 3.2.1 – Изменения показателей качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов с ДПН в сравнении со здоровыми людьми того же возраста и пола
Примечание: Значения приведены в виде медиан; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ в сравнении с группой здоровых добровольцев (Критерий Манна-Уитни).

Таким образом, у пациентов с ДПН по сравнению с лицами без СД выявлены значимые двигательные нарушения (повышение времени выполнения теста «Встань и иди» на 28,6%, увеличение ШШ на 11,5%, снижение скорости ходьбы по данным 10-метрового теста на 11,8% и тестирования на беговой дорожке - на 16,0%), а также ухудшение функции статического равновесия, преимущественно в положении с закрытыми глазами по данным стабилотрии и теста «Стойка на одной ноге». Степень нарушения функции баланса и передвижения достоверно ($p < 0,05$) обратно зависит от степени выраженности симптомов ДПН и интенсивности болевого синдрома.

Полученные данные послужили основанием для включения в программу лечения пациентов ДПН на III этапе исследования специального комплекса лечебной гимнастики, применявшегося в качестве базовой немедикаментозной терапии, как в основной, так и в контрольной группах.

3.3. Влияние мезодиэнцефальной модуляции на выраженность симптомов диабетической полинейропатии, состояние углеводного и липидного обмена у пациентов сахарным диабетом 2 типа

Для исследования эффективности применения курса МДМ в комплексном лечении пациентов ДПН, 120 пациентов с ДПН на фоне СД 2 типа, включенных в исследование, методом простой рандомизации были разделены на 2 группы - основную (n=60) и контрольную группу (n=60), статистически равнозначные ($p > 0,05$ для всех пар межгрупповых сравнений) по гендерному соотношению, возрасту, длительности СД 2 и уровню HbA1c, отражающему среднюю компенсацию углеводного обмена за последние 3 месяца (табл. 3.1.1).

Таблица 3.3.1 – Исходные характеристики исследуемых групп пациентов с ДПН перед началом лечения

Показатель	Основная группа (МДМ + базовая терапия)	Контрольная группа (только базовая терапия)
Число участников	60	60
Мужчины/женщины	26/34	28/32
Возраст, годы	58,0 [49,0; 62,0] (36,0–68,0)	57,0 [48,0; 61,0] (30,0–68,0)
ИМТ, кг/м ²	33,8 [28,0; 38,8] (23,9–43,8)	31,6 [26,8; 35,3] (22,4–42,5)
Длительность заболевания СД, годы	11,5 [8,0; 15,0] (6,0-20,0)	11,0 [8,0; 17,0] (5,0-21,0)
HbA1c, %	7,3 [6,2; 7,8] (5,93-8,13)	7,6 [6,1; 7,8] (6,02-8,26)

Примечание: значения показателей приведены в виде Me [Q1; Q3] (минимум-максимум); достоверность различий между группами определяли по критерию Манна-Уитни.

Пациенты обеих групп в течение 2х недель получали базовую терапию, описанную в разделе 2.1, пациентам основной группы дополнительно был проведен курс МДМ из 13 процедур.

Через 14 дней (после завершения курса лечения) установлено, что применение курса МДМ ассоциировалось с уменьшением выраженности основных жалоб пациентов, имеющих неврологические нарушения на фоне СД (рис. 3.3.1). Присутствие некоторых жалоб статистически значимо снизилась только в основной группе, в частности, на парестезии (-13,9%, $p=0,0064$ в сравнении с исходным уровнем), на чувство «беспокойных ног» (-10,0%, $p=0,037$ в сравнении с исходным уровнем, $p=0,043$ в сравнении с контрольной группой), на сведение мышц (-20,5%, $p=0,00085$ в сравнении с исходным уровнем, $p=0,029$ в сравнении с контрольной группой), на судороги в ногах (-17,6%, $p=0,0082$ в сравнении с исходным уровнем), на болезненную холодность (-14,7%, $p=0,0090$ в сравнении с исходным уровнем) и на онемение (-13,4%, $p=0,0097$ в сравнении с исходным уровнем) (рис. 3.3.1).

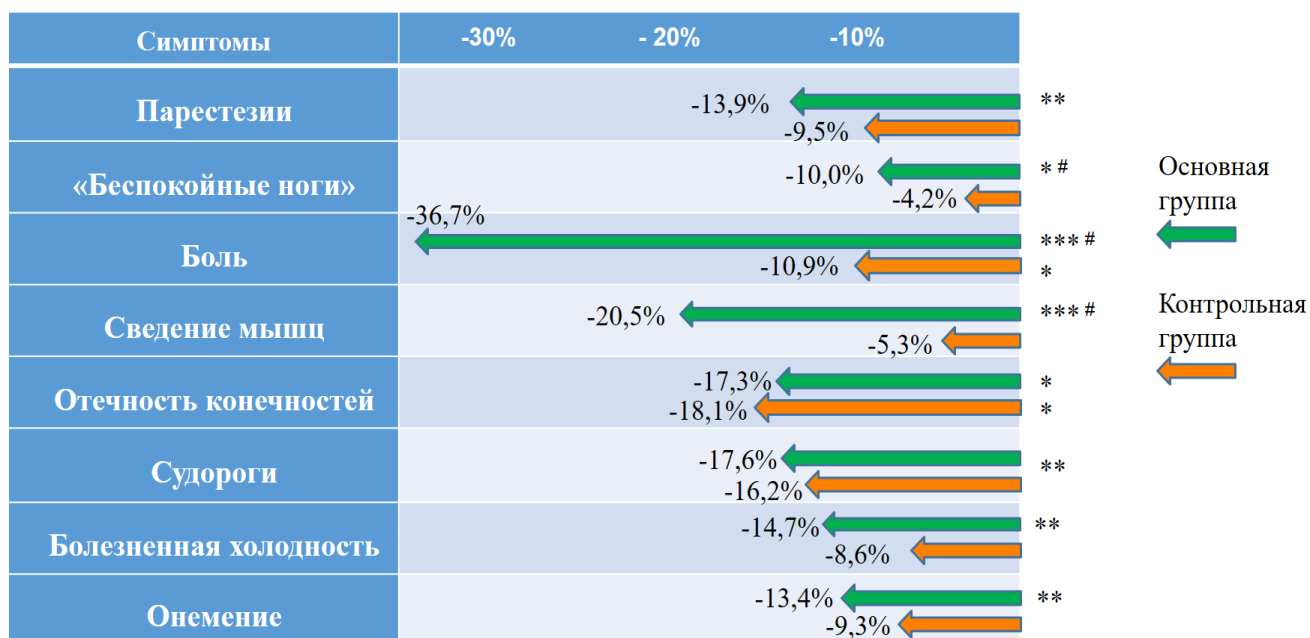


Рисунок 3.3.1 – Изменение выраженности субъективных жалоб, связанных с ДПН, в исследуемых группах (%).

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ в сравнении с исходным уровнем; # $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Достоверное уменьшение болевого синдрома было отмечено в обеих группах, однако в основной оно было более существенно (-36,7%, $p=0,00076$ в сравнении с исходным уровнем, $p=0,015$ в сравнении с контрольной группой). Существенное уменьшение отечности конечностей ($p<0,05$) отметили пациенты обеих групп, но различия между группами были недостоверны ($p=0,76$) (рис. 3.2.1).

Уменьшение степени тяжести клинических проявлений ДПН и болевого синдрома считается главной задачей лечения с ДПН, поэтому основными конечными точками лечения мы считали снижение выраженности неврологической симптоматики по шкалам NSS, NDS и DN4, а также уменьшение болевого синдрома по ВАШ и опроснику Мак-Гилла.

Полученные данные показали, что применение МДМ значительно снижает выраженность проявлений ДПН. Это проявилось в уменьшении через 14 дней суммарных балльных оценок по шкале NSS на 28,6% ($p=0,032$ в сравнении с исходным уровнем, $p=0,038$ в сравнении с контролем) и по опроснику DN4 - на 33,3% ($p=0,027$ в сравнении с исходным уровнем) (табл. 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Динамика выраженности симптомов ДПН после курса терапии

Шкала оценки неврологических нарушений	Период исследования	Основная группа	Контрольная группа
Шкала симптомов нейропатии (NSS), баллы	Исходно	7,0 [6,0; 8,0]	8,0 [6,0; 8,0]
	После лечения	5,0 [5,0; 7,0]*#	7,0 [6,0; 9,0]
	Δ медианы (%)	-28,6%	-12,5%
Шкала неврологического дисфункционального счета (NDS), баллы	Исходно	10,0 [6,0; 12,0]	9,0 [5,0; 11,0]
	После лечения	9,0 [6,0; 11,0]	9,0 [6,0; 11,0]
	Δ медианы (%)	-10,0%	0%
Опросник диагностики нейропатической боли (DN4), баллы	Исходно	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]
	После лечения	4,0 [4,0; 6,0]*	4,0 [4,0; 7,0]
	Δ медианы (%)	-33,3%	-20,0%

Примечание: * $p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

В контрольной группе статистически значимых изменений выраженности неврологических симптомов не отмечено ни по одному оценочному инструменту, хотя отмечалась тенденция к улучшению показателей ($p > 0,05$ в сравнении с исходным уровнем по всем трем шкалам) (табл. 3.3.2).

Процедуры МДМ продемонстрировали свою эффективность не только на выраженность симптомов ДПН в целом, но и избирательно на интенсивность болевого синдрома, что лишний раз свидетельствует в пользу правильного выбора физиотерапевтического фактора.

После завершения курса МДМ в основной группе наблюдалось статистически значимое снижение болевого синдрома по всем оценочным инструментам. В частности, уровень боли по ВАШ снизился на 50% ($p = 0,010$ в сравнении с исходным уровнем, $p = 0,017$ в сравнении с контрольной группой). По опроснику боли Мак-Гилла у пациентов, получивших курс процедур МДМ, выявлено уменьшение рангового индекса боли по сенсорной шкале на 21,1% ($p = 0,0071$ в сравнении с исходным уровнем, $p = 0,035$ в сравнении с контрольной группой), по эмоционально-аффективной шкале на 28,3% ($p = 0,028$ в сравнении с исходным уровнем) и по оценочной шкале на 34,8% ($p = 0,023$ в сравнении с исходным уровнем, $p = 0,038$ в сравнении с контрольной группой). Кроме того, в основной группе отмечалось значимое уменьшение числа выбранных дескрипторов оценочной шкалы на 36,0% ($p = 0,021$ в сравнении с исходным уровнем, $p = 0,037$ в сравнении с контрольной группой). В контрольной группе достоверного изменения уровня болевого синдрома не выявлено ни по одному показателю ($p > 0,05$ в сравнении с исходным уровнем для всех показателей) (табл. 3.3.3).

Таким образом, установлено наличие выраженного биологического потенциала МДМ, ярко проявляющегося в неврологической сфере СД и, что можно объяснить местом приложения физиотерапевтического воздействия – центральные структуры головного мозга.

Таблица 3.3.3 – Динамика интенсивности болевого синдрома у пациентов с ДПН, в зависимости от метода лечения

Показатель		Период исследования	Основная группа	Контрольная группа
Выраженность боли по ВАШ (см)		Исходно	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [3,0; 7,0]
		После лечения Δ медианы (%)	3,0 [2,0; 7,0] *# -50%	5,0 [3,0; 7,0] -17,7%
Опросник боли Мак-Гилла (баллы)	Сенсорная шкала	Исходно	3,8 [2,9; 4,2]	3,6 [2,7; 4,0]
		После лечения Δ медианы (%)	3,0 [2,2; 3,5] -21,1%	3,5 [2,4; 4,0] -2,8%
	Ранговый индекс боли	Исходно	11,4 [9,3; 12,0]	10,9 [9,6; 11,8]
		После лечения Δ медианы (%)	7,2 [5,8; 9,7] **# -36,8%	10,3 [9,0; 11,5] -5,5%
	Эмоционально-аффективная шкала	Исходно	3,5 [2,9; 4,0]	3,6 [3,0; 3,9]
		После лечения Δ медианы (%)	2,9 [2,0; 3,2] -17,1%	3,3 [2,9; 3,8] -8,3%
	Ранговый индекс боли	Исходно	4,6 [3,7; 5,2]	4,8 [3,9; 5,4]
		После лечения Δ медианы (%)	3,3 [2,9; 4,3] * -28,3%	4,0 [3,6; 5,1] -16,7%
Оценочная шкала (субъективная оценка интенсивности боли)	Исходно	2,5 [1,7; 2,8]	2,7 [1,8; 3,0]	
	После лечения Δ медианы (%)	1,6 [1,1; 2,1] *# -36,0%	2,4 [1,7; 2,8] -11,1%	
Ранговый индекс боли	Исходно	2,3 [1,5; 2,7]	2,6 [1,8; 2,7]	
	После лечения Δ медианы (%)	1,5 [1,2; 2,0] *# -34,8%	2,3 [1,8; 2,8] -11,5%	

Примечание: значения приведены в виде Ме [Q1; Q3]; * p<0,05, ** p<0,01 в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # p<0,05 в сравнении с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Поскольку основными конечными точками лечения считали уменьшение степени тяжести клинических проявлений ДПН и болевого синдрома, эффективность терапии в целом оценивали по среднему значению изменения у пациента через 14 дней показателей соответствующих оценочных инструментов, показавших в данном исследовании наибольшую чувствительность к изменению состояния пациентов - NSS, DN4 и ВАШ по формуле: $\Delta \text{ суммарн.} = (\Delta \text{NSS, \%} + \Delta \text{DN4, \%} + \Delta \text{ВАШ, \%})/3$. Для выявления предикторов эффективности терапии МДМ, что являлось одной из задач работы, усредненные результаты лечения у пациентов обеих групп по шкалам NSS, DN4 и ВАШ были классифицированы по четырем критериям, по методике, предложенной ранее Марковым Д.В. (2007) [66] и адаптированной для данного исследования:

- значительное улучшение - существенное уменьшение клинических проявлений заболевания, улучшение самочувствия пациентов ($\Delta \text{ суммарн.} = +20,0\%$ и более);
- улучшение - уменьшение клинических проявлений заболевания была менее выражено, положительная динамика регистрировалась не для всех показателей ($\Delta \text{ суммарн.} = \text{от } +10,0\% \text{ до } +19,9\%$);
- без перемен - отсутствие положительного эффекта лечения ($\Delta \text{ суммарн.} = \pm 9,9\%$);
- ухудшение - усиление клинической симптоматики дистальной формой ДПН, ухудшении общего самочувствия ($\Delta \text{ суммарн.} = -10,0\%$ и более).

