

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И СУБКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИЕЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ

Фокина А.С., Строков И.А., Зилов А.В., Сыч Ю.П., Калашникова М.Ф.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Ведущей причиной развития системных сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) являются частичные повреждения сосудистой стенки и гемореологические изменения просвета сосудов на фоне хронической гипергликемии. В результате этих процессов развиваются вазоконстрикция, отек, ишемия и тканевая гипоксия, которые, помимо увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводят к нарушению эндоневрального кровообращения. Применение лекарственного препарата, обладающего антигипоксантами действием, в качестве патогенетической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и субклинической стадией невропатии (ДПН-1) дает возможность замедлить прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений, наряду с достижением устойчивой компенсации СД.

Цель исследования. Оценить влияние препарата, обладающего антигипоксантами свойствами (Актовегин®), на параметры макро- и микроциркуляции капиллярного русла, жесткость артерий и эндотелиальную функцию у пациентов с СД2 и субклинической стадией диабетической периферической невропатии.

Материал и методы. Проведено сравнительное исследование параметров макро- и микроциркуляции, жесткости артерий и эндотелиальной функции у пациентов с СД2 и субклинической стадией ДПН исходно и через 5 мес. после применения Актовегина® (группа «А», n = 20) и в контрольной группе пациентов с СД2 и субклинической стадией ДПН, не получавших этот вид терапии (группа «Б», n = 20).

Результаты. На фоне проведенного лечения Актовегином® у пациентов с СД2 и субклинической стадией ДПН выявлено улучшение параметров микроциркуляции: расширение артериального отдела капилляров и уменьшение перикапиллярного отека. Терапия Актовегином® не оказала значимого влияния на параметры центральной гемодинамики и показатели жесткости артерий у пациентов с СД2 и субклинической ДПН.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что применение препарата с антигипоксантами действием у пациентов с СД2 и субклинической стадией ДПН достоверно улучшает показатели микроциркуляции, и, следовательно, может быть рекомендовано в качестве патогенетической терапии на самых ранних этапах развития осложнений СД. Интегральная оценка параметров микроциркуляции с помощью капилляроскопии, а также применение новой технологии определения скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции позволяют выделить пациентов с СД, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и лечении. Применение данных методов исследования позволит оценивать эффективность различных терапевтических стратегий лечения сосудистых осложнений СД.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая периферическая невропатия, гипоксия, капилляроскопия, микроциркуляция, скорость распространения пульсовой волны, эндотелиальная дисфункция, антигипоксантами препарат

Для цитирования: Фокина А.С., Строков И.А., Зилов А.В., Сыч Ю.П., Калашникова М.Ф. Комплексная оценка параметров макро- и микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и субклинической стадией диабетической периферической невропатии на фоне лечения антигипоксантами препаратом. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):35–46. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-35-46

Для корреспонденции: Фокина А.С. — e-mail: Fokina_as_87@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторах

Фокина А.С., <https://orcid.org/0000-0002-0378-0351>; e-mail: Fokina_as_87@mail.ru

Строков И.А., <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>; e-mail: strigoral@mail.ru

Зилов А.В., <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; e-mail: avzilov@hotmail.com

Сыч Ю.П., <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>; e-mail: juliasytch@mail.ru

Калашникова М.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; e-mail: marina_kalash@mail.ru

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF MACRO- AND MICROCIRCULATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND SUBCLINICAL STAGE OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY DURING TREATMENT WITH ANTIHYPOXIC DRUG

Fokina A.S., Stokov I.A., Zilov A.V., Sych Yu.P., Kalashnikova M.F.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The leading cause of systemic vascular complications in diabetes mellitus (DM) is partial damage to the vascular wall and hemorheological changes in the lumen of blood vessels against the background of chronic hyperglycemia. Vasoconstriction, edema, ischemia and tissue hypoxia develop as a result of these processes, which, in addition to increasing the risk of cardiovascular diseases, lead to impaired endoneural circulation. The use of a drug with an antihypoxant effect as a pathogenetic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and a subclinical stage of diabetic peripheral neuropathy (DPN1) makes it possible to slow down the progression of micro- and macrovascular complications, along with achieving sustainable compensation for diabetes.

Aim. To assess the effect of a drug with antihypoxic effects (Actovegin®) on the parameters of macro- and microcirculation of the capillary bed, arterial stiffness and endothelial function in patients with T2DM and DPN1.

Material and methods. A comparative study of macro- and microcirculation parameters, arterial stiffness and endothelial function in patients with T2DM and DPN1 before and after treatment with Actovegin® (group "A", n = 20), and a group of patients with T2DM and DPN1 without Actovegin® treatment (group "B", n = 20).

Results. An improvement in the parameters of microcirculation was revealed: expansion of the arterial section of the capillaries during treatment with Actovegin®. In patients with reduced endothelial function during treatment with Actovegin®, there is a significant increase in its function, as well as a decrease in perivascular edema. Treatment with Actovegin® does not affect the indicators of central hemodynamics and indicators of arterial stiffness in patients with T2DM and DPN1.

Conclusion. The results of the study clearly demonstrated that the use of a drug with an antihypoxic effect (Actovegin®) in patients with T2DM and DPN1 significantly improves the parameters of microcirculation, and, therefore, can be recommended as pathogenetic therapy at the earliest stages of diabetes development. Integral assessment of microcirculation parameters, as well as a new technology for determining the pulse wave velocity and endothelial function allows to identify patients in need of more intensive monitoring. Conducting this examination before the start of drug therapy can serve as a guideline in assessing the effectiveness of the treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, hypoxia, capillaroscopy, microcirculation, pulse wave velocity, endothelial dysfunction, antihypoxic drug

For citation: Fokina A.S., Stokov I.A., Zilov A.V., Sych Yu.P., Kalashnikova M.F. Comprehensive assessment of macro- and microcirculation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and subclinical stage of diabetic peripheral neuropathy during treatment with antihypoxic drug. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(3):35–46. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-35-46

For correspondence Fokina A.S. — e-mail: Fokina_as_87@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Fokina A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0378-0351>; e-mail: Fokina_as_87@mail.ru

Stokov I.A., <https://orcid.org/0000-0001-6950-7166>; e-mail: strigoral@mail.ru

Zilov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; e-mail: avzilov@hotmail.com

Sych Yu.P., <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>; e-mail: juliasytch@mail.ru

Kalashnikova M.F., <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; e-mail: marina_kalash@mail.ru

Received 25.12.2021

Accepted 25.03.2022

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; АО — артериальный отдел (капилляра); ВО — венозный отдел (капилляра); ДАД — диастолическое артериальное давление; ДПН — диабетическая периферическая невропатия; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ПЗ — перикапиллярная зона; ПС — плотность сети (капиллярной); САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; Хс-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭНМГ — электронейромиография; ЭФ — эндотелиальная функция; HbA1c — гликированный гемоглобин.

Введение. Сахарный диабет (СД) — тяжелое хроническое заболевание, требующее пожизненного

оказания медицинской помощи с применением многофакторных стратегий лечения, помимо гликемического контроля [1]. Основной целью лечения СД на современном этапе является предотвращение развития поздних осложнений и повышение качества жизни пациентов. Медико-социальная значимость профилактики, ранней диагностики и адекватного лечения диабетической микро- и макроангиопатии определяется доказанным влиянием осложнений СД на раннюю инвалидизацию и смертность [2].

Патогенетические механизмы возникновения сосудистых осложнений при СД чрезвычайно сложны и многообразны. В настоящее время известно, что в основе их развития лежит повреждение сосудистой стенки и сужение просвета сосудов. Одним из ведущих механизмов, приводящих к появлению всех микро- и макрососудистых осложнений при диабете, безусловно, является хроническая гипергликемия. Европейская группа по изучению сахарного

диабета, основываясь на результаты проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS), установила, что риск развития диабетических ангиопатий зависит от показателей контроля углеводного обмена: риск низкий при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5%, умеренный — при уровне HbA1c от 6,6 до 7,5%, и высокий — при стойком недостижении целевых значений гликемии (HbA1c > 7,5%) [3, 4].

Доказано, что состояние хронической гипергликемии приводит к активации взаимосвязанных патологических процессов, включающих вазоконстрикцию, отек, ишемию и циркуляторную тканевую гипоксию, которые лежат в основе нарушения микроциркуляции, при этом самыми уязвимыми системами становятся эндотелиальная выстилка сосудов, система ангиогенеза и система гемостаза. Происходящие изменения микрососудистого русла обусловлены отложением мукополисахарида в базальной мембране клеток, образующих капилляр, что ведет к ее утолщению и нарушению газообмена и массопереноса веществ между кровью и тканями [5]. При этом возникает нарушение связи и доставки кислорода в клетки, происходит ухудшение оксигенации и, как следствие, развивается тканевая гипоксия, которая, в свою очередь, активирует протеинкиназу C, увеличивает продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и повреждает NO-зависимую вазодилатацию [6].

Первым барьером между циркулирующей кровью и тканями являются клетки эндотелия, которые выстилают сосудистое русло изнутри и представляют собой первичную мишень для воздействия гемодинамических, биохимических и иммунных факторов. В условиях физиологической нормы эндотелиальные клетки обеспечивают адаптацию сосудов к перечисленным факторам. При патологических условиях (на фоне гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии) функция эндотелиальных клеток нарушается, приводя к формированию сосудистой патологии: диабетической ретинопатии у 80–90% пациентов с СД, диабетической нефропатии у 35–40%, атеросклероза магистральных сосудов у 70%. Ни при одном другом заболевании не наблюдается такого масштабного поражения всего сосудистого русла [6].

Другим патогенетическим фактором развития сосудистых осложнений является артериальная гипертензия (АГ) — частое сопутствующее заболевание пациентов с СД, также оказывающее существенное негативное влияние на микроциркуляторное русло, ухудшая его функцию и вызывая его структурную перестройку. Специфические микроциркуляторные изменения, наблюдаемые при проведении капилляроскопии у пациентов с СД и АГ, характеризуются выраженной извитостью капилляров, отеком перикапиллярной зоны, увеличением диаметра венозных отделов (ВО) и сужением артериальных отделов (АО) капилляров [7]. Также при АГ отмечается существенное повышение жесткости артерий, индикатором которой служит изменение скорости

распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся независимым предиктором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7, 8]. Эндотелиальной дисфункции также отводится значимая роль в прогрессировании АГ и развитии ССО [9].

Приоритетными задачами проведения этиотропной терапии сосудистых осложнений является достижение и длительное удержание стабильных индивидуальных целевых показателей гликемии, АД и Хс-ЛПНП, а также проведение своевременной диагностики осложнений на этапе ранних доклинических стадий с целью дальнейшего замедления, стабилизации и возможного регресса уже развившихся нарушений.

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) является одним из наиболее часто возникающих осложнений СД. В совместном согласительном документе, принятом в Торонто в 2009 г., было предложено определять ДПН как «симметричную сенсомоторную полиневропатию с поражением длинных нервных волокон, развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска» [10]. Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что развитие невропатии при СД происходит также в результате микрососудистых повреждений, а именно структурного и функционального нарушения метаболизма нервной ткани, которое впоследствии приводит к разрушению нервных оболочек и в конце концов к демиелинизации и атрофии аксонов [11]. Данная, наиболее типичная форма невропатии часто ассоциирована с другими микрососудистыми осложнениями СД — диабетической ретинопатией и нефропатией [12].

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику неинвазивных диагностических методов оценки микрососудистого русла — цифровой капилляроскопии, новой технологии измерения СРПВ и функции эндотелия — позволяют комплексно оценивать различные параметры микроциркуляции у пациентов с СД 2-го типа (СД2) и артериальной гипертензией, а также изучать эффективность применения различных лекарственных препаратов в данной когорте пациентов.

Цель исследования — оценить эффективность влияния лекарственного препарата, обладающего антигипоксантами действием (Актовегин®) на основные параметры макро- и микроциркуляторного русла, жесткость артерий и функцию эндотелия у пациентов с СД2 и субклинической стадией диабетической периферической нейропатии.

Материал и методы

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое проспективное одновыборочное контролируемое рандомизированное (случайным образом) исследование с включением 40 пациентов с СД2, артериальной гипертензией (АГ) и субклинической стадией ДПН. Пациенты были разделены на две равные группы случайным образом: в основную группу (далее группа «А», $n = 20$) вошли пациенты, получавшие терапию лекарственным препаратом

Актовегин® в течение 5 мес. (10 внутривенных инфузий 250,0 мл 20% раствора, затем прием препарата осуществлялся в таблетированной форме в дозе 200 мг 3 раза в день); группу сравнения (далее группа «Б», $n = 20$) составили пациенты, не получавшие лечение Актовегином®, но так же, как и пациенты группы «А», находившиеся в состоянии удовлетворительной компенсации углеводного обмена на момент включения в исследование и в течение всего периода наблюдения. *Критериями включения* в исследование были возраст пациентов от 40 до 75 лет, наличие СД2, наличие артериальной гипертензии, наличие субклинической стадии ДПН (подтвержденной при помощи электронейромиографии, ЭНМГ). *Критерии исключения*: СД 1-го типа, возраст моложе 40 лет и старше 75 лет, полиневропатия другой

этиологии. *Критерием прекращения участия* в исследовании было возникновение индивидуальной непереносимости применяемого лекарственного препарата (в том числе аллергической реакции).

Все пациенты на момент включения в исследование получали адекватную сахароснижающую и антигипертензивную терапию, и таким образом были достигнуты целевые значения гликемии и артериального давления (АД). Анамнестические данные о длительности СД, сопутствующих заболеваниях, проводимой сахароснижающей и антигипертензивной терапии подтверждали данными в медицинской документации пациентов. Биохимические параметры крови оценивали стандартными методами, принятыми в рутинной лабораторной практике.