Результаты оценки эффективности лечения у 60 пациентов, получавших МДМ, и у пациентов в группе контроля представлены в табл. 3.3.4. Как видно из таблицы, в основной группе высокая эффективность лечения отмечена у 6 пациентов (10,0%), улучшение - у 41 (68,3%). Следует отметить, что в 16,7% случаев наблюдалось отсутствие положительных результатов лечения в этой группе и в 5,0%) - ухудшение. То есть, практически у каждого пятого пациента комплексная терапия, включающая МДМ, была неэффективна. Однако, у большинства пациентов – в 78,3% случаев применение МДМ сопровождалось клиническим улучшением. Для сравнения и объективности анализа, было проанализировано в динамике состояние пациентов в контрольной группе, где применялась только базовая медикаментозная терапия и занятия лечебной

физкультурой в зале. Ни один пациент не отметил значительного улучшения состояния и только в 13,3% пациентов отметили улучшение. У 76,7% пациентов через 14 дней состояние было без значимой динамики и в 10,0% случаев отмечено клиническое ухудшение. Следует отметить, что в основной группе доли пациентов со значительным улучшением и улучшением были достоверно больше, чем в контроле ($p=0,012$ и $p<0,001$, соответственно), а с отсутствием динамики – меньше ($p<0,001$) (табл. 3.3.4).

Таблица 3.3.4 – Результаты лечения пациентов с дистальной ДПН в основной и контрольной группах

Исследуемая группа / достоверность различий частот	Результат лечения, n (%)			
	Значительное улучшение	Улучшение	Без перемен	Ухудшение
Основная группа (n=60)	6 (10,0%)	41 (68,3%)	10 (16,7%)	3 (5,0%)
Контрольная группа (n=60)	0 (0%)	8 (13,3%)	46 (76,7%)	6 (10,0%)
Хи-квадрат	6,31	37,56	43,49	1,08
p	0,012	<0,001	<0,001	0,299

Для повышения статистической значимости, в основной группе мы объединили данные пациентов со сходными результатами лечения. В результате, из 60 пациентов основной группы, получавших терапию методом МДМ, значительное улучшение или улучшение было отмечено у 47 пациентов (78,3%), отсутствие динамики или ухудшение - у 13 человек (21,7%). Для выявления предикторов эффективности МДМ, у пациентов этих групп были проанализированы исходные гендерные, возрастные и клинические характеристики. Также учитывали сезон года, когда проводилось лечение, как вероятный фактор, влияющий на эффективность терапии (табл. 3.3.5).

Таблица 3.3.5 – Взаимосвязь эффективности терапии МДМ у пациентов с ДПН от исходных клинико-возрастных характеристик (n=60)

Характеристики		Результаты лечения	
		Значительное улучшение и улучшение (n=47)	Без перемен и ухудшение (n=13)
Пол пациентов (м/ж)		21/26	5/8
Возраст, годы		58,0 [49,0; 63,0]	57,0 [47,0; 62,0]
ИМТ, кг/м ²		31,4 [27,8; 37,5]	33,9 [28,1; 39,1]
Длительность СД, годы		9,4 [7,2; 13,3]*	13,8 [8,7; 15,9]
HbA1c, %		7,1 [6,0; 7,9]	7,4 [6,1; 8,3]
Сезона года, n (%)	Зима	12/47 (25,5)	3/13 (23,1)
	Весна	14/47 (29,8)	5/13 (38,5)
	Лето	8/47 (17,0)	1/13 (7,7)
	Осень	13/47 (27,7)	4/13 (30,7)
Болевой синдром по ВАШ исходно, см		8,0 [4,0; 9,0]*	5,5 [3,0; 8,0]
Шкала симптомов нейропатии NSS, баллы исходно		8,0 [7,0; 8,5]*	6,5 [6,0; 7,5]
Шкала неврологического дисфункционального счета NDS, баллы исходно		9,3 [6,0; 11,5]	8,8 [5,8; 11,0]
Опросник DN4, баллы исходно		6,5 [4,0; 8,0]*	4,0 [4,0; 6,0]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3];

* - различия между группами статистически значимы при значении коэффициента достоверности $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

Как видно из табл. 3.3.5, группы пациентов с улучшением и отсутствием эффекта после курса МДМ не значимо не различались по соотношению мужчин и женщин, значениям возраста и ИМТ. При этом отчетливо проявлялись следующие

закономерности: лучшие результаты лечения отмечались у пациентов меньшей длительностью заболевания СД 2 типа ($p=0,026$), но при этом с более выраженными симптомами ДПН – у пациентов с хорошими результатами терапии была достоверно выше исходная интенсивность боли по ВАШ ($p=0,034$) и больше балльная оценка степени тяжести неврологических нарушений в целом по шкалам NSS ($p=0,017$) и DN4 ($p=0,042$).

Следовательно, есть основания полагать, что МДМ будет более эффективна у пациентов с более тяжелым течением ДПН, но при этом с меньшей длительностью СД 2 типа и, вероятно, и самой дистальной ДПН.

Более точную, статистически обоснованную информацию может дать корреляционный анализ основных параметров, описывающих исходное состояние пациентов с ДПН, во взаимосвязи с выбранными показателями, интегрирующими результаты лечения. Результаты такого анализа представлены в табл. 3.3.7.

Выявлены достоверные положительные достоверные ($p<0,05$) корреляционные связи между динамикой болевого синдрома по ВАШ после применения МДМ и выраженностью симптомов нейропатии по шкале NSS, с одной стороны, с возрастом и временем с момента верификации диагноза СД 2 типа, с другой (см табл. 3.3.6). То есть, подтверждены данные, приведенные в табл. 3.3.5, что меньшая длительность СД ассоциируется с регрессией после лечения болевого синдрома и неврологических симптомов в целом. Однако, в отличие от ранее полученных данных (см. табл. 3.3.5), аналогичная зависимость получена и для возраста.

Также обнаружены достоверные ($p<0,05$) отрицательные корреляционные зависимости динамики болевого синдрома по ВАШ и неврологических нарушений по шкале NSS от исходной интенсивности боли и выраженности симптомов ДПН. Степень изменения балльного значения по шкале DN4 обратно зависела ($p=0,031$) только от исходного балла по данной шкале (см табл. 3.3.6).

Таблица 3.3.6 – Корреляционный анализ предикторов эффективности МДМ у пациентов с ДПН (n=60)

Исходное состояние пациентов	Динамика показателя в процессе лечения, Δ, %		
	Болевой синдром по шкале ВАШ	Шкала NSS	Шкала NDS
Возраст, годы	0,484729**	0,315728*	0,125820
ИМТ, кг/м ²	0,207684	-0,0574809	0,174926
Длительность заболевания СД, годы	0,255926*	0,486820**	0,180768
Уровень HbA1c, %	0,014234	0,138428	-0,121690
Исходная интенсивность болевого синдрома по ВАШ, см	-0,297809*	-0,213750*	-0,067254
Шкала симптомов нейропатии (NSS), баллы исходно	-0,404549**	-0,397830**	-0,156739
Шкала неврологического дисфункционального счета (NDS), баллы исходно	-0,290917*	-0,168301	-0,241914*
Опросник диагностики нейропатической боли (DN4), баллы исходно	-0,281845*	-0,152027	-0,100635

Примечание: в таблице представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена r или непараметрической гамма-корреляции γ (для конечных величин); корреляционные связи статистически значимы при значении p : * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Выявленные отрицательные корреляционные зависимости свидетельствует в пользу выявленной нами ранее тенденции, свидетельствующей о том, что более высокий уровень патологических проявлений обуславливает более высокую эффективность лечения.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать однозначный вывод о том, что в наибольшей степени эффективность лечения отмечается у пациентов с небольшой длительностью СД и, вероятно, более молодого возраста, но при этом с большей тяжестью проявлений неврологической симптоматики и болевого синдрома. То есть основания полагать, что основными предикторами эффективности лечения пациентов с ДПН по степени выраженности являются молодой возраст, меньшая длительность заболевания СД 2 типа, но при этом, как не парадоксально, высокая выраженность неврологической симптоматики, связанной с ДПН.

При оценке терапевтических эффектов МДМ в качестве дополнительных критериев эффективности были проанализированы показатели углеводного и липидного обмена после проведенного лечения.

Набор исследовательских методик позволял на достаточно высоком научном уровне оценивать состояние этой функциональной системы, что повысило доказательность оценки терапевтических эффектов МДМ при дистальной ДПН и дополнительно изучить механизмы ее действия. Однако, в отличие от данных, полученных в рамках I этапа исследования, где выявлено, что у пациентов с ДПН через 60 минут после *однократной* процедуры МДМ наблюдается достоверное ($p < 0,05$) снижение в крови уровня гликемии и свободного инсулина на 16,3% (см. табл. 3.1.2), после 13 процедур МДМ отмечено только достоверное снижение уровня гликемии ($p = 0,040$ в сравнении с исходным уровнем, $p = 0,046$ в сравнении с контрольной группой). Достоверных изменений уровня инсулинемии и соотношения липидных фракций крови в основной группе выявлено не было ($p > 0,05$). В контрольной группе не обнаружено статистически значимой динамики ни одного из исследуемых лабораторных показателей ($p > 0,05$) (табл. 3.3.7).

Таблица 3.3.7 – Динамика лабораторных показателей углеводного и липидного обмена в сыворотке крови у пациентов с ДПН в основной и контрольной группе

Показатель	Период	Основная группа	Контрольная группа
Глюкоза натощак, ммоль/л	Исходно	7,92 [6,63; 8,54]	7,87 [6,46; 8,72]
	После лечения	7,02 [5,89; 7,95] ^{#*}	7,55 [6,03; 8,34]
Инсулин свободный, мкЕ/мл	Исходно	24,3 [20,4; 24,7]	23,8 [19,6; 24,8]
	После лечения	20,6 [15,9; 23,5]	21,3 [17,2; 25,7]
Холестерин общий, ммоль/л	Исходно	5,72 [4,61; 6,55]	6,03 [5,28; 6,64]
	После лечения	5,63 [4,84; 6,51]	5,96 [5,12; 6,71]
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Исходно	3,92 [3,27; 4,46]	3,73 [3,12; 4,21]
	После лечения	3,94 [3,07; 4,32]	3,69 [3,08; 4,25]
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,06 [0,96; 1,25]	1,02 [0,91; 1,26]
	После лечения	1,12 [0,92; 1,20]	1,05 [0,93; 1,27]
Триглицериды, ммоль/л	Исходно	1,72 [1,15; 2,06]	1,61 [1,21; 2,19]
	После лечения	1,69 [1,17; 2,10]	1,75 [1,26; 2,28]
КА	Исходно	4,7 [3,2; 5,0]	4,6 [3,4; 5,2]
	После лечения	4,4 [3,2; 4,9]	4,5 [3,3; 4,9]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3]* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Ранее в ряде отечественных работ была показана высокая терапевтическая эффективность транскраниальных магнитных воздействий на основные параметры метаболического синдрома. Метаболический синдром и ассоциирующаяся с ним инсулинрезистентность лежит в основе СД 2 типа, поэтому полученные ранее данные имеют важное значение для определения спектра клинического применения МДМ не только для лечения ДПН, но и СД 2 типа в целом [54, 55, 93]. В нашей работе, у пациентов с ДПН подобные изменения обнаружены только в экспериментальной части исследования - в течение 60 минут

после первого воздействия МДМ. Однако, положительное влияние МДМ на уровень гликемии наблюдается и после полного курса из 13 процедур.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что МДМ эффективна в лечении среднетяжелой и тяжелой форм ДПН, способствуя уменьшению выраженности неврологических симптомов и, вероятно, позитивно влияя на состояние углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа.

Курсовое лечение из 13 процедур МДМ, в отличие от стандартного лечения, способствует достоверному ($p < 0,05$) уменьшению симптомов дистальной ДПН по шкале симптомов нейропатии (на 28,6%) и опроснику диагностики нейропатической боли (на 33,3%), снижению интенсивности болевого синдрома по ВАШ (на 50%) и опроснику Мак-Гилла (уменьшение рангового индекса боли по всем шкалам на 28,3-36,8%, числа выбранных дескрипторов - по оценочной шкале на 36,0%), а также снижению уровня гликемии натощак. Основными критериями высокой эффективности лечения являются более молодой возраст, меньшая длительность заболевания СД 2 типа, но при этом более высокая выраженность болевого синдрома и неврологической симптоматики ДПН.

3.4. Влияние курса мезодиэнцефальной модуляции на двигательные и координационные функции пациентов дистальной диабетической полинейропатией

Учитывая полученные нами данные, что у пациентов с ДПН по сравнению с лицами без СД наблюдается повышение времени выполнения теста «Встань и иди», замедление скорости ходьбы по данным 10-метрового теста и оценки на системе С-mill, а также ухудшение статического равновесия по данным стабилومتрии и теста «Стойка на одной ноге» (см. раздел 3.2), эти показатели были выбраны в качестве дополнительных критериев эффективности МДМ. Предполагалось, что применение курсового воздействия методом МДМ может способствовать уменьшению выраженности данных функциональных нарушений у пациентов с дистальной ДПН. Для оценки влияния МДМ на двигательные,

координационные возможности пациентов с ДПН исходно и сразу после завершения лечения проводили тестирование участников исследования с использованием специального комплекса функциональных тестов, стабилотрии и сенсорной беговой дорожки C-Mill.

У пациентов основной группы после проведения курса МДМ достоверно уменьшилось время выполнения теста «Встань и иди» ($p=0,027$) и увеличилось время удержания равновесия в тесте «Стойка на одной ноге» с закрытыми глазами, как на правой ноге ($p=0,012$), так и на левой ноге ($p=0,044$). Причем, медиана времени стояния на правой ноге с закрытыми глазами у пациентов с ДПН, получавших терапию МДМ, была достоверно больше ($p=0,039$), чем в контрольной группе (табл. 3.4.1). Следует отметить, что результаты этих трех тестов, по которым отмечена значимая динамика, у пациентов с ДПН были исходно существенно хуже, чем у практически здоровых людей того-же возраста (см. раздел 3.2). Обращает внимание, что у пациентов контрольной группы не наблюдалось достоверной динамики по результатам ни одного теста ($p>0,05$) (табл. 3.4.1).

Контроль стабилотрии в динамике, после завершения лечения, проводился только в тесте с закрытыми глазами, поскольку именно при этом условии выполнения процедуры были выявлены наиболее значимые изменения равновесия у пациентов с ДПН в сравнении со здоровыми добровольцами (см. раздел 3.2). В результате проведенного лечения МДМ, через 14 дней в тесте с закрытыми глазами выявлено достоверное улучшение таких показателей стабилотрии, как РПФ (уменьшение на 20,1%, $p=0,019$ в сравнении с исходным уровнем, $p=0,035$ в сравнении с контрольной группой), РПС (уменьшение на 28,1%, $p=0,022$ в сравнении с исходным уровнем, $p=0,048$ в сравнении с контрольной группой) и СИПСКГ (уменьшение на 28,8%, $p=0,034$ в сравнении с исходным уровнем) (табл. 3.4.2).

Таблица 3.4.1 – Влияние курса терапии МДМ на результаты функциональных тестов на оценку скорости передвижения и баланса у пациентов с ДПН

Тест	Период исследования	Основная группа (МДМ + базовая терапия)	Контрольная группа (базовая терапия)
Встань и иди, сек	Исходно	11,0 [7,0; 13,0]	11,0 [8,0; 14,0]
	После лечения	13,0 [9,0; 16,0]*	11,0 [7,0; 16,0]
Скорость ходьбы при прохождении 10 м, м/с	Исходно	1,0 [0,9; 1,8]	1,5 [1,1; 1,7]
	После лечения	2,0 [1,3; 2,2]	1,5 [1,2; 1,7]
Смещение вперед в тесте Фукуды, м	Исходно	1,0 [0,5; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]
	После лечения	1,0 [0,0; 1,5]	1,0 [0,5; 1,0]
Смещение при развороте в тесте Фукуды, градусы	Исходно	40,0 [25,0; 45,0]	40,0 [25,0; 45,0]
	После лечения	30,0 [20,0; 40,0]	40,0 [20,0; 45,0]
Стойка на правой ноге с открытыми глазами, сек	Исходно	7,0 [5,0; 10,0]	7,0 [5,0; 11,0]
	После лечения	8,0 [7,0; 13,0]	7,0 [6,0; 12,0]
Стойка на левой ноге с открытыми глазами, сек	Исходно	4,0 [1,0; 8,0]	4,5 [2,0; 9,0]
	После лечения	5,5 [2,0; 9,0]	4,5 [2,0; 9,0]
Стойка на правой ноге с закрытыми глазами, сек	Исходно	2,5 [0; 3,0]	3,0 [0; 3,0]
	После лечения	4,0 [1,0; 5,0]* #	2,0 [0; 3,0]
Стойка на левой ноге с закрытыми глазами, сек	Исходно	1,0 [0; 3,5]	1,0 [0; 3,0]
	После лечения	2,0 [0; 4,0] *	1,0 [0; 3,5]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3];

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона),

$p < 0,05$ в сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни).

В контрольной группе при тесте с закрытыми глазами через 14 дней достоверных изменений показателей стабиллограммы не обнаружено (табл. 3.4.2).

Таблица 3.4.2 – Динамика показателей стабиллометрии у пациентов с ДПН после применения МДМ и в контроле (тест с закрытые глазами)

Показатель стабиллометрии	Период исследования	Основная группа	Контрольная группа	Δ (%) Основная/ контрольная
РПФ, мм	Исходно	9,37 [4,64; 23,8]	8,92 [3,80; 19,8]	-20,1 / +2,7
	Через 14 дней	7,49 [2,41; 14,6]*#	9,16 [3,02; 19,9]	
РПС, мм	Исходно	10,45 [4,27; 19,5]	10,68 [3,61; 17,6]	-28,1 / -10,8
	Через 14 дней	7,51 [3,28; 11,6]*#	9,53 [3,34; 18,9]	
ССПЦД, мм/сек	Исходно	13,89 [8,45; 23,2]	14,78 [7,31; 28,3]	-14,0 / -4,2
	Через 14 дней	11,94 [6,49; 22,8]	14,16 [6,35; 25,1]	
СИПСКГ, мм/сек	Исходно	42,81 [9,48; 61,7]	38,27 [9,3; 42,2]	-28,8 / -9,5
	Через 14 дней	30,47 [5,23; 34,9]*	34,65 [8,05; 38,6]	

Примечание: значения приведены в виде $Me [Q1; Q3]$; * - $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # - $p < 0,05$ в сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни).

Полученные данные свидетельствуют о значимом улучшении функции статического равновесия у пациентов с клинической формой ДПН нижних конечностей после 13 процедур МДМ.

Оценка в динамике параметров биомеханики ходьбы на сенсорной беговой дорожке-эргометре с биологической обратной связью С-Mill выявила через 14 дней достоверную динамику только одного исследуемого параметра: в основной группе отмечено повышение скорости ходьбы, которое рассчитывается прибором в количестве шагов в минуту ($p=0,046$). В контрольной группе каких-либо статистически значимых изменений скорости и параметров ходьбы выявлено не было (табл. 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Динамика скорости и биомеханики ходьбы у пациентов с ДПН в основной и контрольной группах по данным тестирования на сенсорной беговой дорожке C-Mill

Исследуемый параметр ходьбы	Период исследования	Основная группа	Контрольная группа
СХ (число шагов в минуту)	Исходно	80,0 [63,0; 92,0]	78,0 [66,0; 91,0]
	После лечения	90,0 [72,0; 115,0] *	85,0 [62,0; 94,0]
ШШ, мм	Исходно	182,0 [133,0; 238,0]	185,0 [133,0; 226,0]
	После лечения	182,0 [126,0; 246,0]	179,0 [131,0; 219,0]
ДШПН, мм	Исходно	419,0 [306,0; 451,0]	413,0 [318,0; 469,0]
	После лечения	432,0 [348,0; 478,0]	432,0 [348,0; 478,0]
ДШЛН, мм	Исходно	412,0 [254,0; 443,0]	401,0 [263,0; 488,0]
	После лечения	420,0 [385,0; 496,0]	422,0 [354,0; 491,0]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3];

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона.

Не вызывает сомнения, что МДМ реализует свой терапевтический эффект через изменение активности регуляторных структур головного мозга. Поскольку центральная нервная система выполняет сложную функцию по анализу всей поступающей информации от различных сенсорных систем: визуальной, проприорецептивной, вестибулярной, экстерорецептивной.

Таким образом, проведенные исследования показали, что лечение методом МДМ способствует повышению у пациентов ДПН двигательных возможностей, что отражается в достоверном ($p < 0,05$) повышении скорости ходьбы и сокращении времени выполнения теста «Встань и иди», а также улучшает функцию статического равновесия, что проявляется в увеличении времени удержания равновесия в тесте «Стойка на одной ноге» с закрытыми глазами и в уменьшении по данным стабилومتрии РПФ - на 20,1%, РПС на 28,1% и СИПСКГ - на 28,8%.

Для оценки эффективности МДМ у пациентов с дистальной ДПН рекомендуется использовать не только инструменты для определения

выраженности неврологических нарушений (шкалу симптомов нейропатии NSS и опросник диагностики нейропатической боли DN4) и болевого синдрома (ВАШ и опросник Мак-Гилла), но и информацию о функции статического равновесия по данным стабилотрии и теста «Стойка на одной ноге» и о двигательных возможностях по результатам функциональных тестов на скорость ходьбы и инструментальных методов оценки скорости и биомеханики походки.

3.5. Отдаленные результаты применения мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с диабетической полинейропатией

Через 3, 6 и 12 месяцев после завершения лечения собиралась информация по упрощенной схеме о состоянии здоровья пациентов с ДПН, как в основной, так и в контрольной группах. Всем пациентам были розданы анкеты, позволяющие оценить выраженность неврологических симптомов (опросники NSS, NDS и DN4) и болевого синдрома по ВАШ. Кроме того, в вышеуказанные временные периоды проводился контроль изменений качества жизни по опроснику SF-36 и исследовались уровни глюкозы натощак и HbA1c в венозной крови.

Из 120 пациентов с ДПН, включенных в III этап исследования и закончивших 2х-недельный курс лечения, прошли контрольное обследование через 3 месяца 56 в основной группе и 51 в контрольной, через 6 месяцев – 50 и 46, соответственно, через 12 месяцев – 42 и 39, соответственно.

Было установлено, что у пациентов основной группы, проходивших лечение с применением МДМ, через 3 месяца была ниже по сравнению с контрольной группой выраженность неврологических симптомов ДПН по шкале симптомов нейропатии NSS (в среднем на 25,0%, $p=0,040$) и по опроснику диагностики нейропатической боли DN4 (на 33,3%, $p=0,028$), значения данных показателей через 3 месяца статистически значимо не отличались от исходных значений до начала лечения ($p>0,05$) (табл. 3.5.1).

Таблица 3.5.1 – Динамика неврологических симптомов у пациентов с дистальной ДПН в отдаленном периоде наблюдения

Симптом	Период наблюдения	Основная группа	Контрольная группа
Шкала симптомов нейропатии (NSS), баллы	До лечения	7,0 [6,0; 8,0]	8,0 [6,0; 8,0]
	После лечения	5,0 [5,0; 7,0]*#	8,0 [6,0; 9,0]
	Через 3 месяца	6,0 [5,0; 7,0] #	8,0 [6,0; 8,5]
	Через 6 месяцев	7,0 [6,0; 8,5]	7,5 [6,0; 9,0]
	Через 12 месяцев	7,0 [5,5; 8,0]	8,0 [5,5; 9,0]
Шкала неврологического дисфункционального счета (NDS), баллы	До лечения	10,0 [6,0; 12,0]	9,0 [5,0; 11,0]
	После лечения	9,0 [6,0; 11,0]	9,0 [6,0; 11,0]
	Через 3 месяца	8,5 [5,0; 11,0]	10,0 [6,0; 11,0]
	Через 6 месяцев	10,0 [6,0; 12,0]	9,0 [5,0; 12,0]
	Через 12 месяцев	9,5 [5,0; 11,0]	9,0 [6,0; 12,0]
Опросник диагностики нейропатической боли (DN4), баллы	До лечения	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]
	После лечения	4,0 [4,0; 6,0]*	4,0 [4,0; 7,0]
	Через 3 месяца	4,0 [3,5; 7,0]#	6,0 [4,5; 8,0]
	Через 6 месяцев	5,0 [4,0; 8,0]	6,0 [4,5; 8,0]
	Через 12 месяцев	6,0 [4,0; 7,5]	5,5 [4,0; 8,0]

Примечание: значения приведены в виде Me [Q1; Q3];

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

По данным ВАШ интенсивность болевого синдрома у пациентов основной группы через 3 месяца после завершения лечения также была достоверно меньше в среднем на 40,0%, чем в контрольной группе ($p=0,025$), но при этом уровень боли по ВАШ через 3 месяца после завершения терапии достоверно не отличался от исходного уровня ($p > 0,05$) (рис. 3.5.1).