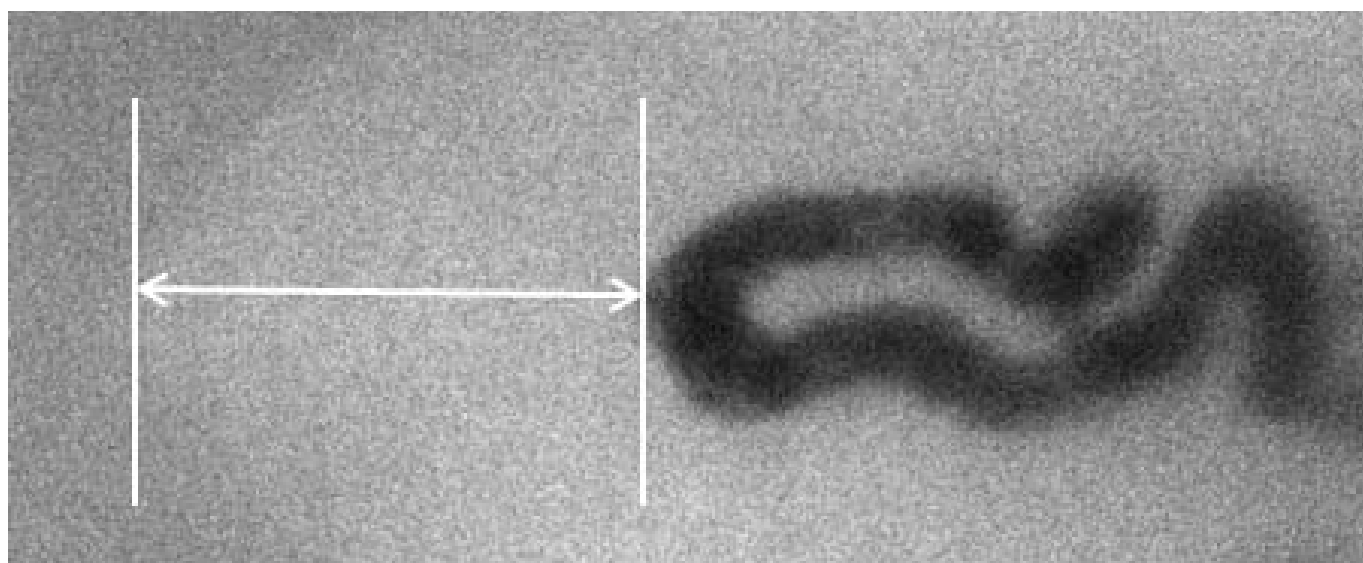


Рис. 1. Измерение величины перикапиллярной зоны (определение линейного размера от переходного отдела капиллярной петли до максимально удаленной точки окружающей капилляр ткани)

Fig. 1. Measurement of the pericapillary zone (determination of the linear size from the transition section of the capillary loop to the furthest point of the tissue surrounding the capillary)

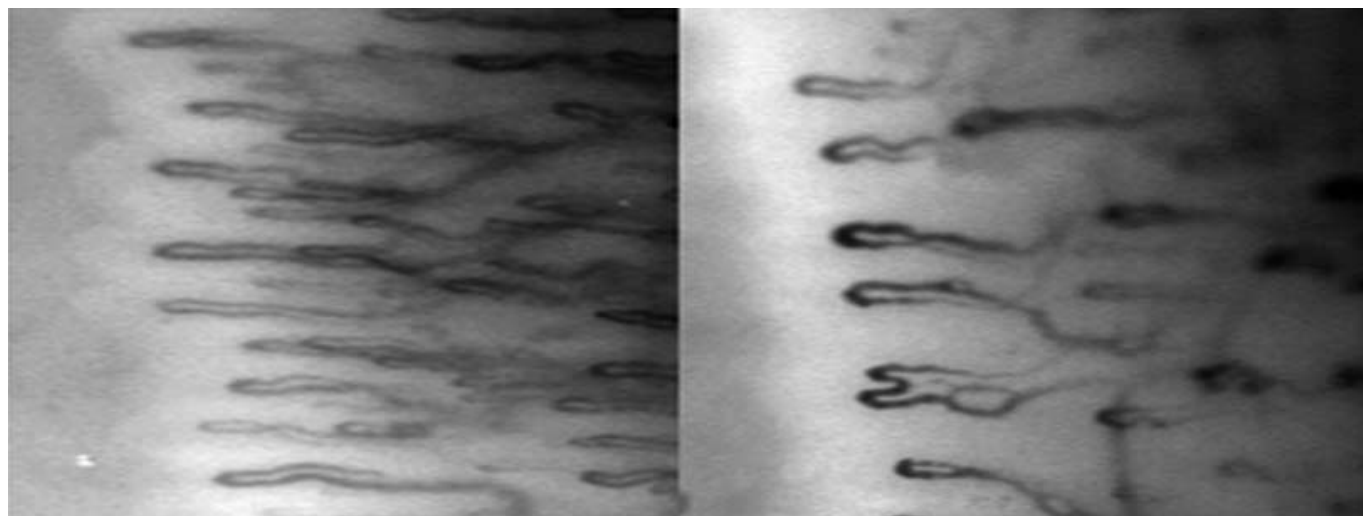


Рис. 2. Сравнение капиллярной сети здорового добровольца (слева) и пациента с СД2 и артериальной гипертензией (справа) (увеличение $\times 125$)

Fig. 2. Comparison of the capillary network of a healthy volunteer (left) and a patient with T2DM and arterial hypertension (right) (magnification $\times 125$)

Для динамической оценки степени поражения микрососудистого русла всем пациентам проводилось исследование микроциркуляции ногтевого ложа пальца руки, определение показателя эндотелиальной функции, оценка систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Капилляроскопия. Капиллярный кровоток изучался в эпонихии 3-го или 4-го пальцев левой руки при температуре кожи не менее 30 °С в условиях постоянной температуры в помещении (22–24 °С). Накануне исследования пациенты воздерживались от курения и употребления кофеинсодержащих напитков. Перед началом процедуры пациент отдыхал в положении сидя в течение 15–20 мин в условиях постоянной температуры в помещении (22–24 °С) [7].

Обработка информации проводилась при помощи программного обеспечения, позволяющего просматривать записанные изображения, измерять диаметры капилляров во всех отделах (артериальном (АО), переходном (ПО), венозном (ВО) отделах), величину перикапиллярной зоны (ПЗ) — линейный размер от переходного отдела капиллярной петли до максимально удаленной точки окружающей капилляр ткани, максимально удаленной точки перикапиллярной зоны до наиболее близко стоящей точки переходного отдела капилляра [7] (рис. 1).

Оценка плотности капиллярной сети (ПС) проводилась при 125-кратном увеличении. Выполнялся общий панорамный снимок. ПС считалась низкой и оценивалась в 1 балл при обнаружении в поле

зрения не более 7 капилляров. При выявлении 8–10 капилляров в поле зрения, значение ПС считалось средним и равнялось 2 баллам. При выявлении 11 и более капилляров плотность считалась высокой — 3 балла (рис. 2).

Более детальное исследование размеров капилляров проводилось при увеличении в 400 раз. Оценивались средние значения диаметров капилляров в артериальном, переходном и венозном отделах. Проводилось по два замера в переходном отделе и по три измерения в артериальном и венозном отделах каждой капиллярной петли с вычислением средних значений. Для оценки степени сужения капилляров использовался коэффициент ремоделирования ($K_{во}/K_{ар}$) — отношение диаметров капилляров в венозных отделах к диаметрам капилляров в артериальных отделах [7].

Эндотелиальная функция (ЭФ) определялась следующим образом: в течение 30 с с помощью манжеты, наложенной на запястье и соединенной с датчиком, производится автоматический замер амплитуд пульсовых волн артерий запястья. Затем в манжету, расположенную на плече, подается воздух под давлением, превышающим САД на 30–40 мм рт. ст. По окончании 3-минутной гиперемии в течение 60 с проводится повторный замер амплитуд пульсовых волн на артериях запястья. ЭФ определяется как отношение амплитуд пульсовых волн до и после пережатия, выраженное в процентах. Двукратное измерение АД проводилось автоматически на другой руке через 2 мин после пробы с гиперемией [7].

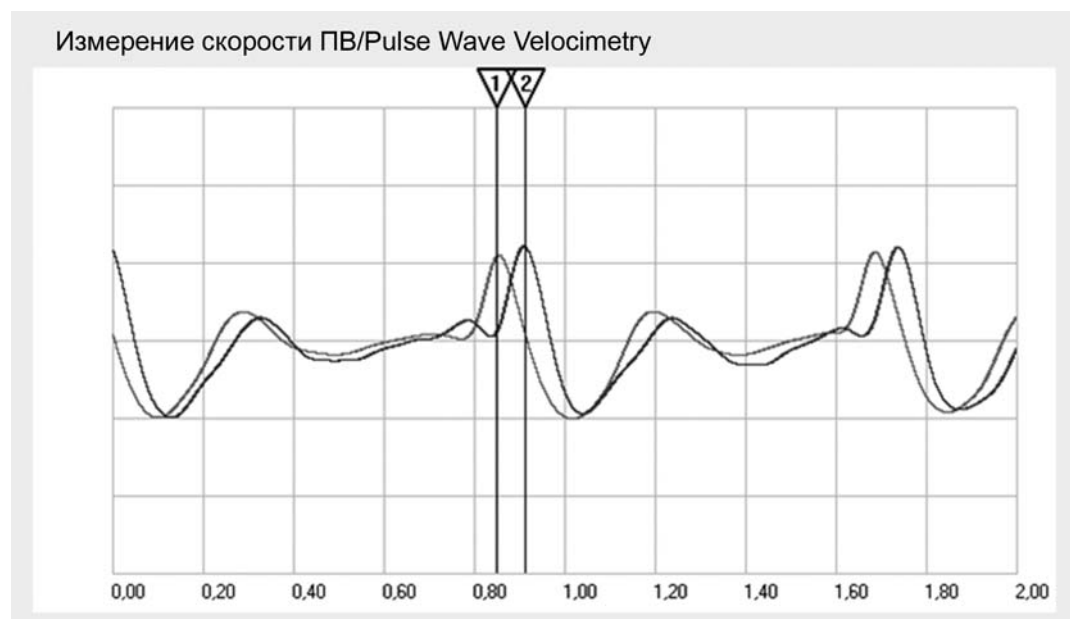


Рис. 3. Интерфейс прибора «Тоникард»

Примечание: метками 1 и 2 обозначен пик пульсовой волны на плечевой манжете (1) и манжете, наложенной на запястье (2); видно, что между пиками 1 и 2 наблюдается временная задержка (t). Скорость распространения пульсовой волны рассчитывается как отношение расстояния между центрами манжет, наложенных на плечо и запястье пациента (L) ко времени (t)

Fig. 3. “Tonocard” device interface

Note: marks 1 and 2 indicate the peak of the pulse wave on the shoulder cuff (1) and the cuff applied to the wrist (2); it can be seen there is a time delay (t) between peaks 1 and 2. Pulse wave velocity is calculated as the ratio of the distance between the centers of both cuffs applied to the patient's shoulder and wrist (L) to the time (t)

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Параметры	Группа «А» (n = 20)	Группа «Б» (n = 20)	p-значение
Возраст, годы [95% ДИ]	54,5 [51,3; 60,8]	59,0 [51,8; 61,8]	0,314**
Пол (м/ж)	5/15	3/17	0,429
Длительность СД, годы [95% ДИ]	4,0 [1,3; 5,0]	1,5 [0,0; 4,8]	0,086**
Наличие АГ, n (%)	18 (90)	17 (85)	0,639
Длительность АГ, лет [95% ДИ]	10,0 [7,0; 12,0]	8,5 [2,5; 10,0]	0,061**
Курение, n (%)	10 (50)	10 (50)	1,00
Терапия статинами, n (%)	9 (45)	10 (50)	0,348
ИМТ, кг/м ²	31,6 ± 3,4	33,5 ± 4,3	0,127*
НbA1c, исходно, %	6,8 ± 0,8	6,5 ± 0,5	0,362
НbA1c, через 5 мес., %	6,6 ± 0,7	6,3 ± 0,5	0,378
Общ.Хс, ммоль/л (до 6,2 ммоль/л)	5,6 ± 1,2	5,0 ± 1,2	0,149
ЛПНП ммоль/л (0–3,3 ммоль/л)	3,3 ± 0,8	3,1 ± 1,1	0,509
САД, исходно, мм рт. ст.	116 ± 11	125 ± 12	0,029*
САД, через 5 мес. лечения, мм рт. ст.	117 ± 14	126 ± 11	0,031*
ДАД, исходно, мм рт. ст.	74 ± 17	75 ± 10	0,665*
ДАД, через 5 мес. лечения, мм рт. ст.	72 ± 8	75 ± 8	0,031*
ЧСС, уд/мин	74 ± 9	74 ± 7	0,984*
ЧСС через 5 мес. лечения, уд/мин	71 ± 8	73 ± 5	0,424*

Примечание: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; НbA1c — гликированный гемоглобин; Общ.Хс — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — t-критерий равенства средних, ** — критерий Манна–Уитни для независимых выборок.

Table 1

Characteristics of study participants

Parameters	Group “A” (n = 20)	Group “B” (n = 20)	p-value
Age, years [95% CI]	54.5 [51.3; 60.8]	59.0 [51.8; 61.8]	0.314**
Gender (m/f)	5/15	3/17	0.429
Duration DM, years [95% CI]	4.0 [1.3; 5.0]	1.5 [0.0; 4.8]	0.086**
AH, n (%)	18 (90)	17 (85)	0.639
Duration AH, years [95% CI]	10.0 [7.0; 12.0]	8.5 [2.5; 10.0]	0.061**
Smoking, n (%)	10 (50)	10 (50)	1.00
Statin therapy, n (%)	9 (45)	10 (50)	0.348
BMI, kg/m ²	31.6 ± 3.4	33.5 ± 4.3	0.127*
HbA1c, at baseline, %	6.8 ± 0.8	6.5 ± 0.5	0.362
HbA1c, after 5 months, %	6.6 ± 0.7	6.3 ± 0.5	0.378
TC, mmol/L (up to 6.2 mmol/L)	5.6 ± 1.2	5.0 ± 1.2	0.149
LDC, mmol/L (0–3.3 mmol/L)	3.3 ± 0.8	3.1 ± 1.1	0.509
SBP, at baseline, mmHg	116 ± 11	125 ± 12	0.029*
SBP, after 5 months, mmHg	117 ± 14	126 ± 11	0.031*
DBP, at baseline, mmHg	74 ± 17	75 ± 10	0.665*
DBP, after 5 months, mmHg	72 ± 8	75 ± 8	0.031*
HR, bpm	74 ± 9	74 ± 7	0.984*
HR after 5 months, bpm	71 ± 8	73 ± 5	0.424*

Note: DM — diabetes mellitus; AH — arterial hypertension; BMI — body mass index; HbA1c — glycosylated hemoglobin; TC — total cholesterol; LDC — low density cholesterol; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate.

Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 10–11 от 17.11.2011). Все участники исследования получали подробную информацию о проводимом исследовании и давали письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ. Минимально достаточное количество наблюдений установлено по формулам доказательной медицины с применением таблиц определения размера выборки для достижения 80% мощности ($\alpha = 0,05$, двусторонняя).