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ, см

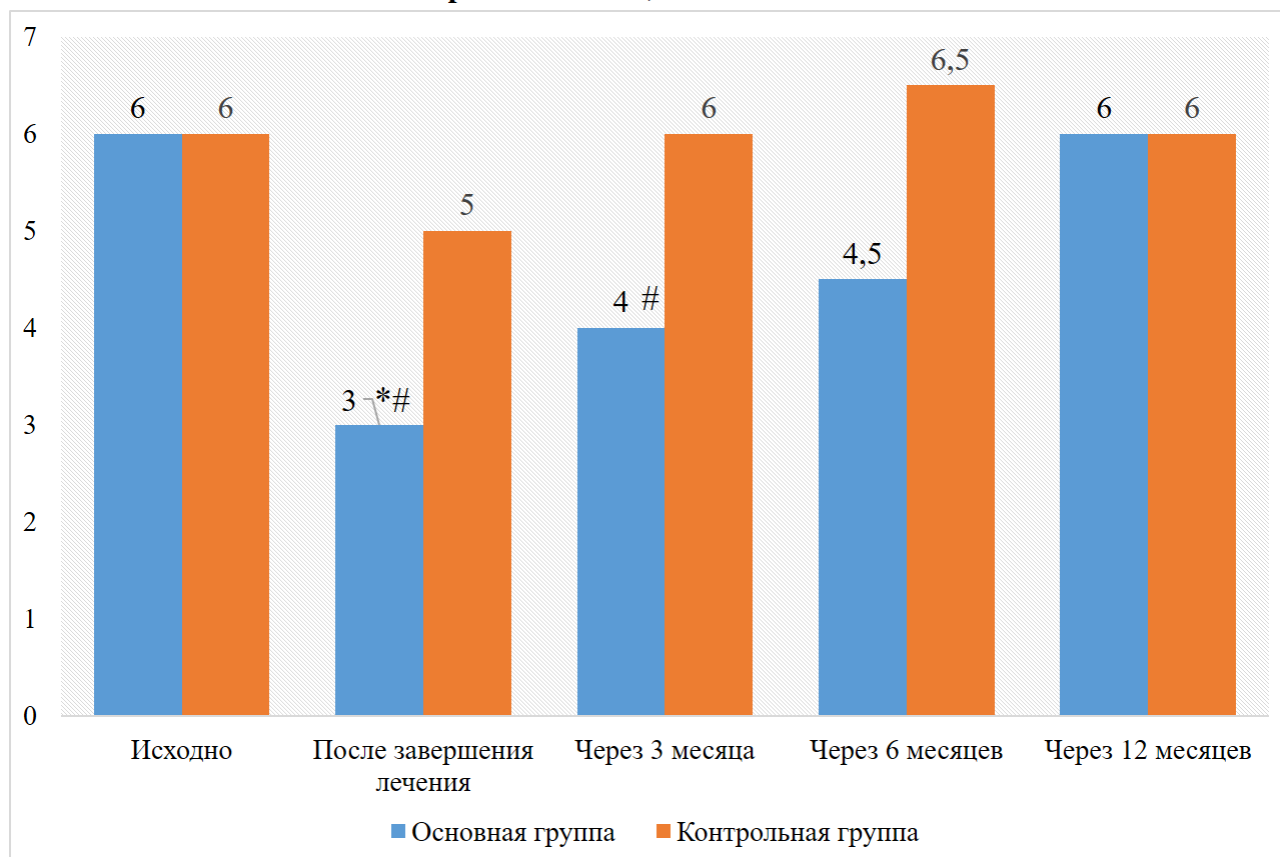


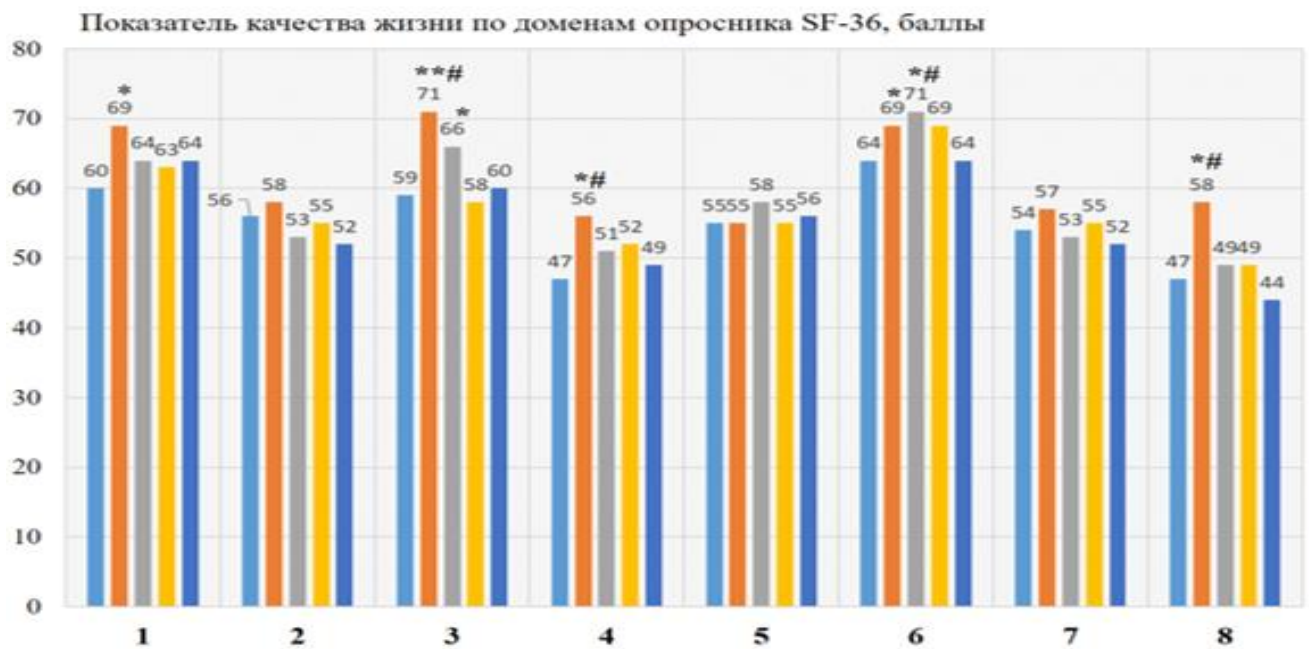
Рисунок 3.5.1 – Динамика болевого синдрома по ВАШ у пациентов с ДПН в основной и контрольной группах в отдаленном периоде наблюдений

Примечание: Значения приведены в виде медиан. * $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой на том же этапе наблюдения (критерий Манна-Уитни).

Полученные данные свидетельствуют, что эффект МДМ в отношении неврологических симптомов ДПН сохраняется как минимум в течение 3-х месяцев после завершения терапии. Отсутствие статистически значимых различий между значениями через 3 месяца по сравнению с исходными можно объяснить уменьшением численности выборок пациентов в группах на отдаленных этапах из-за выбывания по разным причинам, не связанным с исследованием.

Изменения показателей качества жизни у пациентов основной и контрольной групп по доменам опросника SF-36 сразу после лечения и в отдаленном периоде наблюдений представлены на рис. 3.5.2.

Основная группа



Контрольная группа

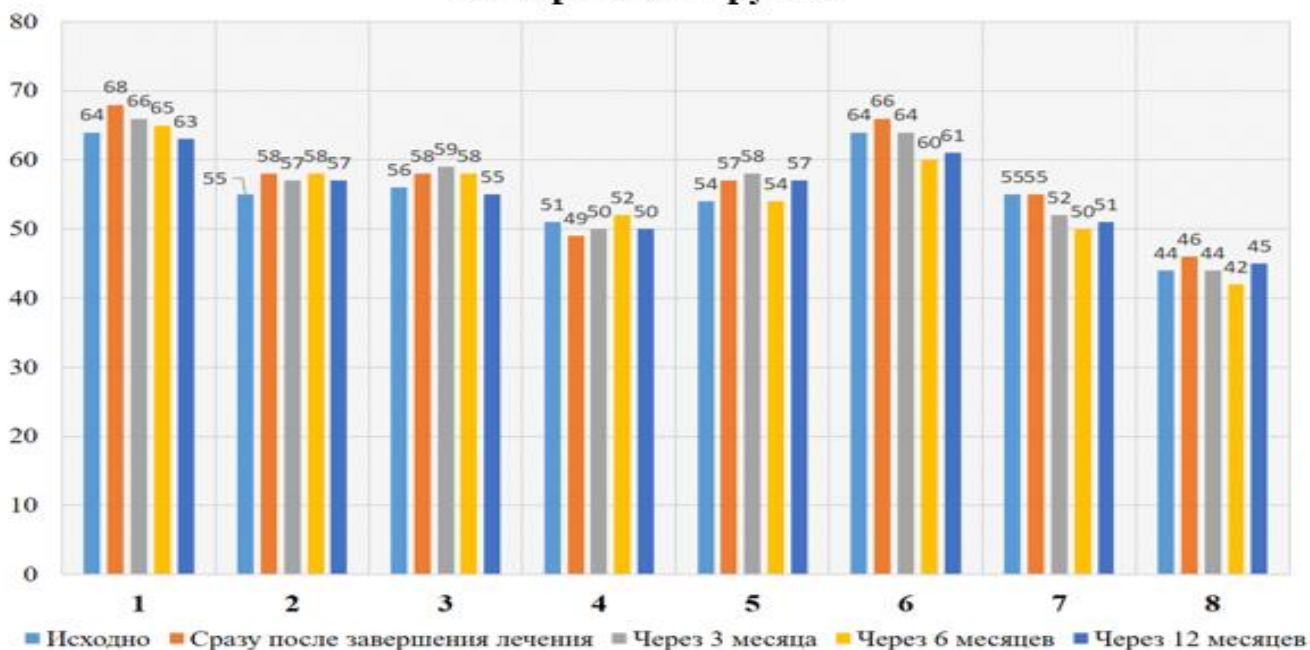


Рисунок 3.5.2 – Динамика показателей качества жизни по доменам опросника SF-36 сразу после лечения и в отдаленном периоде наблюдений.

Примечание: на рисунке цифрами обозначены домены SF-36: 1 - Физическое функционирование; 2 – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; 3 - Выраженность боли; 4 - Общий уровень здоровья; 5 - Жизненная активность; 6 - Социальное функционирование; 7 - Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; 8 - Психическое здоровье. Значения приведены в виде медиан; * $p < 0,05$, ** $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона), # $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Как видно на рис. 3.5.2, сразу после завершения терапии в основной группе отмечено достоверное повышение балльных значений 5 из 8 доменов шкалы SF-36: 1 - Физическое функционирование ($p=0,035$ по сравнению с исходным уровнем); 3 - Выраженность боли ($p=0,0017$ по сравнению с исходным уровнем, $p=0,022$ по сравнению с контрольной группой); 4 - Общий уровень здоровья ($p=0,029$ по сравнению с исходным уровнем, $p=0,014$ по сравнению с контрольной группой); 6 - Социальное функционирование ($p=0,040$ по сравнению с исходным уровнем); 8 - Психическое здоровье ($p=0,013$ по сравнению с исходным уровнем, $p=0,025$ по сравнению с контрольной группой).

Полученные данные важны исходя из того, что значимые положительные изменения после лечения были получены как раз по тем доменам опросника SF-36, по которым у пациентов ДПН в целом наблюдается существенное ухудшение качества жизни по сравнению с лицами без СД: физическое функционирование, общий уровень здоровья, социальное функционирование и психическое здоровье» (см. рис. 3.2.1).

У пациентов, проходивших терапию с применением МДМ, достоверные положительные изменения качества жизни по ряду доменов шкалы SF-36, сохранялись и через 3 месяца после завершения лечения. Так, через 3 месяца в основной группе медиана балльного значения по домену «Выраженность боли» была достоверно выше по сравнению с уровнем до лечения (на 11,9%, $p=0,023$), а по домену «Социальное функционирование» - выше по сравнению с исходным уровнем (на 10,9%, $p=0,022$) и группой контроля на данном этапе наблюдения (на 10,9%, $p=0,048$). Обращает на себя внимание, что в контрольной группе по данным динамической оценки результатов заполнения анкеты SF-36, каких-либо значимых изменений показателей качества жизни не отмечено (рис. 3.5.2).

Таким образом, продемонстрировано положительное влияние МДМ-терапии на ряд аспектов качества жизни пациентов с ДПН, связанных с физическими функциями, уровнем болевого синдрома, самооценкой пациентом своего общего уровня здоровья, социальной активностью и психологическим здоровьем. Важно,

что даже через 3 месяца сохраняется эффект проведенного курса МДМ на интенсивность боли и уровень социальной активности пациентов с СД 2 типа.

Уровень HbA1c является основным параметром, отражающим средний уровень гликемии у пациента за последние 3 месяца, именно поэтому исследование данного показателя не проводилось сразу после завершения лечения, а оценивалось только в отдаленном периоде наблюдений с кратностью не реже 1 раза в 3 месяца.

Не было выявлено достоверной динамики уровня HbA1c через 3, 6 и 12 месяцев ни в основной, ни в контрольной группе. Однако через 3 месяца после завершения лечения в основной группе отмечена четкая, хотя и не достоверная ($p=0,062$) тенденция к снижению уровня HbA1c, в контрольной группе – наоборот, заметная тенденция к повышению данного показателя ($p=0,069$). Различия между группами на этапе 3х-месячного наблюдения оказались статистически значимы ($p=0,043$) (рис. 3.5.3).

Медиана уровня HbA1c (%)

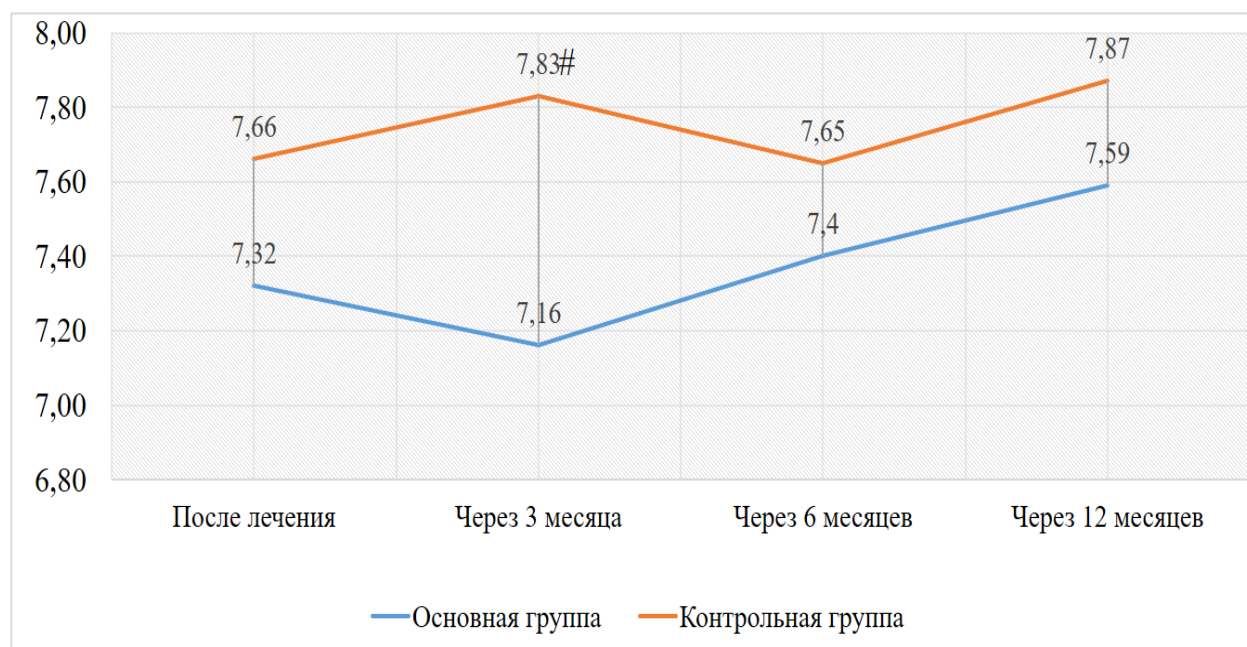


Рисунок 3.5.3 – Динамика HbA1c (%) в отдаленном периоде наблюдений после завершения лечения.

Примечание: # $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Полученные данные, с одной стороны, могут быть связаны с системным эффектом МДМ-терапии (см. раздел 3.1), с другой - положительным влиянием МДМ на уровень гликемии непосредственно после завершения лечения (см. табл. 3.3.7) и возможной пролонгацией этого эффекта. Следует отметить, что характер контроля СД со стороны эндокринологов по месту жительства у пациентов обеих групп был стандартным существенно не менялся на протяжении периода исследования.

Результаты отдаленных наблюдений уровня гликемии представлены на рис. 3.5.4. При контрольном исследовании через 3 месяца отмечена тенденция к снижению концентрации глюкозы в плазме в основной группе, однако эти изменения были не достоверны ($p=0,058$). На всех этапах отдаленного наблюдения (3, 6 и 12 месяцев) уровень гликемии в обеих группах статистически значимо не отличался от исходных значений ($p>0,05$). Также не наблюдалось достоверных различий ($p>0,05$) в показателях гликемии натощак между группами ни на одном этапе исследования (рис. 3.5.4).

Медиана уровня глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)

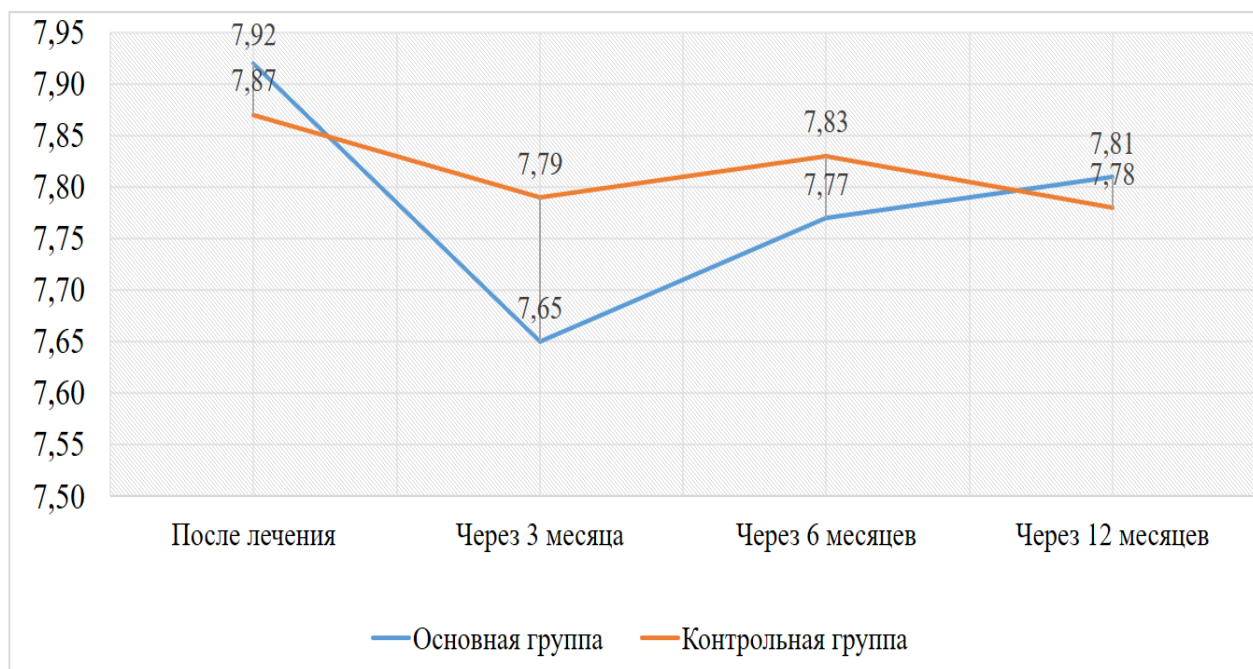


Рисунок 3.5.4 – Динамика гликемии натощак (ммоль/л) в отдаленном периоде наблюдений после завершения лечения.

Нами было выявлено, что достоверное ($p < 0,05$) снижение в крови концентрации глюкозы натошак наблюдается у пациентов с ДПН, как через 60 минут после однократной процедуры МДМ (см. раздел 3.1), так и сразу после завершения курса лечения из 13 процедур МДМ (см. раздел 3.3). Очевидно, что положительный эффект МДМ на уровень гликемии при СД 2 типа наблюдается только непосредственно в процессе прохождения терапии МДМ, но не в отдаленном периоде после завершения лечения.

Полученные результаты в целом свидетельствуют о том, что регуляция углеводного обмена под влиянием курсового приема МДМ оказалась более чувствительна, чем система контроля обмена липидов. Учитывая, что гипергликемия при СД 2 типа является прямым следствием резистентности к инсулину, можно предположить, что выбранный нами физиотерапевтический фактор свое основное влияние на метаболические реакции реализует через повышения чувствительности тканей к этому гормону.

Таким образом, эффективность МДМ у пациентов с СД 2 типа подтвердилась и по результатам отдаленных наблюдений. На основании полученных данных можно заключить, что у пациентов с дистальной ДПН на фоне СД 2 типа клиническая эффективность МДМ сохраняется в течение 3х месяцев после завершения лечения. Курсовое применение МДМ в отдаленном периоде позволяет сохранить выраженную положительную динамику результатов, полученных непосредственно после лечения: через 3 месяца после завершения терапии наблюдается существенное ($p < 0,05$) снижение выраженности неврологических нарушений по шкале симптомов нейропатии на 25,0% и по опроснику диагностики нейропатической боли - на 33,3%, уменьшение интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале на 40,0% и повышение показателя качества жизни по домену шкалы SF-36 «Социальное функционирование» на 10,9%, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение.

Анализ побочных эффектов МДМ, проводимый на протяжении всего периода исследования, показал хороший профиль безопасности данного физического фактора. Незначительно и умеренно выраженные нежелательные явления были отмечены в сумме у 8 пациентов (в 13,3% случаев) и присутствовали только в течение первых 3-х дней МДМ-процедур. 5 пациентов (8,3%) жаловались на появление головных болей, 1 пациент (1,7%) – на появление небольшой сонливости и 2 (3,3%) – на появление ярких, красочных ночных сновидений. Данные нежелательные явления проходили самостоятельно или после применения симптоматической терапии и не требовали досрочного прекращения курса терапии МДМ. На этапе наблюдения отдаленных эффектов применения МДМ-терапии появления каких-либо отсроченных побочных эффектов не отмечено.

Учитывая полученные данные, можно рекомендовать проведение повторных курсов лечения пациентов с дистальной формой ДПН на фоне СД 2 типа с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) - одно из наиболее распространенных и тяжелых социально-значимых заболеваний современного здравоохранения. Ежегодно вследствие развития хронических осложнений СД умирают около 6,7 млн человек в возрасте 40-70 лет [51, 124]. Значение СД для современного здравоохранения обусловлено высокой частотой и значимостью его осложнений, в том числе ДПН [26, 27, 51].

Дистальная ДПН является самой часто встречающейся формой диабетических нейропатий и считается наиболее распространенной формой нейропатий в целом [146]. Периферическая ДПН, как минимум на ранних стадиях, присутствует в среднем у 42-51% взрослых с СД 2 типа [45, 140, 166].

Развитие ДПН сопровождается болью, парестезиями, нарушениями вибрационной, болевой, температурной и тактильной чувствительности [20, 23, 79, 83, 126, 135, 146, 185]. Один из наиболее часто встречающихся симптомов дистальной ДПН – болевой синдром нередко является лидирующей жалобой у пациентов с ДПН и поэтому становится главной точкой приложения разнообразных методов лечения этого заболевания [2, 18].

Лечение ДПН требует комплексного подхода с использованием как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии [1, 67, 98, 106, 135, 185]. Наиболее сложным в плане получения клинического эффекта представляется лечение ДПН на стадии выраженных клинических проявлений, прежде всего болевой формы [96, 169, 112, 184]. Поэтому крайне актуально введение комплексные программы лечения и реабилитации пациентов с дистальной ДПН современных эффективных немедикаментозных технологий [154, 158].

Существует насущная потребность в более качественных, современных и индивидуализированных подходах к лечению ДПН. Последние тенденции в изменении терапевтических подходов при ДПН смешаются в сторону

индивидуализированного лечения и требуют терапии, основанной на изучении патогенетических механизмов, а также более широкого применения немедикаментозных методов лечения [169].

Комплексное применение медикаментозных и нелекарственных методов лечения может, вероятно, повысить эффективность терапии моторных и сенсорных нарушений при дистальной ДПН, предупредить развитие инвалидизации и снизить экономические затраты на лечение и социальное обеспечение пациентов с СД 2 типа.

Особый интерес в этом аспекте представляет применение метода МДМ, которая за счет воздействия на структуры центральной нервной системы может активировать ее регуляторный потенциал и оказывать системные клинические эффекты при различных заболеваниях, в том числе при СД [8, 42, 80]. Однако лишь в единичных зарубежных исследованиях МДМ применялась для лечения дистальной формы ДПН и только зарубежными авторами [153, 183], и эти данные об эффективности МДМ при ДПН скудны и противоречивы.

Наша работа была посвящена научному обоснованию нового метода лечения пациентов с дистальной ДПН на фоне СД 2 типа путем включения в комплекс терапевтических мероприятий процедур мезодиэнцефальной модуляции. Исследование проводилось в 3 этапа и включило 180 участников: 120 пациентов с СД 2 типа с диагностированной ДПН, дистальной симметричной формой, а также 60 практически здоровых добровольцев.

До сих пор не было данных о механизмах действия, характере и выраженности системных эффектов МДМ у пациентов с неврологическими осложнениями СД, в связи с этим, I этап работы был посвящен изучению системных эффектов МДМ у пациентов с клиническими проявлениями ДПН на фоне СД 2 типа и проведен в форме открытого плацебо-контролируемого исследования. В исследования I этапа вошли 26 пациентов с дистальной ДПН (медиана возраста - 57,0 [52,0; 61,0] лет, длительности заболевания СД 2 типа - 13,0 [8,0; 16,5] лет, выраженности клинических проявлений ДПН по шкале симптомов нейропатии NSS - 7,0 [5,0; 7,0] баллов). Методом простой рандомизации 26

пациентов были разделены на исследуемую группу, в которой пациенты получали однократное физиотерапевтическое воздействие методом МДМ длительностью 30 минут, и группу плацебо, где имитировалась работа лечебной аппаратуры (эффект плацебо).

Было установлено, что МДМ даже при однократном применении оказывает значимое системное воздействие на различные функциональные системы: через 60 минут после процедуры МДМ наблюдается достоверное снижение выраженности неврологических симптомов по шкале NDS (на 20,4%) и интенсивности болевого синдрома по ВАШ (на 37,7%), а также снижение в крови уровней кортизола (на 8,1%), гликемии (на 11,4), свободного инсулина (на 16,3%) и повышение концентрации серотонина (на 16,6%).

Снижение гиперинсулинемии в процессе применения МДМ свидетельствует об уменьшении резистентности тканей к инсулину, то есть о вероятном терапевтическом влиянии исследуемого физиотерапевтического фактора на основные механизмы развития СД 2 типа. Кратковременное повышение продукции кортизола через 15 минут после процедуры МДМ (в среднем на 10,9%), вероятно, является следствием стрессорного воздействия изучаемого физического фактора. В работах по изучению механизмов действия природных и физических факторов указывается, что повышение адаптационных возможностей организма человека всегда происходит за счет первичной мягкой стрессорной реакции на непривычное воздействие [15, 72].

Вторым важным фактом явилось анальгетический эффект МДМ. Болевой синдром является одной из характерных особенностей ДПН и поскольку он носит хронический характер, то в значительной степени осложняет качество жизни пациентов. Примечательно, что транскраниальное физиотерапевтическое воздействие сопровождается не только снижением субъективного восприятия боли, но и подкрепляется достоверным увеличением продукции серотонина.

Особо отметим неврологическую составляющую терапевтического воздействия МДМ. Она проявилась как в регрессе неврологических симптомов заболевания по шкале неврологического дисфункционального счета, однако, эти

изменения были обусловлены преимущественно уменьшением составляющей болевого синдрома в общем счете шкалы NDS, но не улучшением разных типов чувствительности.

Есть мнение, что ДПН является независимым фактором нарушения походки, нарушений баланса и повышения риска падений, клинические последствия которых включают травмы, психологические расстройства и снижение физической активности [91, 167]. Однако доказательной базы в этом отношении недостаточно. Определение степени тяжести и характера нарушений баланса и биомеханики ходьбы также необходимо при формировании лечебных и реабилитационных программ для пациентов с ДПН.

В связи с этим, II этап нашей работы был посвящен оценке нарушений двигательных и координационных функциональных возможностей у пациентов с дистальным типом ДПН и включил 120 пациентов с СД 2 типа и диагностированной дистальной ДПН на стадии клинических проявлений. В качестве здорового контроля была сформирована группа из 60 практически здоровых добровольцев, не имеющих нарушений углеводного обмена. Для оценки нарушений функции передвижения и баланса нами применялись, как комплекс специальных функциональных тестов, так и объективные инструментальные методы исследования.

Результаты II этапа работы показали, что у пациентов с ДПН по сравнению с лицами без СД того же возраста, увеличено время выполнения теста «Встань и иди» (на 28,6%) и снижена скорость ходьбы (на 11,8%), что свидетельствует о значимом нарушении функции передвижения у пациентов с ДПН. Этот вывод был подтвержден данными тестирования на беговой дорожке-эргометре с функцией биологической обратной связи C-mill, которое выявило статистически значимое снижение скорости ходьбы (на 16,0%) и увеличение ширины шага (на 11,5%).

Также нами было показано, что у пациентов с ДПН значительно нарушена функция баланса, что проявляется в снижении времени удержания равновесия в тесте Стойка на одной ноге и по данным стабилومتрии. Наиболее выраженные изменения обнаружены в тестах с закрытыми глазами. Преимущественная роль

именно ДПН, а не возраста или, например, значений ИМТ в появлении двигательных и координационных нарушений при СД 2 типа была подтверждена с помощью многофакторного корреляционного анализа.

Наши результаты согласуются с данными зарубежных [152, 167] и отечественных работ [91], также содержащими свидетельства, о том, что развитие дистальной формы ДПН приводит к ухудшению функции передвижения и баланса, однако в этих работах данные были получены с помощью других, отличных от использованных в нашей работе, методов исследования равновесия. Выявленные патологические изменения обусловлены, вероятно, не только неврологическими осложнениями СД со стороны нижних конечностей, но и связаны с центральными механизмами поддержки равновесия, которые, безусловно, тоже могут страдать при СД.

Полученные данные послужили основанием для включения в программу лечения пациентов ДПН на III этапе исследования специального комплекса лечебной гимнастики, применявшегося в качестве базовой немедикаментозной терапии, как в основной, так и в контрольной группах.

В рамках III этапа исследования мы изучали эффективность курсовой терапии МДМ у пациентов с дистальной ДПН, в том числе на отдаленных этапах наблюдения. Исследуемую выборку составили 120 пациентов с ДПН, которые методом простой рандомизации были разделены на 2 группы - основную группу (n=60), где пациенты на фоне терапии СД и занятий лечебной физкультурой дополнительно получили курс из 13 процедур МДМ, и контрольную (n=60), в которой пациентам была назначена только стандартная терапия СД и лечебная гимнастика.

Методы лечебной физкультуры, в том числе с визуальной обратной связью, широко применяются в программах лечения дистальной формы ДПН [9, 94, 110, 142, 152, 160, 170, 176]. Поэтому вместе со стандартной медикаментозной терапией, в качестве базового метода немедикаментозной терапии в основной и контрольной группах применялись занятия лечебной гимнастикой в зале в объеме 13 процедур.

Болевой синдром – один из наиболее часто встречающихся симптомов дистальной ДПН, который обычно становится главной точкой приложения терапевтических вмешательств [2, 18]. Было установлено, что курсовое лечение методом МДМ у пациентов с ДПН способствует достоверному уменьшению выраженности неврологической симптоматики, прежде всего, болевого синдрома. Сделать данное заключение позволило получение данных о достоверном уменьшении на фоне МДМ-терапии неврологических жалоб пациентов, в частности, на парестезии, чувство «беспокойных ног», сведение мышц, судороги, болезненную холодность и онемение, а также снижении средних балльных значений неврологических шкал NSS и DN4 и уменьшении интенсивности боли по оценочным инструментам ВАШ и опроснику Мак-Гилла.

Полученные данные согласуются с результатами зарубежных работ о выраженном влиянии процедур электростимуляции головного мозга на интенсивность боли при ДПН [153, 183].