Все данные представлены как средняя ± стандартное отклонение для количественных переменных

Таблица 2

Параметры микроциркуляции в исследуемых группах пациентов

Параметры	Группа «А» исходно	Группа «А» через 5 мес.	Группа «Б» исходно	Группа «Б» через 5 мес.	p_1	p_2	p_3
ПЗ, мкм	103 [86; 129]	98 [87; 118]	108 [97; 119]	106 [94; 118]	0,198	0,852	0,823
АО, мкм	8,3 [7,7; 9,5]	9,2 [8,4; 10,1]	9,7 [8,8; 11,2]	8,7 [8,1; 9,3]	0,289	0,057	0,021
ПО, мкм	12,0 [10,8; 13,8]	12,3 [11,3; 14,6]	16,1 [15,9; 19,0]	13,0 [12,3; 16,2]	0,147	0,041	0,061
ВО, мкм	11,2 [9,8; 12,7]	12,0 [11,2; 12,9]	12,9 [13,3; 15,5]	11,5 [10,9; 13,0]	0,455	0,112	0,445
$K_{\text{во/ао}}$	1,30 [1,24; 1,43]	1,28 [1,23; 1,37]	1,33 [1,26; 1,49]	1,36 [1,24; 1,49]	0,058	0,075	0,178
СРПВ, м/с	7,7 [7,1; 8,5]	8,4 [7,1; 10,3]	9,0 [8,3; 10,3]	8,5 [7,5; 9,7]	0,175	0,575	0,778
Δ СРПВ, %	-8,3 [-15; 2,2]	-7,1 [-8,8; -0,3]	-7,6 [-10,1; 0]	-8 [-11,8; -3,2]	0,394	0,722	0,240
ЭФ, %	33 [14; 46]	32 [24; 38]	29 [22; 35]	26 [25; 32]	0,881	0,765	0,627

Примечание: p — уровни значимости различий между параметрами; p_1 — различия между измеряемыми параметрами в группе «А» исходно и после лечения; p_2 — различия между измеряемыми параметрами в группе «Б» исходно и через 5 мес.; p_3 — различия между группами «А» и «Б» после лечения препаратом Актовегин®; ПЗ — перикапиллярная зона; АО — артериальный отдел капилляров; ПО — переходный отдел капилляров; ВО — венозный отдел капилляров; $K_{\text{во/ао}}$ — коэффициент ремоделирования капиллярного русла; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; Δ СРПВ — соотношение СРПВ до и после пережатия; ЭФ — эндотелиальная функция.

Table 2

Microcirculation parameters in the studied patient groups

Parameters	Group “A” at baseline	Group “B” after 5 months	Group “B” at baseline	Group “B” after 5 months	p_1	p_2	p_3
PZ, μm	103 [86; 129]	98 [87; 118]	108 [97; 119]	106 [94; 118]	0.198	0.852	0.823
AS, μm	8.3 [7.7; 9.5]	9.2 [8.4; 10.1]	9.7 [8.8; 11.2]	8.7 [8.1; 9.3]	0.289	0.057	0.021
TS, μm	12.0 [10.8; 13.8]	12.3 [11.3; 14.6]	16.1 [15.9; 19.0]	13.0 [12.3; 16.2]	0.147	0.041	0.061
VS, μm	11.2 [9.8; 12.7]	12.0 [11.2; 12.9]	12.9 [13.3; 15.5]	11.5 [10.9; 13.0]	0.455	0.112	0.445
$C_{\text{vs/as}}$	1.30 [1.24; 1.43]	1.28 [1.23; 1.37]	1.33 [1.26; 1.49]	1.36 [1.24; 1.49]	0.058	0.075	0.178
PWV, ms	7.7 [7.1; 8.5]	8.4 [7.1; 10.3]	9.0 [8.3; 10.3]	8.5 [7.5; 9.7]	0.175	0.575	0.778
Δ PWV, %	-8.3 [-15; 2.2]	-7.1 [-8.8; -0.3]	-7.6 [-10.1; 0]	-8 [-11.8; -3.2]	0.394	0.722	0.240
EF, %	33 [14; 46]	32 [24; 38]	29 [22; 35]	26 [25; 32]	0.881	0.765	0.627

Note: p — value levels of differences between the parameters; p_1 — differences between the measured parameters in group “A” initially and after treatment; p_2 — differences between the measured parameters in group “B” initially and after 5 months; p_3 — differences between groups “A” and “B” after treatment with Actovegin®; PZ — pericapillary zone; AS — arterial capillary section; TS — transitional capillary section; VS — venous capillary section; $C_{\text{vs/as}}$ — capillary bed remodeling coefficient; PWV — pulse wave velocity; Δ PWV — ratio of PWS before and after clamping; EF — endothelial function.

с нормальным распределением и как средняя $\pm 95\%$ доверительный интервал (ДИ) для переменных с распределением, отличным от нормального. Качественные переменные приводятся в процентах. Распределения большинства параметров отличались от нормального, поэтому для сравнения зависимых групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона, для сравнения независимых групп — критерий Манна-Уитни. Данные в таблице представлены в виде $Me [P25; P75]$, где Me — медиана, $P25$ и $P75$ — значения 25-го и 75-го перцентиля соответственно. Для оценки различий между группами «А» и «Б» на фоне проведенного лечения Актовегин® был применен метод стандартизации данных с целью исключения влияния возможной исходной неоднородности групп по измеряемым параметрам: $X = X_{\text{до лечения}} / X_{\text{после лечения}}$. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Все пациенты, вошедшие в исследование, прошли структурированное обучение в Школе для лиц с СД 2-го типа, получали таблетированную сахароснижающую терапию: метформин (100% в группах «А» и «Б»), иДПП4 (50% и 35%), производные сульфонилмочевины (15% и 40% соответственно) и достигли целевых значений гликемии. Средний уровень HbA1c составил $6,8 \pm 0,8\%$. У большинства пациентов, включенных

в исследование, было подтверждено наличие АГ, по поводу которой проводилось сходное медикаментозное лечение: ингибиторы АПФ или сартаны (77% — в группе «А» и 81% в группе «Б»), β -блокаторы (23% и 27%), диуретики (28% и 32%), антагонисты кальциевых каналов (14% и 10% соответственно). В связи с наличием дислипидемии почти половина обследованных пациентов (45%) получала терапию статинами.

Пациенты группы «А» и группы «Б» были сравнимы по основным клинико-демографическим характеристикам и значимо не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), статусу курения, среднему уровню HbA1c, длительности СД, уровню общего холестерина и его атерогенной фракции (Хс-ЛПНП), среднему уровню ДАД и ЧСС (табл. 1). Статистически значимое различие в группах сравнения было обнаружено по переменной САД, при этом данное отличие не являлось клинически значимым. Выбывания пациентов из исследования за весь период наблюдения не было.

Проведенный сравнительный анализ параметров макро- и микроциркуляции исходно и через 5 мес. применения препарата Актовегин® (группа «А») и в группе сравнения (группа «Б») позволил выявить следующие особенности. В обеих группах достоверной динамики основных гемодинамических

Таблица 3

Параметры жесткости артерий и эндотелиальной функции в исследуемых группах пациентов с СД2 и АГ

Параметры	Группа «А» исходно	Группа «А» через 5 мес. после лечения	Группа «Б» исходно	Группа «Б» через 5 мес.	p_1	p_2	p_3
СРПВ, м/с	7,7 [7,1; 8,5]	8,4 [7,1; 10,3]	9,0 [8,3; 10,3]	8,5 [7,5; 9,7]	0,175	0,575	0,778
Δ СРПВ, %	-8,3 [-15; 2,2]	-7,1 [-8,8; -0,3]	-7,6 [-10,1; 0]	-8,0 [-11,8; -3,2]	0,394	0,722	0,240
ЭФ, %	33 [14; 46]	32 [24; 38]	29 [22; 35]	26 [25; 32]	0,881	0,765	0,627

Примечание: p — уровни значимости различий между параметрами; p_1 — различия между измеряемыми параметрами в группе «А» исходно и после лечения; p_2 — различия между измеряемыми параметрами в группе «Б» исходно и через 5 мес.; p_3 — различия между группами «А» и «Б» после лечения препаратом Актовегин®; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; Δ СРПВ — соотношение СРПВ до и после пережатия; ЭФ — эндотелиальная функция.