Проведенный анализ зависимости исходов применения МДМ от гендерных и клинико-возрастных факторов позволяет сделать однозначный вывод о том, что в наибольшей степени эффективность лечения отмечается у пациентов с небольшой длительностью СД и, вероятно, более молодого возраста, но при этом с большей тяжестью проявлений неврологической симптоматики и болевого синдрома. То есть основания полагать, что основными предикторами эффективности лечения пациентов с ДПН по степени выраженности являются молодой возраст, меньшая длительность заболевания СД 2 типа, но при этом, как не парадоксально, высокая выраженность неврологической симптоматики, связанной с ДПН.

Также были получены данные, свидетельствующие о значимом улучшении функции статического равновесия и биомеханики ходьбы у пациентов с клинической формой ДПН нижних конечностей после 13 процедур МДМ. Так, у пациентов, которым была назначена МДМ-терапия, в отличие от пациентов, получавших стандартное лечение, отмечено повышение скорости ходьбы и сокращение времени выполнения теста «Встань и иди», а также увеличение

времени удержания равновесия в тесте «Стойка на одной ноге» с закрытыми глазами и улучшение показателей стабиллометрии.

Ранее метод МДМ применяется в комплексе санаторно-курортного лечения пациентов с цереброваскулярной недостаточностью [16, 49], для повышения адаптивных возможностей спортсменов [100] и у пациентов кардиологического профиля [43, 56, 88]. В этих работах было показано, что МДМ положительно влияет на микроциркуляцию и уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции. Наличием именно этого эффекта в сочетании с выраженным обезболивающим действием, вероятно, можно объяснить улучшение двигательных функций и равновесия у пациентов с ДПН после курсового лечения МДМ.

Одной из задач исследования была оценка отдаленных результатов МДМ у пациентов с ДПН. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффект МДМ в отношении неврологических симптомов ДПН и регрессии болевого синдрома проявляется как минимум 3 месяца после завершения терапии. Также до 3х месяцев сохраняются достоверные положительные изменения качества жизни по ряду доменов шкалы SF-36, таких как выраженность боли и социальное функционирование.

Долговременность клинического эффекта, очевидно, характерна именно для метода МДМ, но не наблюдается при применении других методов транскраниального физического воздействия. Так частотно-модулированная электромагнитная стимуляция эффективна в отношении болевого синдрома при ДПН, но только в краткосрочной, а не в долгосрочной перспективе [154, 158].

Наконец, получены данные, позволяющие предполагать положительный эффект МДМ на состояние углеводного обмена на отдаленных этапах наблюдения: через 3 месяца после завершения лечения в основной группе отмечена четкая, хотя и не достоверная тенденция к снижению уровня HbA1c, но различия с контрольной группой оказались статистически значимы ($p=0,043$).

Эти результаты, с одной стороны, могут быть связаны с системным эффектом МДМ-терапии, с другой – с положительным влиянием МДМ на уровень

гликемии непосредственно после завершения лечения и возможной пролонгацией этого эффекта.

Хроническая гипергликемия при СД является основным фактором развития ДПН [4], за счет активации полиолово-сорбитолового звена утилизации глюкозы [20, 141]. Кроме того, хроническая гипергликемия активирует неферментативное гликирование и нарушает состав миелиновых оболочек, а это, в свою очередь, приводит к повреждению эндотелия и нарушению функциональной активности нервной системы [101, 178, 172]. Выявленное нами достоверное снижение гипергликемии натощак после применения МДМ, а также улучшение компенсации СД в течение 3х месяцев после лечения, может в некоторой степени объяснить регресс неврологических проявлений заболевания, учитывая негативное влияние глюкозотоксичности на функционирование центральных и периферических нервных структур. Механизмы системных эффектов МДМ в целом пока не ясны и требуют дальнейшего исследования.

В развитии ДПН у пациентов с СД 2 играет роль и наличие дислипидемии [123]. Однако следует отметить, что применение МДМ в нашем исследовании не сопровождается столь же существенным влиянием на показатели липидного обмена. В целом, результаты исследования позволяют заключить, что МДМ эффективна в лечении среднетяжелой и тяжелой форм ДПН, способствуя уменьшению выраженности неврологических симптомов и, вероятно, позитивно влияя на состояние углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа.

Наконец, анализ побочных эффектов МДМ, проводимый на протяжении всего периода исследования, показал хороший профиль безопасности данного физического фактора. Незначительно и умеренно выраженные нежелательные явления были отмечены в 13,3% случаев, присутствовали только в течение первых 3-х дней МДМ-процедур, проходили самостоятельно или после применения симптоматической терапии и не требовали досрочного прекращения курса терапии.

Таким образом, проведенные нами исследования о возможности применения МДМ в комплексных программах лечения пациентов с дистальной ДПН на фоне

СД 2 типа подтвердили терапевтический потенциал и безопасность МДМ и представляют определенный теоретический интерес для восстановительной медицины и физиотерапии, связи с выявленным системным характером ответных реакций организма на воздействие данного физического фактора.

Можно заключить, что для повышения эффективности лечения дистальной ДПН дополнительно к стандартной диетической и медикаментозной терапии СД 2 типа и в сочетании с лечебной гимнастикой в зале целесообразно назначать курс из 13 ежедневных процедур МДМ (воздействие импульсными токами с несущей частотой 10000 Гц и модуляцией от 20 до 100 Гц с варьированием силы тока от 0,5 до 4 мА) длительностью 30 минут. Терапия методом МДМ может проводиться как на амбулаторном, так и на санаторно-курортном этапах лечения.

Учитывая полученные данные, широкое внедрение метода МДМ в клиническую практику лечения пациентов с дистальной ДПН, вероятно, позволит снизить долю пациентов с болевым синдромом, двигательными и координационными нарушениями, что будет в целом ассоциироваться с более высоким уровнем здоровья и качества жизни пациентов с СД 2 типа.

Очевидно, что перспективна дальнейшая разработка данного направления исследования. Представляется актуальным изучение точных механизмов эффективности МДМ у пациентов с СД 2 типа. Учитывая выраженный положительный эффект МДМ на интенсивность болевого синдрома и двигательную функцию, вероятно, будет целесообразным использование метода МДМ при нейропатиях недиабетической этиологии, а также в качестве немедикаментозного метода симптоматической терапии и реабилитации пациентов с артритом крупных суставов нижних конечностей (гонартрозом, коксартрозом), сопровождающимся двигательными нарушениями и болью.

ВЫВОДЫ

1. Однократное применение процедуры мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной диабетической полинейропатией на фоне сахарного диабета 2 типа приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) уменьшению интенсивности болевого синдрома на 37,7%, выраженности неврологических нарушений по шкале неврологического дисфункционального счета - на 20,4%, а также снижению в крови уровня кортизола на 8,1%, глюкозы - на 11,4%, свободного инсулина - на 16,3% и возрастание уровня серотонина на 10,9%.

2. У пациентов с дистальной диабетической полинейропатией по сравнению с практически здоровыми лицами без сахарного диабета выявлены значимые ($p < 0,05$) двигательные нарушения - повышение времени выполнения теста «Встань и иди» на 28,6%, увеличение ширины шага на 11,5%, снижение скорости ходьбы по данным 10-метрового теста на 11,8%, тестирования на беговой дорожке - на 16,0%, а также ухудшение функции статического равновесия, преимущественно в положении с закрытыми глазами, по данным стабилотрии и теста «Стойка на одной ноге», причем степень нарушения функции баланса и передвижения достоверно ($p < 0,05$) обратно зависит от выраженности неврологических симптомов и интенсивности болевого синдрома.

3. Курсовое лечение методом мезодиэнцефальной модуляции способствует существенному ($p < 0,05$) уменьшению выраженности симптомов дистальной диабетической полинейропатии по шкале симптомов нейропатии на 28,6% и опроснику диагностики нейропатической боли на 33,3%, интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале на 50% и опроснику Мак-Гилла (уменьшение рангового индекса боли по всем шкалам на 28,3-36,8%, числа выбранных дескрипторов по оценочной шкале - на 36,0%) и снижению уровня гликемии натощак, при этом основными критериями высокой эффективности лечения являются более молодой возраст, меньшая длительность заболевания

сахарного диабета 2 типа, более высокая выраженность болевого синдрома и неврологической симптоматики.

4. Применение мезодиэнцефальной модуляции в комплексном лечении пациентов с дистальной диабетической полинейропатией способствует улучшению двигательных возможностей, что проявляется в статистически значимом ($p < 0,05$) повышении скорости ходьбы и сокращении времени выполнения теста «Встань и иди», а также функции статического равновесия, что выражается в увеличении времени удержания равновесия в тесте «Стойка на одной ноге» с закрытыми глазами, уменьшении по данным стабилотрии разброса во фронтальной и сагиттальной плоскостях на 20,1% и 28,1%, соответственно, и снижении скорости изменения площади статокинезиограммы - на 28,8%.

5. Курсовое применение мезодиэнцефальной модуляции в отдаленном периоде позволяет сохранить выраженную положительную динамику результатов, полученных непосредственно после лечения: через 3 месяца после завершения терапии наблюдается существенное ($p < 0,05$) снижение выраженности неврологических нарушений по шкале симптомов нейропатии на 25,0% и по опроснику диагностики нейропатической боли - на 33,3%, уменьшение интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале на 40,0% и повышение показателя качества жизни по домену шкалы SF-36 «Социальное функционирование» на 10,9%, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности лечения дистальной диабетической полинейропатии дополнительно к стандартной диетической и медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа и в сочетании с лечебной гимнастикой в зале целесообразно назначать курс из 13 ежедневных процедур мезодиэнцефальной модуляции (воздействие импульсными токами с несущей частотой 10000 Гц и модуляцией от 20 до 100 Гц с варьированием силы тока от 0,5 до 4 мА) длительностью 30 минут.

2. Повторные курсы лечения пациентов с дистальной диабетической полинейропатией рекомендуется проводить с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

3. Для оценки эффективности мезодиэнцефальной модуляции у пациентов с дистальной формой диабетической полинейропатии рекомендуется использовать оценочные инструменты для определения выраженности неврологических нарушений (шкалу симптомов нейропатии NSS и опросник диагностики нейропатической боли DN4), болевого синдрома (визуально-аналоговую шкалу и опросник Мак-Гилла), методы оценки функции равновесия (стабилометрию, тест «Стойка на одной ноге») и двигательных возможностей пациентов (функциональные тесты на скорость ходьбы и инструментальные методы исследование нарушений скорости и биомеханики походки).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DN4 – опросник диагностики нейропатической боли

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

NSS – шкала симптомов нейропатии (Neurological Symptom Scores)

NDS – шкала неврологического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score)

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ДПН – диабетическая полинейропатия

ДШЛН – длина шага левой ноги

ДШПН – длина шага правой ноги

ИМТ – индекс массы тела

КА – коэффициент атерогенности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МДМ – мезодиэнцефальная модуляция

РПС – разброс по сагиттали

РПФ – разброс по фронтали

СД – сахарный диабет

СИПСКГ – скорость изменения площади статокинезиограммы

ССПЦД – средняя скорость перемещения центра давления

СХ – скорость ходьбы

ШШ – ширина шага

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аблякимова Э.А., Земляная И.А., Подолян В.И., Коробова А.А., Иошина Н.Н. Лечение пациентов с диабетической полиневропатией // Modern Science. – 2021. – № 4-4. – С. 10-13.
2. Алексеев В.В. Невропатическая боль: симптомы, механизмы, терапия // Consilium medicum. – 2010. – № 2. – С. 52–59.
3. Алыбаева С.А., Мамбетов М.А., Буларкиева Э.А. Эффективность применения озонотерапии при реабилитации больных сахарным диабетом осложненной диабетической полинейропатией нижних конечностей // Научный аспект. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 2117-2123.
4. Аль-Замил М.Х. Теории патогенеза диабетической невропатии вчера и сегодня // Журнал технологии живых систем. – 2010. – № 5. – С. 30-41.
5. Аль-Замил М.Х., Божко С.А., Кудаева Л.М. Восстановительная немедикаментозная терапия в комплексном лечении диабетического фибулярного синдрома, у пациентов с сахарным диабетом второго типа // Клиническая неврология. – 2014. – № 4. – С. 22-29.
6. Аль-Замиль М.Х., Куликова Н.Г. Трансдермальная электронейростимуляция у больных диабетической нейропатией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 119-124.
7. Аль-Замил М.Х., Миненко И.А., Божко С.А. Электротерапия при лечении диабетических полиневропатий. Исторический обзор // Клиническая неврология. – 2015. – № 4. – С. 27-33.
8. Андреева И.Н., Акишина И.В. Транскраниальная электростимуляция // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 22-27.
9. Бабанов Н.Д., Фролов Д.В., Крюков Е.В., Панова Е.Н., Кубряк О.В. Исследование регуляции двигательной нагрузки тренинга с визуальной обратной

связью у пациентов с диабетической полинейропатией // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 1. – С. 55-61.

10. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагноз, классификация, прогностическое значение, лечение: Учебно-методическое пособие// – М.: Экспертиза. – 2003. – с. 3–105.

11. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // Фарматека. – 2010. – № 12. – С. 55-61.

12. Белов Г.В., Мамбетов М.А., Алыбаева С. Физиотерапевтические методы в реабилитации больных с диабетической нейропатией. Литературный обзор // Медицина Кыргызстана. – 2020. – № 1. – С. 11-21.

13. Бирюкова Е.В., Ганненкова Е.С., Соловьева И.В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – № 1. – С. 14-19.

14. Боровая О.О., Ермилова Н.В., Темкин В.В., Чередниченко Л.С., Курилова А.В., Крупицкая А.С. Показатели гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности крови у больных с распространенным псориазом в динамике комплексной терапии с использованием мезодиэнцефальной модуляции // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 30. – № 2. – С. 126-130.

15. Васин В.А., Полушина Н.Д. Гормональные механизмы адаптации к действию факторов среднегорья // Пятигорск: ГНИИК. – 2000. – 171 с.

16. Великанов Д.И., Косякова Л.С., Хубиева Ф.Х. Мезодиэнцефальная модуляция в санаторно-курортном лечении сотрудников химической промышленности с хронической цереброваскулярной недостаточностью / Методическое пособие. – Ессентуки. – 2020.

17. Воробьева О.В. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полиневропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями// Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С.116-121.

18. Галстян Г.Р., Дробижев М.Ю., Суркова Е.В. Боль при диабетической нейропатии – психосоматические аспекты: обзор // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – № 6. – С. 43-47.
19. Голубев В.Л., Вейн А.М. Периферические нейропатии. Неврологические синдромы: Руководство для врачей // М. – 2002. – С. 660-666.
20. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника, диагностика. Методические рекомендации / М. – 2004. – С. 2-8.
21. Гурьева И.В., Солдатенкова Н.А., Спивак Б.Г., Светлова О.В., Воронин А.В. Особенности профилактики и комплексной реабилитации при синдроме диабетической стопы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 39–46.
22. Давыдова О.Б., Турова Е.А. Применение белых и желтых терпентиновых ванн у диабетических пациентов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2003. – № 3. – С. 3-10.
23. Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Дадашева К.Н. Ранняя диагностика и современные аспекты лечения диабетической полинейропатии // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 6-9.
24. Даниленко С.Ю., П.С.Маркевич Диагностика синдрома диабетической стопы // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 271-276.
25. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нейропатия / Руководство для врачей // М.: Универсум Паблишинг. – 2003. – С. 263-268.
26. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № S2. – С. 4-102.

28. Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю., Галиева О.Р. Лечение диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13. – № 10. – С. 648-652.
29. Дибиров М.Д. Сахарный диабет и его осложнения. Консервативное лечение диабетических макроангиопатий: взгляд хирурга. // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5. – № 12. – С.
30. Доронцева Е.А., Светличкина А.А., Доронцева К.А. Оценка эффективности применения пневмомассажа в комплексном лечении полинейропатий различной этиологии // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 5 (47). – С. 118-122.
31. Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Логачева Г.С., Рявкин С.Ю., Власов А.А. Эффективность коррекции клинических проявлений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с периферическими нейропатиями методом электроимпульсной терапии с биологической обратной связью // Сибирский медицинский вестник. – 2020. – № 4. – С. 21-26.
32. Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Логачева Г.С., Рявкин С.Ю., Власов А.А. Влияние нейроподобной динамической электростимуляции на невральную проводимость и базальную микроциркуляцию у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с периферическими нейропатиями // Сибирский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 51-56.
33. Елизаров А.Н. Физические факторы низкогорья в лечении и профилактике метаболического синдрома. Автореферат дисс. докт. мед наук. – М. – 2007. – 48 с.
34. Жернов В.А., Фролков В.К., Зубаркина М.М. Механизмы лечебного действия акупунктуры и питьевых минеральных вод при метаболическом синдроме // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – № 2. – С. 26-33.
35. Завадяк М.И., Цокало В.А., Шуманко В.И. Эффективность озокерита, бальнео- и физиотерапии в комбинированном лечении сахарного диабета (отдаленные результаты) // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2003. – № 4. – С. 55-56.

36. Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Железняк С.Г., Клиценко О.А. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 1. – С. 32-44.
37. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия в лечении диабетической и алкогольной полиневропатии // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 8. – С.120-124.
38. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином – новый подход к лечению периферической нейропатической боли // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 8. – С. 61-64.
39. Искра Д.А., Афанасьев В.В., Волкова А.Р. Клинико-фармакологическое обоснование новых направлений патогенетической терапии диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 10. – С. 18-26.
40. Калинина О.В., Алексеева Н.В., Бурцев Е.М. Инфракрасная лазерная терапия дистальной диабетической полинейропатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1998. – Т. 98. – № 6. – С. 23-25.
41. Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю., Филимонова Т.А., Некрасова И.В. Клинико-лабораторные маркеры ранней диагностики диабетической полинейропатии // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38. – № 4. – С. 121-128.
42. Карев В.А. Мезодиэнцефальная модуляция в комплексной терапии на госпитальном этапе // Альманах клинической медицины. – 2008. – Т. 17-2. – С. 144-145.
43. Карев В., Карева О., Мелерзанов А. Активация адаптационной системы в лечении гипертонической болезни // Врач. 2019. Т. 30. № 3. – С. 3-11.
44. Киреев Р.А., Курмачева Н.А., Игнатов В.В. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и содержание 2,3-дифосфолицерата у детей, пациентов сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2001. – № 1. – С. 6-9.

45. Кашайкина Е.Г. Патогенетические аспекты клинической эффективности озонированного физиологического раствора и мексидола в комплексном лечении диабетической нейропатии / Автореф. дис. канд. мед. наук. – М. – 2005. – 26 с.
46. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Диабетическая периферическая полинейропатия в практике врача первичного звена // Лечащий врач. – 2021. – № 3. – С. 20-25.
47. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 24-29.
48. Королева Т.В. Клинические аспекты нарушений микроциркуляции у пациентов сахарным диабетом / Автореф. дис. док. мед. наук. – М. – 1999. – 50 с.
49. Косякова Л.С., Кайсинова А.С., Ледовская Т.И., Хубиева Ф.Х., Великанов Д.И. Мезодиэнцефальная модуляция в санаторно-курортном лечении сотрудников химической промышленности с хронической цереброваскулярной недостаточностью // Курортная медицина. – 2019. – № 2. – С. 33-41.
50. Коценко Ю.И., Бубликова А.М. Особенности неврологического дефицита при тонковолоконной диабетической полинейропатии // Вестник молодого ученого. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 67-69.
51. Куденцова Л.А., Давыдов Д.В., Чернавский С.В., Стремоухов А.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему // Лечащий врач. – 2022. – № 5-6. – С. 84-90.
52. Кузьменко В.В., Фокин В.А., Соков Е.Л. Психологические методы количественной оценки боли // Советская медицина. – 1986. – № 10. – С. 44–48.
53. Куликов А.Г., Турова Е.А., Щербина Т.М., Киселева О.М. Эффективность различных методик озонотерапии при сосудистых осложнениях сахарного диабета // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2002. – № 5. – С. 17–20.
54. Кулиш А.В. Разработка системы применения транскраниальных магнитных воздействий при проведении медицинской реабилитации пациентов с

распространенными неинфекционными заболеваниями / Автореферат дисс. доктора мед. наук. М. – 2017. – 48 с.

55. Кулиш А.В., Фролков В.К., Нагорнев С.Н., Рамазанов Н.Г., Рыгина К.В., Лаврентьева О.В. Ноцицептивные механизмы реализации биологического потенциала транскраниальной магнитной стимуляции // Курортная медицина. – 2015. – № 4. – С. 45-49.

56. Кульчицкая Д.Б., Колбахова С.Н. Немедикаментозные методы лечения больных с артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 3 (97). – С. 65-68.

57. Кульчицкая Д.Б., Турова Е.А., Кончугова Т.В., Колбахова С.Н., Цой А.В. Влияние комплексного применения электрофореза никотиновой кислоты и воздушно-пузырьковых ванн на микроциркуляцию у больных с диабетической полинейропатией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97. – № 3. – С. 31-34.

58. Купцова Е.Н., Ботвинева Л.А. Современные представления о патогенезе диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Патогенетическое обоснование применения природных лечебных факторов при сахарном диабете // Курортная медицина. – 2020. – № 3. – С. 57-68.

59. Купцова Е.Н., Ботвинева Л.А. Результаты катамнеза комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с диабетической дистальной симметричной сенсомоторной нейропатией // Курортная медицина. – 2021. – № 4. – С. 43-48.

60. Купцова Е.Н., Ботвинева Л.А. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической дистальной полинейропатией, поступающих на санаторно-курортное лечение // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 2 (19).

61. Купцова Е.Н., Ботвинева Л.А., Джаммаева Т.М. Санаторно-курортное лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным симметричной нейропатией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97. – № 6-2. – С. 64.

62. Лазаренко Н.Н., Герасименко М.Ю., Хамидуллин Г.Н. Применение электрической стимуляции бироллярной пульсацией и электрофореза галантамина в реабилитации пациентов с сахарным диабетом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – № 6. – С. 16-20.
63. Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 10. – С. 28-36.
64. Мазуренко Е.С., Руюткина Л.А., Пахомов И.А., Чешева Е.В., Гаврилова Л.О. Ранняя диагностика диабетической дистальной полинейропатии с помощью электронной миографии // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С. 141-150.
65. Маркин С. П. Неврологические проявления сахарного диабета: Методическое пособие. / Воронеж. – 2005. – С. 3-14.
66. Марков Д.В. Импульсное низкочастотное электрическое поле нетепловой интенсивности в медицинской реабилитации пациентов дистальными диабетическими полинейропатиями / Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. – 2007. – 24 с.
67. Марченкова Л.А., Бадалов Н.Г., Герасименко М.Ю., Мартынова Е.Ю. Современные возможности и перспективы физиотерапевтических и бальнеологических методов в лечении и реабилитации пациентов с диабетической нейропатией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – № 6. – С. 322-327.
68. Марченкова Л.А., Кочемасова Т.В. Макарова Е.В., Кончугова Т.В., Кульчицкая Д.Б. Совершенствование комплексных подходов к лечению и медицинской реабилитации пациентов с диабетической нейропатией // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 48-51.
69. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Минакова Ю.Е., Беляк М.А. Диабетическая дистальная полинейропатия: профилактика, лечение и реабилитация (обзор литературы) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2022. – № 12(3). – С. 68-77.

70. Наджмитдинов О.Б.У., Усманова Д.Д. Эффективность применения α -липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 241.
71. Нефедова И.В. Использование МДМ-терапии в комплексной программе лечения и реабилитации в стоматологии. Учебное пособие для врачей / Москва. – 2021.
72. Полушина Н.Д., Фролков В.К., Ботвинева Л.А. Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы). – Пятигорск. – 1997. – 225 с.
73. Полякова М.А. Ранние стадии диабетической оптической нейропатии: патогенетические и клинико-диагностические аспекты // Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. – 2022. – Т. 104. – № 1. – С. 10-26.
74. Пономаренко Г.Н., Турковский И.И. Биофизические основы физиотерапии / Спб.: ВмедА. – 2003. – 152 с.
75. Пономаренко Г.Н. Частная физиотерапия / Спб.: ВмедА. – 2005. – С. 26-213.
76. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 512 с.
77. Пулатова Д.У., Мусаева Ю.А. Клинические проявления и диагностика сосудистых нарушений у пациентов с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией // Re-health Journal. – 2020. – № 1 (5). – С. 15-18.
78. Путилина М.В. Диабетическая полинейропатия. Особенности дифференциальной диагностики и терапии // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 8-12.
79. Редькин Ю.А., Богомолов В.В., Бахарев И.В. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика // Сахарный диабет. – 2003. – С. 42-47.
80. Рогова Н.В. Транскраниальная электростимуляция эндорфинергических структур мозга (ТЭС-терапия) – новый метод лечения пациентов сахарным диабетом // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2008. – № 2 (26). – С. 53-55.

81. Романенко К.В., Боровая О.О., Ермилова Н.В., Тёмкин В.В., Чередниченко Л.С. Транскраниальная мезодиэнцефальная модуляция и перспективы её использования в дерматовенерологии // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2020. – № 3 (29). – С. 22-25.
82. Сачек М.М., Чак Т.А., Кожанова И.Н., Романова И.С. Медико-социальные проблемы диабетической дистальной полинейропатии // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2022. – № 2 (111). – С. 48-53.
83. Садоха К.А., Головки А.М. Диабетическая полинейропатия: актуальность, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2020. – № 2 (72). – С. 81-86.
84. Сивоус Г.И. Антиоксидантная терапия диабетической периферической полиневропатии у детей и подростков с использованием альфа-липоевой кислоты // Фарматека. – 2004. – № 9/10. – С.87.
85. Сичинава Н.В. Комплексное применение интерференционных токов и общих скипидарных ванн из желтого раствора в лечении пациентов дистальными диабетическими полиневропатиями / Дисс. канд. мед. наук. – М. – 2000. – 147 с.
86. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование (краткое руководство). – Москва. Мера-ТСП. – 2010. – 29 с.
87. Степанова А.П., Каронова Т.Л. Влияние терапии витамином D на выраженность болевого синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической периферической нейропатией // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 165-166.
88. Телегина Е.О., Логунова Н.И., Самодурова Л.Н. Опыт применения мезодиэнцефальной модуляции и лечебной физической культуры в комплексной терапии больных кардиологического профиля в скорпомощном стационаре // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6. – № 2. – С. 223-226.
89. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии // Медицинский вестник. – 2005. – № 22. – С. 14-15.

90. Улащик А.А. Практическая физиотерапия / Москва: МИА. – 2009. – 608 с.
91. Федорова О.С., Строков И.А., Гурьева И.В., Ахмеджанова Л.Т., Кохненко Л.В. Роль полиневропатии в нарушении равновесия при сахарном диабете // Неврологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 24-30.
92. Фокина А.С., Зилов А.В., Строков И.А., Демура Т.А., Сурнина З.В., Фадеев В.В. Анализ влияния длительной нормализации гликемического контроля на течение субклинической диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. – 2022. – Т. 30. – № 3. – С. 28-33.
93. Фролков В.К., Кулиш А.В., Герасименко М.Ю., Нагорнев С.Н., Лаврентьева О.В., Гусакова Е.В., Рыгина К.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при метаболическом синдроме // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2016. – № 1. – С. 15-19.
94. Фролов Д.В. Роль лечебной физкультуры в комбинированном лечении пациентов с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей (литературный обзор) // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 80-87.
95. Фролов Д.В. Функциональная электростимуляция в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетическими ангиопатиями и полинейропатиями // Физиотерапевт. – 2021. – № 2. – С. 16-26.
96. Храмин В.Н., Давыдов О.С. Болевая диабетическая полинейропатия: диагностика и лечение с позиций доказательной медицины // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 44-59.
97. Храмин В.Н., Демидова И.Ю. Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пожилых пациентов // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 12. – С. 42-55.
98. Храмин В.Н., Завьялов А.Н., Демидова И.Ю. Диагностика и лечение ранних стадий диабетической полинейропатии // Медицинский совет. – 2020. – № 7. – С. 56-65.
99. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пациентов старших возрастных групп // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 6. – С. 42-46.