Table 3

Parameters of arterial stiffness and endothelial function in the studied groups of patients with T2DM and arterial hypertension

Parameters	Group “A” at baseline	Group “A” after 5 months	Group “B” at baseline	Group “B” after 5 months	p_1	p_2	p_3
PWV, ms	7.7 [7.1; 8.5]	8.4 [7.1; 10.3]	9.0 [8.3; 10.3]	8.5 [7.5; 9.7]	0.175	0.575	0.778
Δ PWV, %	-8.3 [-15; 2.2]	-7.1 [-8.8; -0.3]	-7.6 [-10.1; 0]	-8.0 [-11.8; -3.2]	0.394	0.722	0.240
EF, %	33 [14; 46]	32 [24; 38]	29 [22; 35]	26 [25; 32]	0.881	0.765	0.627

Note: p — value levels of differences between the parameters; p_1 — differences between the measured parameters in group “A” initially and after treatment; p_2 — differences between the measured parameters in group “B” initially and after 5 months; p_3 — differences between groups “A” and “B” after treatment with Actovegin®; PWV — pulse wave velocity, Δ PWV — ratio of PWS before and after clamping; EF — endothelial function.

показателей, включающих САД, ДАД и ЧСС, не отмечено.

В то же время капилляроскопия позволила выявить статистически значимые различия некоторых параметров микроциркуляции в исследуемых группах, представленные в табл. 2.

В группе «А» через 5 мес. лечения препаратом Актовегин® средний диаметр артериального отдела капилляров составил 9,2 мкм, что значимо больше аналогичного показателя в группе «Б» ($p = 0,021$).

На основании полученных данных выявлено, что в группе «А» средние значения диаметров

капилляров увеличивались во всех отделах, тогда как в группе «Б» — во всех отделах сужались (рис. 4). При этом, расширение артериальных отделов капилляров было статистически значимым ($p = 0,036$). Кроме того, в группе «А» выявлена тенденция к уменьшению линейного размера перикапиллярной зоны (что является отражением снижения перикапиллярного отека), а также отмечено уменьшение коэффициента ремоделирования капиллярного русла ($K_{\text{во/ар}}$), в то время как в группе «Б» эти параметры изменялись в противоположном направлении.

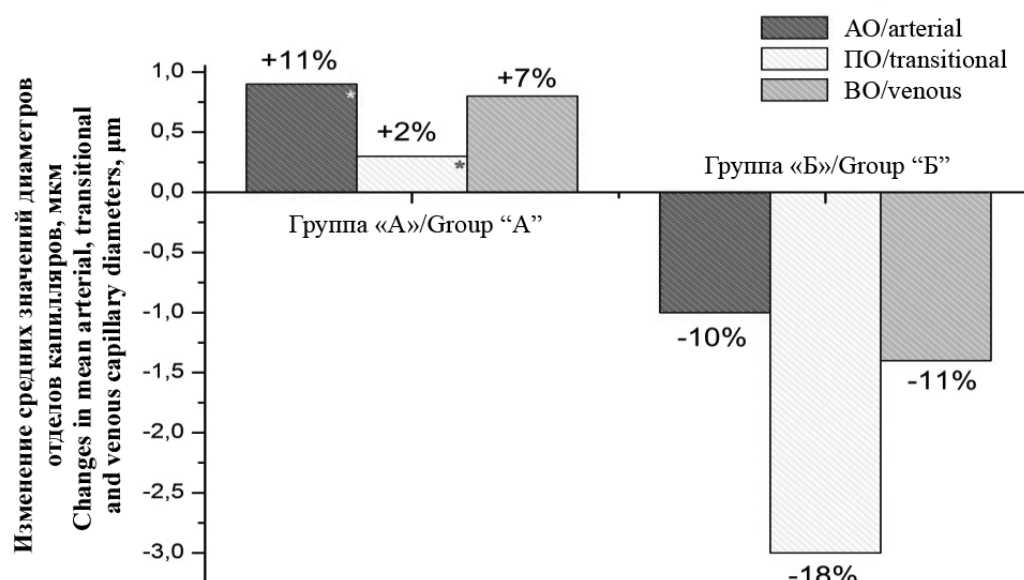


Рис. 4. Изменение средних значений диаметров артериального, переходного и венозного отделов капилляров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в исследуемых группах

Примечание: АО — артериальный отдел капилляров; ВО — венозный отдел капилляров; ПО — переходный отдел капилляров

Fig. 4. Changes in mean arterial, transitional and venous capillary diameters in patients with type 2 diabetes mellitus in the study groups

Note: АО — arterial capillary; ВО — venous capillary; ПО — transitional capillary

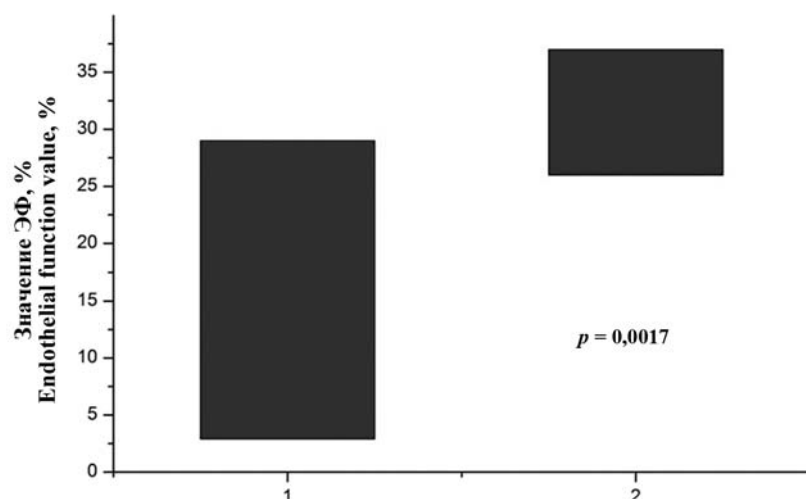


Рис. 5. Динамика эндотелиальной функции у пациентов с СД2 до начала терапии (1) и на фоне лечения Актовегином®(2)

Примечание: p — уровень значимости различий; ЭФ — эндотелиальная функция

Fig. 5. Endothelial function dynamics in patients with T2DM before (1) and after Actovegin® treatment (2)

Note: p — level of significance of differences, ЭФ — endothelial function

Как следует из табл. 3, значимых изменений по параметрам жесткости артерий и функции эндотелия в исследуемых группах выявить не удалось.

Учитывая значимость показателя ЭФ в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, но имея неоднородность исходных значений этого параметра в исследуемых группах, было проведено дополнительное исследование оценки влияния препарата Актовегин® на микроциркуляцию среди пациентов с СД2 с исходно сниженной ЭФ.

В результате, у пациентов с исходно сниженной ЭФ ($n = 9$) медиана данного показателя составила 10,3% [2,9; 29]. На фоне лечения Актовегином®

отмечалось статистически значимое увеличение среднего показателя ЭФ до 33,1% [26; 39] ($p = 0,017$), что соответствует уровню нормальных значений у здоровых людей (от 30% и выше) (рис. 5).

При исследовании динамики ЭФ в группах «А» и «Б» было выявлено, что за 5 мес. приема Актовегина® у пациентов с исходно сниженной ЭФ происходило более значимое ее увеличение (в 1,9 раза) по сравнению с группой контроля ($p = 0,005$) (рис. 6).