100. Шестопалов А.Е., Жолинский А.В., Разумец Е.И., Пушкина Т.А., Фещенко В.С., Невзорова М.В., Гришина Ж.В. Влияние мезодиэнцефальной модуляции на восстановление физической и психоэмоциональной готовности спортсменов в различные периоды спортивной деятельности // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2019. – № 3 (153). – С. 10-18.
101. Шустов С.Б., Астамирова Х.С. Эндотелиопротекция при сосудистых осложнениях сахарного диабета // Дисфункция эндотелия. – 2003. – С.108-114.
102. Щербина Т.М. Применение озонотерапии у пациентов диабетической ангиопатией нижних конечностей / Автореф. дис. канд. мед. наук. – М. – 2002. – 28 с.
103. Юмашев А.В. Мезодиэнцефальная модуляция в комплексе лечения и профилактики воспалительных осложнений у пациентов с ортопедическими конструкциями при дентальной имплантации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Москва. – 2019.
104. Якимович И. Ю. Физическая реабилитация детей с диабетической полинейропатией нижних конечностей // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2005. – № 3. – С. 44-47.
105. Яновский К.Г. Влияние альфа-липоевой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической полинейропатией // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14. – № 4. – С. 42-47.
106. Ярошевич Н.А., Романовский А.А., Шкода М.В. Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия: клиника, диагностика, лечение // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2020. – Т. 75. – № 5. – С. 40-45.
107. Яхно Н.Н., Баринов А.Н., Подчуфарова Е.В. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению // Клиническая медицина. – 2008. – № 11. – С. 9-15.

108. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. // *Diabetes Care*. – 2011. – V. 34. – № 10. – P. 2220-2224.
109. Adelmanesh F. et al. Reliability, validity, and sensitivity measures of expanded and revised version of the short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) in Iranian patients with neuropathic and non-neuropathic pain // *Pain. Med.* – 2012. – V. 13. – № 12. – P.1631-1636
110. Ahmad I., Verma S., Noohu M.M., Shareef M.Y., Hussain M.E. Sensorimotor and gait training improves proprioception, nerve function, and muscular activation in patients with diabetic peripheral neuropathy: a randomized control trial // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2020. – V. 20. – № 2. – P. 234-248.
111. Al-Rubeaan K. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study // *PLoS One*. – 2015. –V. 6. – № 10 (5). – P. 108-116.
112. Ardeleanu V., Toma A., Pafili P. et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: A narrative review // *Medicina*. – 2020. – V. 56. – P. 25.
113. Asad A.L., Hameed M.A., Khan U.A., Ahmed N., Butt M.U. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2010. – V. 60. – № 3. – P. 166-170.
114. Asad A.L., Hameed M.A., Khan U.A., Butt M.U., Ahmed N., Nadeem A. Comparison of nerve conduction studies with diabetic neuropathy symptom score and diabetic neuropathy examination score in type-2 diabetics for detection of sensorimotor polyneuropathy // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2009. – V. 59. – № 9. – P. 594-598.
115. Asrar M.M., Kumari S., Sekhar B.C., Bhansali A., Bansal D. Relative efficacy and safety of pharmacotherapeutic interventions for diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and bayesian network meta-analysis // *Pain Physician*. – 2021. – V. 23. – P. E1-E14.
116. Baum P., Toyka K.V., Blüher M., Kosacka J., Nowicki M. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)—New aspects // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – P. 10835.

117. Baynes J.W., Thorpe S.R. Oxidative stress in diabetes// Antioxidants in Diabetes Management / Ed. L. Packer. New York: M. Dekker Inc. – 2000. – P. 77-92.
118. Bennet M. Neuropathic pain. Oxford University Press. – 2006. –214 p.
119. Beckmann K.H., Meyer-Hamme G., Schröder S. Low level laser therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a critical survey // Evid Based Complement Alternat Med. – 2014. – № 4. – P. 626-627.
120. Bosi E., Conti M., Vermigli C., Cazzetta G., Peretti E. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy // Diabetologia. – 2005. – V. 48. – P. 817–823.
121. Boulton A.J. Diabetic Neuropathy. / Edited by Andrew J.M. – 2001. – 245 p.
122. Boulton A.J. Diabetic neuropathy and foot complications // Handb Clin Neurol. – 2014. – V. 126. – № 97. – P. 107.1.
123. Calcutt N.G. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? // Pain. – 2020. – V. 161 (Suppl 1). – P. S65–S86.
124. Care D., Suppl S. S. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // Diabetes Care. –V. 43. – P. S111-134.
125. Carmichael J., Fadavi H., Ishibashi F., Shore A.C., Tavakoli M. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy // Front. Endocrinol. – 2021. – V. 12. – P. 671257.
126. Chawla A., Bhasin G.K.; Rajeev C. Validation of neuropathy symptoms score (NSS) and neuropathy disability score (NDS) in the clinical diagnosis of peripheral neuropathy in middle aged people with diabetes // SOURCE Internet Journal of Family Practice. – 2013. – V. 12. – № 1. – P. 1-8.
127. Cho E., Kim W. Effect of acupuncture on diabetic neuropathy: a narrative review // Int. J. Mol. Sci. 2021. – V. 22. – P. 8575.
128. Cunningham J.E., Kelechi T., Sterba K., Barthelemy N., Falkowski P., Chin S.H. Case report of a patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with manual therapy (massage) // Support Care Cancer. – 2011. – V. 19. – № 9. – P. 1473-1476.

129. Deng L.Y. Influence of acupuncture on neuro electrophysiology in patients with diabetic peripheral neuropathy // *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. – 2011. – № 20. – P. 4058–4063.
130. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E. et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1-year, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Nutrients*. – 2021. – V. 13. – P. 395.
131. Ennis W.J., Foremann P., Mozen N., Massey J., Conner-Kerr T., Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study // *Ostomy Wound Manage.* – 2005. – V. 51. – № 8. – P. 24-39.
132. Feldman E.L. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem // *Clin. Invest.* – 2003. – V. 111. – № 4. – P. 431-433, 507-514.
133. Forst T., Nguyen M., Forst S., Disselhoff B., Pohlmann T., Pfützner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device // *Diabetes Nutr Metab.* – 2004. – V. 17. – № 3. – P. 163-168.
134. Galloway C., Chattopadhyay M. Increases in inflammatory mediators in DRG implicate in the pathogenesis of painful neuropathy in type 2 diabetes // *Cytokine*. – 2013. – № 63. – P. 1–5.
135. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N. et al. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus // *Diabetes Mellitus*. – 2019. – T. 22. – № 4. – C. 305-327.
136. Gandhi M., Fargo E., Prasad-Reddy L., Mahoney K.M., Isaacs D. Diabetes: how to manage diabetic peripheral neuropathy // *Drugs Context*. – 2022. – V. 11. – P. 2021-10-2.
137. Garrow A.P., Xing M., Vere J., Verrall B., Wang L., Jude E.B. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT // *Acupunct. Med.* 2014. – V. 32. – № 3. – P. 242-249.

138. Ghavami H., Radfar M., Soheily S., Shamsi S.A., Khalkhali H.R. Effect of lifestyle interventions on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, result of a randomized clinical trial // *Agri.* – 2018. – V. 30. – № 4. – P. 165-170.
139. Harati Y., Gooch C, Swenson M. et al. Maintenance of the long term effectiveness of Tramadol in the treatment of painful diabetic neuropathy // *J. Diabet. Comp.* – 2000. – V. 14. – P. 65-70.
140. Hicks C.W., Selven E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.* – 2019. – V. 19. – № 10. – P. 86.
141. Hilz M.J., Martbol H., Neundorfer B. Diabetic somatic polyneuropathy. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic concepts // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2000. – V. 68. – № 6. – P. 288.
142. Holmes C.J., Hastings M.K. The application of exercise training for diabetic peripheral neuropathy // *J. Clin. Med.* 2021. – V. 10. – P. 5042.
143. Hui K.K., Liu J., Makris N et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects // *Hum Brain Mapp.* – 2000. – V. 9. – № 1. – P. 13-25.
144. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. IDF; 2020.
145. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet.* – 2010. – V. 376. – № 9739. – P. 419–430.
146. Iqbal Z., Azmi S., Yadav R. et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy // *Clin Ther.* – 2018. – V. 40. – № 6. – P. 828–849.
147. James C.F., Tripathi S., Karampatou K., Gladston D.V., Pappachan J.M. Pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy: a clinical updat // *Med. Bull. Sisli. Etfal. Hosp.* – 2022. – V. 56. – № 1. – P. 1-20.
148. Jankovic M., Novakovic I., Nikolic D. et al. Genetic and epigenomic modifiers of diabetic neuropathy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – P. 4887.
149. Jin D., Xu Y., Geng D., Yan T. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – V. 89. – № 1. – P. 10-15.

150. Jeon E., Kwon H., Shin I., Kang S., Shon H. Effect of acupuncture on diabetic peripheral neuropathy: an uncontrolled preliminary study from Korea // *Acupunct Med.* – 2014. – V. 32. – № 4. – P. 350-352.
151. Kajagar B.M., Godhi A.S., Pandit A., Khatri S. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers-a randomised control trial // *Indian J Surg.* – 2012 – V. 74. – № 5. – P. 359-363.
152. Khan K.S., Overgaard K., Tankisi H. et al. Effects of progressive resistance training in individuals with type 2 diabetic polyneuropathy: a randomised assessor-blinded controlled trial // *Diabetologia.* – 2022. – V. 65. – №4. – P. 620-631.
153. Lacigova S., Tomesova J., Gruberova J., Rusavy Z., Rokyta R. "Mesodiencephalic" modulation in the treatment of diabetic neuropathy // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2013. – V. 34(2). – P. 135-142.
154. Liampas A., Rekatsina M., Vadalouca A. et al. Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review // *Adv. Ther.* – 2020. – V. 37. – P. 4096–4106.
155. Liu X., Xu Y., An M., Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a metaanalysis // *PLoS ONE.* – 2019. – V. 14. – № 2. – P. e0212574.
156. Maltese G., Karalliedde J., Rapley H., Amor T., Lakhani A., Gnudi L. A pilot study to evaluate the efficacy of class IV lasers on nonhealing neuroischemic diabetic foot ulcers in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2015. – V. 38. – № 10. – P. E152-E153.
157. Moretti B., Notarnicola A., Maggio G. et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2009. – № 10. – P. 54.
158. Nesbit S.A., Sharma R., Waldfogel J.M. et al. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2019. – V. 35. – № 1. – P. 15-25.
159. Nukada H. Ischemia and diabetic neuropathy // *Handb Clin Neurol.* – 2014. – № 126. – P. 469-487.

160. Orlando G., Balducci S., Boulton A.J.M., Degens H., Reeves N.D. Neuromuscular dysfunction and exercise training in people with diabetic peripheral neuropathy: A narrative review // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2022. – V. 183. – P. 109183.
161. Pandey A., Tripathi P., Pandey R., Srivatava R., Goswami S. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2011. – V. 3. – P. 504.
162. Pang L., Lian X., Liu H., Zhang Y. et al. Understanding diabetic neuropathy: focus on oxidative stress // *Oxidative medicine and cellular longevity.* – 2020. – V. 2020. – Article ID 9524635. – 13 pp.
163. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – V. 15. – № 18. – P. 2721-2731.
164. Petersen E., Stauss T.G., Scowcroft J.A. et al. Effect of high-frequency (10-khz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy // *JAMA Neurol.* – 2021. – V. 78. – № 6. – P. 687–698.
165. Pieber K., Herceg M., Paternostro-Sluga T. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review // *J Rehabil Med.* – 2010. – V. 42. – № 4. – P. 289-295.
166. Pop-Busui R., Lu J., Lopes N., Jones T.L., Investigators B.D. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2009. – V. 14. – № 1. – P. 1–13.
167. Reeves N.D., Orlando G., Brown S.J. Sensory-motor mechanisms increasing falls risk in diabetic peripheral neuropathy // *Medicina.* – 2021. – V. 57. – P. 457.
168. Rosen P., Nawroth P.P., King G., et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and complications // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2001. – V. 17. – P. 189-212.
169. Rosenberger D.S., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy // *Journal of Neural Transmission.* – 2020. – V. 127. – P. 589–624.
170. Seyedizadeh S.H., Cheragh-Birjandi S., Nia M.R.H. The Effects of combined exercise training (resistance-aerobic) on serum kinesin and physical function in type 2

- diabetes patients with diabetic peripheral neuropathy (randomized controlled trials) // Journal of Diabetes Research. – 2020. – V. 2020. – Article ID 6978128. – 7 pp.
171. Shablinskaia N.B. Use of physical factors in the complex therapy of patients with diabetic angio- and polyneuropathies of the lower extremities // Lik Sprava. – 2015. – № 5-6. – P. 62-65
172. Sharma R., Cross J., Farronay O., Sherbert R., Bradley W. Demyelinating Neuropathy in Diabetes Mellitus // Arch Neurol. – 2002. – V. 59. – P. 758-765.
173. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes // JAMA. – 2005. – V. 293. – № 2. – 217-228.
174. Testfaye S. Painful diabetic neuropathy / In: Contemporary Endocrinology. Clinical management of diabetic neuropathy. NY: “Humana Press Inc.”. – 1999. – P. 133-146.
175. Thakral G., Kim P.J., LaFontaine J., Menzies R. et al. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2013. – V. 7. – № 5. – P. 1202-1209.
176. Venkataraman K., Tai B.C., Khoo E.Y.H. Short-term strength and balance training does not improve quality of life but improves functional status in individuals with diabetic peripheral neuropathy: a randomised controlled trial // Diabetologia. – 2019. – V. 62. – P. 2200–2210.
177. Vesović-Potić V., Conić S. Use of pulsating high-frequency electromagnetic fields in patients with diabetic neuropathies and angiopathies // Srp Arh Celok Lek. – 2015. – V. 121. – № 8. – P. 124-126.
178. Vinic A.I. Diabetic neuropathies // Diabetologia. – 2000. – V. 43. – P.909-929.
179. Weintraub M.I., Wolfe G.I., Barohn R.A. et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arch Phys Med Rehabil. – 2003. – V. 84.- № 5. – P. 736-746.
180. Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // The Lancet. – 1999. – V. 353. – № 5. – P. 1959-1964.
181. Yao M., Hasturk H., Kantarci A. et al. A pilot study evaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlying molecular mechanism on diabetic foot ulcers. // Int Wound J. – 2014. – V. 11. – № 6. – P. 586-593.

182. Yu B., Li M., Huang H. et al. Acupuncture treatment of diabetic peripheral neuropathy: An overview of systematic reviews // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2021. – V. 46. – P. 585–598.
183. Zeng H., Pacheco-Barrios K., Cao Y., Li Y., Zhang J., Yang C., Fregni F. Non-invasive neuromodulation effects on painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports.* – 2020. – V. 10. – № 19184. – P. 1-11.
184. Ziegler D., Papanas N., Schnell O. et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // *J. Diabetes Investig.* – 2021. – V. 12. – P. 464–475.
185. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations // *Diabetes Res. Clin Pract.* – 2022. – V. – 186. – P. 109063.