В этой же группе пациентов (со сниженной ЭФ, $n = 9$) было отмечено уменьшение линейного размера перикапиллярной зоны (ПЗ). Медиана ПЗ до лечения

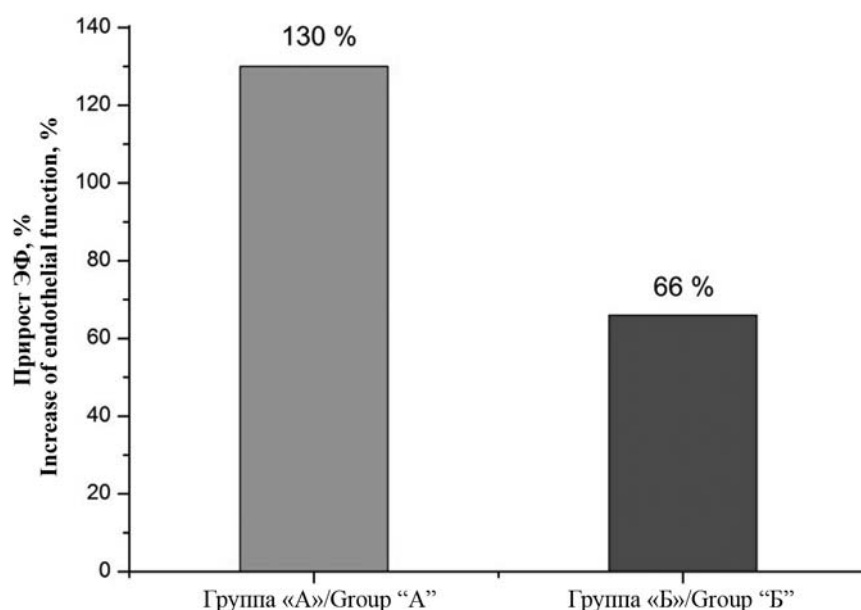


Рис. 6. Динамика функции эндотелия у пациентов с СД2 и исходно сниженной ЭФ на фоне лечения Актовегином® (группа «А») и в группе контроля (группа «Б»)

Примечание: ЭФ — эндотелиальная функция

Fig. 6. Endothelial function dynamics in patients with T2DM and baseline reduced EF during treatment with Actovegin® (group «A») and in the control group (group «B»)

Note: ЭФ — endothelial function

составила 95,9 мкм [84; 131], а после — уменьшилась до 87 мкм [78; 118] ($p = 0,059$).

Уменьшение линейного размера перикапиллярной зоны ассоциируется с уменьшением отека перикапиллярного пространства.

Кроме этого, выявлено статистически достоверное увеличение среднего размера артериального отдела капилляров (АО) ($p = 0,005$). До лечения медиана АО составляла 8,3 мкм [7,6; 9,5], а на фоне лечения стала 9,3 [9,1; 10,1].

Нежелательные явления. Какие-либо нежелательные явления при проведении обследования и лечения пациентов зарегистрированы не были.

Обсуждение. В связи с тем, что основной мерой профилактики и лечения осложнений СД в настоящее время является достижение и поддержание устойчивых показателей гликемии на фоне коррекции сочетанных факторов риска (ожирение, АГ, дислипидемия), актуальным остается вопрос поиска патогенетически обоснованной терапии развивающихся микроциркуляторных нарушений на ранней стадии ДПН.

В некоторых странах мира для лечения ДПН в настоящее время лицензированы и одобрены только три лекарственных препарата: альфа-липоевая кислота, Бенфотиамин® и Актовегин®. Однако применение данных препаратов в качестве медикаментозной терапии ДПН не нашло отражения в Национальных клинических рекомендациях по СД [2].

Выбор лекарственного препарата для исследования основывался на имеющейся доказательной базе эффективности его влияния на микроциркуляторное русло. По своей сути Актовегин® не является классическим препаратом, действующим на конкретный механизм, определяющий клеточную или органную патологию, но он обладает плеiotропным и метаболическим эффектами [13]. Плеiotропный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (воспаление, апоптоз, клеточная и тканевая гипоксия, оксидантный стресс и др.), в то время как молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять лишь на какой-то один патофизиологический механизм [14]. В ряде исследований была подтверждена способность данного препарата, относящегося к классу антигипоксантов, компенсировать нарушения микроциркуляции при заболеваниях сосудистого русла различной этиологии [15]. Антигипоксанта́ный эффект Актовегина® обусловлен способностью препарата усиливать поглощение тканями кислорода, что повышает устойчивость клеток к гипоксемии. В результате поступления кислорода в ткани повышается образование макроэргических фосфатов (аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата), активируются ферменты окислительного фосфорилирования, ускоряется синтез углеводов и белков и распад продуктов анаэробного гликолиза (лактата), уменьшается энергетический клеточный дисбаланс. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой при введении Актовегина® приводит к нормализации эндотелий-зависимых реакций

(вазодилатации) и снижению периферического сосудистого сопротивления, что в результате приводит к увеличению кислородного метаболизма сосудистой стенки [16].

Кроме того, в пилотном исследовании А.А. Федорovichа и соавт. с участием 28 здоровых добровольцев изучалось влияние данного препарата на эндотелий капилляров и, было показано, что Актовегин® обладает прямым эндотелиопротективным действием. Актовегин® также обладает выраженным антиоксидантным эффектом, который обеспечивается наличием в составе препарата супероксиддисмутазы (подтверждено методом атомно-эмиссионной спектроскопии), а также ионов магния, повышающих активность глутатионсинтетазы, осуществляющей перевод глутатиона в глутамин [16]. Данный механизм определяет нейропротективное действие препарата. Эффективность и безопасность применения Актовегина® были продемонстрированы в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании при участии 567 пациентов с СД2 и ДПН [17].

Известно, что АГ является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным Американской ассоциации сердца (2019 г.), АГ находится на первом месте среди факторов риска у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. Однако один из основных тезисов новых рекомендаций гласит, что до 80% ССЗ могут быть предупреждены своевременным назначением лекарственной терапии и изменением образа жизни [18]. Существующие способы определения сердечно-сосудистого риска не учитывают целый спектр новых значимых предикторов риска ССО. На основании данных исследований, проведенных за последние годы, независимыми факторами риска развития ССЗ признаны увеличение скорости распространения пульсовой волны и нарушение функции эндотелия [7, 19, 20]. Значимость этих параметров, а также создание новых оригинальных методов их неинвазивного определения дает возможность проводить оценку состояния сердечно-сосудистой системы пациента с СД и АГ в динамике, что раньше не представлялось возможным.

Нарушение функции эндотелия приводит к повышению факторов вазоконстрикции (например, эндотелина и ангиотензина), снижению уровня сосудорасширяющих агентов (например, простациклина, субстанции Р и т.д.), а также повышению образования брадикинина. В результате нарушения образования сосудорасширяющих факторов происходит поражение сосудистой стенки и гемостатической системы в целом, основанное на тромбоцитарном взаимодействии (первичный гемостаз). Важными факторами в развитии этого процесса являются изменение продукции некоторых компонентов коагуляционной системы (например, повышенное образование фактора Виллебранда), нарушение фибринолиза, повышение вязкости крови, а также нарушение эластичности эритроцитов. Все это оказывает существенное влияние на микроциркуляторное русло, ухудшая его функцию и вызывая

структурную перестройку [7, 21]. Таким образом, определение состояния эндотелиальной функции у пациентов с СД и АГ также является значимым предиктором в оценке вероятности сердечно-сосудистого риска и позволяет выделить пациентов, нуждающихся в более интенсивном наблюдении/лечении. Значение функции эндотелия, определенное до начала медикаментозной терапии может являться отправной точкой для оценки состояния микроциркуляции и служить ориентиром при оценке эффективности проводимой терапии [7].

Результаты проведенного исследования достоверно продемонстрировали антигипоксикантный эффект Актовегина®, а именно: способность препарата усиливать поглощение кислорода тканями, что повышает устойчивость клеток к гипоксии [16]. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой при применении Актовегина® приводит к нормализации эндотелий-зависимых реакций (вазодилатации) и снижению периферического сосудистого сопротивления [22]. Полученные данные капилляроскопии продемонстрировали значимое увеличение (на 11% от исходного значения) среднего размера диаметров АО капилляров у пациентов, получавших лечение Актовегином®, по сравнению с группой контроля. В группе пациентов, не получавших терапию Актовегином®, АО капилляров уменьшился на 10% за период наблюдения. Кроме того, на фоне терапии Актовегином® была отмечена тенденция к уменьшению линейного размера ПЗ, что является отражением снижения перикапиллярного отека.

Также при оценке степени сужения капилляров выявлено уменьшение коэффициента ремоделирования капиллярного русла, в то время как в группе сравнения эти параметры изменялись в противоположных направлениях.

В то же время полученные результаты продемонстрировали, что лечение Актовегином® не влияло на показатели центральной гемодинамики и показатели жесткости артерий (СРПВ и Δ СРПВ).

Полученные результаты в очередной раз подтверждают предположение о том, что эффективность обменных процессов в сосудах зависит от сочетанного действия нескольких факторов, основными из которых являются состояние эндотелия микрососудов и параметры капиллярной гемодинамики.

Препарат Актовегин®, состоящий из более чем 200 биологических субстанций, которые влияют на многие внутриклеточные процессы и пути метаболизма, может и должен применяться в качестве препарата, улучшающего микроциркуляторные параметры у пациентов с СД2, а также при широком круге заболеваний, в основе патогенеза которых лежит гипоксия, ишемия и оксидативный стресс. Не исключено, что применение данного препарата оказывает положительное влияние не только на периферическое сосудистое русло конечностей, но и другие органы сердечно-сосудистой системы. С точки зрения доказательной медицины это предположение требует дальнейших проспективных рандомизированных контролируемых исследований.

Количественная оценка параметров микроциркуляции и функции эндотелия дает ценную патогенетическую информацию у пациентов с СД и АГ и может быть использована для ранней диагностики обоих заболеваний, персонализации лечения, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

Ограничения исследования. Данная работа выполнена на относительно небольшой когорте пациентов без длительного периода наблюдения.

Источники финансирования. Исследование выполнено при лекарственном обеспечении ООО «Такэда Фармасьютикалс», Москва, Россия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Фокина А.С. — сбор и обработка научного материала, анализ литературы, написание текста; Строков И.А. — разработка концепции исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Зилов А.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Сыч Ю.П. — анализ и интерпретация результатов; Калашникова М.Ф. — разработка концепции исследования, анализ данных, редакционная правка.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность ведущему научному сотруднику отдела внутренних болезней МНОЦ «Московский государственный университет», д.м.н., профессору Ю.И. Гурфинкелю и врачу функциональной диагностики, кардиологу Международной клиники гемостаза, к.м.н. М.Л. Сасонко за разработку новой технологии определения скорости распространения пульсовой волны и функции эндотелия, предоставление технического обеспечения, консультации в течение всего периода исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl.1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи пациентам сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). Москва. 2019:104–126. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Y. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. Moscow. 2019:104–126. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- DCCT Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995;44:968–83. <https://doi.org/10.2337/diab.44.8.968>
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- Лопатина А.Б. Применение целенаправленной капилляротерапии для коррекции нарушений микроциркуляции у больных сахарным диабетом и оценка ее эффективности. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6.

- [Lopatina A.B. Application of targeted capillar-therapy for correction of microcirculation disorders in patients with diabetes mellitus and assessment of its efficiency. *Modern problems of science and education*. 2015;6. (In Russ.)].
6. Шестакова М.В., Северина А.С. Эндотелиальная дисфункция, система ангиогенеза и система гемостаза при сахарном диабете. Пособие для врачей. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Москва. 2005:2–6. [Shestakova M.V., Severina A.S. Endothelial dysfunction, system of angiogenesis and system of hemostasis in diabetes mellitus. A guide for doctors. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow. 2005:2–6. (In Russ.)].
 7. Гурфинкель Ю.И., Атьков О.Ю., Сасонко М.Л., Саримов Р.М. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(1):101–106. [Gurfinkel Yu.I., At'kov O.Yu., Sasonko M.L., Sarimov R.M. New approach towards the integral assessment of cardiovascular status in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(1):101–106. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-1-101-106>
 8. Mattace-Raso F., Tischa J.M., Hofman A. et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke, The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657–63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235>
 9. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.C. et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678276>
 10. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
 11. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. *Complications of diabetes*. 2019;47(2):92–99. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.11.009>
 12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Осложнения СД: лечение и профилактика. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство». 2017:744. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Complications of diabetes: treatment and prevention. Moscow: LLC “Publishing House “Medical Information Agency”. 2017:744. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
 13. Фокина А.С., Строков И.А., Зилов А.В. Актовегин® в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2016;11:80–85. [Fokina A.S., Strokov I.A., Zilov A.V. Actovegin® in treatment of subclinical distal symmetric sensory-motor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical advice*. 2016;11:80–85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-80-85>
 14. Кузнецов М.Р., Вирганский А.О., Косых И.В., Юмин С.М., Куницын Н.В., Голосницкий П.Ю. и др. Возможности метаболической терапии при атеросклерозе. *Неврологический журнал*. 2014;4:56–60. [Kuznetsov M.R., Virgansky A.O., Kosykh I.V., Yumin S.M., Kunitsyn N.V., Golosnitsky P.Yu. Possibilities of metabolic therapy in atherosclerosis. *Neurological journal*. 2014;4:56–60. (In Russ.)].
 15. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Лукашова М.Е. Двойной эффект Актовегина в лечении поздних осложнений диабета. *РМЖ*. 2011;13:858–60. [Meleshkevich T.A., Luchina E.I., Lukashova M.E. Double effect of Actovegin in the treatment of late complications of diabetes. *RMJ*. 2011;13:858–60. (In Russ.)].
 16. Строков И.А., Федорова О.С., Фокина А.С., Головачева В.А. Актовегин: механизмы действия и эффективность при неврологических осложнениях сахарного диабета. *Нервные болезни*. 2012;3:21–26. [Strokov I.A., Fedorova O.S., Fokina A.S., Golovacheva V.A. Actovegin: mechanisms of action and efficacy in neurological complications of diabetes mellitus. *Nervous diseases*. 2012;3:21–26. (In Russ.)].
 17. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(8):479–84. <https://doi.org/10.2337/dc09-0545>
 18. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
 19. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
 20. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655>
 21. Schneider J.G., Tilly N., Hierl T. et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002;15:967–972. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03060-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03060-1)
 22. Строков И.А., Фокина А.С., Федорова О.С., Головачева В.А. Диабетическая полиневропатия: эффективность актовегина. *Медицинский совет*. 2013;4:48–53. [Strokov I.A., Fokina A.S., Fedorova O.S., Golovacheva V.A. Diabetic polyneuropathy: the effectiveness of actovegin. *Medical advice*. 2013;4:48–53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-4-48-53>