

ЗЕЛЕНИНА Т. А., БЕЛЕВАНЦЕВА Н. Р.,  
ЗЕМЛЯНОЙ А. Б., ВОРОХОБИНА Н. В.

## Метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки результатов терапии поздних осложнений сахарного диабета

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: TZelenina@mail.ru

### Реферат

Диабетическая полинейропатия — самое распространенное осложнение сахарного диабета, которое неуклонно прогрессирует даже при строгой компенсации основного заболевания. Необходим поиск новых метаболических препаратов для лечения полинейропатии и новых методов диагностики для мониторинга лечения. В исследовании определены возможности метода высокочастотной доплерографии для оценки результативности метаболической терапии у больных диабетической полинейропатией.

Обследованы 45 больных сахарным диабетом 2 типа, в исследуемой группе (22 пациента) к базисной терапии добавлен препарат ацетил-L-карнитина карнидетин на протяжении 24 недель.

Продемонстрировано уменьшение клинических симптомов нейропатии наряду с восстановлением микроциркуляторного кровотока в исследуемой группе спустя 24 недели терапии. Выявлен эндотелийпротективный эффект карнидетина, однако влияния на периферическую сосудистую иннервацию препарат не оказал.

Применение метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволило уточнить отдельные механизмы действия препарата, разграничить его эффекты, подобрать и конкретизировать для каждого клинического случая наиболее эффективную метаболическую терапию.

*Ключевые слова:* диабетическая нейропатия, высокочастотная ультразвуковая доплерография.

### Введение

Диабетическая полинейропатия — самое распространенное осложнение сахарного диабета (СД), встречается в 80 % случаев и является ведущей причиной синдрома диабетической стопы и ампутаций у этой группы больных [4, 6, 9]. Наиболее эффективным методом лечения на доклинической стадии и стадии начальных функциональных изменений остается компенсация СД и строгий контроль гликемии, однако этого оказывается недостаточно в случае органических изменений, особенно у больных СД 2 типа, и полинейропатия неуклонно прогрессирует даже при компенсации основного заболевания [2, 6].

Следовательно, необходим поиск новых метаболических препаратов с патогенетическим механизмом действия. С другой стороны в клинической практике важно применение простых и легко воспроизводимых методов исследования, позволяющих не только выявить и оценить тяжесть полинейропатии, но и объективизировать результаты действия терапии, конкретизировать ее для каждого отдельного пациента. Такими перспективными методом является метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии, позволяющий оценить состояние микроциркуляторного кровотока пациентов и его иннервацию [1, 8].

**Целью** исследования стало определение возможностей метода высокочастотной доплерографии для оценки результативности метаболической терапии у больных диабетической полинейропатией.

### Материал и методы исследования

В исследование вошли больные сахарным диабетом 2 типа с сенсомоторной и автономной нейропатией на базе кафедры эндокринологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург). Всего 45 больных. Пациенты получали комплексное лечение по единым стандартам. Базисная терапия заключалась в компенсации метаболических параметров (углеводного и липидного обменов) таблетированными сахароснижающими препаратами или инсулином. Инсулин получали 34 пациента, препараты сульфаниламочевины — 12 человек, ингибиторы ДПП-4 — 8 человек, метформин — 30 больных. После комплексного обследования пациенты исследуемой группы дополнительно к стандартному лечению получали метаболическую терапию. Для этого был выбран препарат карнидетин (ООО «ПИК-ФАРМА»). Карнидетин является препаратом ацетил-L-карнитина, отвечающего за митохондриальный транспорт жирных кислот и  $\beta$ -окисление. В экспериментах на животных показано замедление прогрессирования полинейропатии и даже обратное ее развитие, обусловленное восстановлением уровня миоинозитола, эндоневрального кровотока, стимуляцией нейротрофических факторов, а также подавлением оксидативного и нитрозативного стресса, системного асептического воспаления под влиянием ацетил-L-карнитина [10, 13, 16]. Препарат назначался по следующей схеме: по 2 капсулы три раза в день во время еды на протя-

жении 24 недель (в одной капсуле 250 мг карнитина, т. е. 1500 мг карнитина в сутки *per os*).

Критериями исключения были наличие заболеваний в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на оценку эффективности проводимой терапии, полинейропатия другой этиологии, клинически значимая ишемия нижних конечностей, декомпенсация сахарного диабета ( $HbA1c > 12\%$ ), предыдущая терапия метаболическими препаратами, женщины в период беременности и лактации, индивидуальная непереносимость препаратов карнитина.

Использовались клиничко-лабораторные методы обследования: оценка клинических симптомов заболевания (выраженность жалоб пациентов, вегетативных расстройств, клиничко-неврологического дефицита согласно шкалам TSS (Total Symptoms Score) и NDS (Neuropathic Disability Scores)), определение лабораторных показателей (липидограмма,  $HbA1c$  %). С помощью метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе «Минимакс–Допплер–К» (ООО СП «Минимакс», Санкт-Петербург) исследовался микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук в покое, а также в ходе функциональных проб — холодовой и окклюзионной (манжеточной). Картина микроциркуляторного кровотока оценивалась визуально, метки выставлялись вручную, учитывались полученные таким образом линейные скорости микроциркуляторного кровотока.

Холодовая проба проводилась для оценки симпатических адренергических механизмов регуляции тонуса сосудов кожи конечностей [5]. Кисть погружали на одну минуту в холодную воду с температурой 2–4 °С (плавающий лед) и регистрировали кровоток в контралатеральной конечности. В норме кровоток во время охлаждения снижался на 30–50 %, а после отмены холода возрастал на 20–30 % выше исходного [1, 3, 5].

Для оценки эндотелийзависимой вазодилатации применялась окклюзионная (манжеточная) проба.

Во время пробы на плечо накладывалась манжета манометра, в которую нагнеталось давление на 20–30 мм рт. ст. выше систолического давления пациента. Компрессия проводилась в течение 3-х минут, затем быстрая декомпрессия плечевой артерии. В норме после кратковременной окклюзии при сохраненной функции эндотелия регистрировалось ускорение кровотока сосудистого русла ниже уровня компрессии в 1,5–3 раза относительно исходного значения. В этом случае проба расценивалась как отрицательная. Недостаточный прирост кровотока или его отсутствие расценивались как положительная проба [1, 7, 8].

### Результаты исследования

Всего в исследование включены 45 больных сахарным диабетом 2 типа и сенсомоторной и автономной нейропатиями (табл. 1).

Группу 1 (исследуемую) составили 22 пациента с симптоматической сенсомоторной и автономной нейропатиями, которые в дополнение к основной терапии получали метаболическую терапию препаратом карнитин.

В группу 2 (сравнения) вошли 23 больных с сенсомоторной и автономной нейропатией, метаболический препарат они не получали. Средний возраст пациентов в группе 1 и в группе 2 был  $56,1 \pm 1,64$  и  $59,1 \pm 1,57$  года соответственно. Продолжительность сахарного диабета 2 типа —  $9,6 \pm 1,38$  и  $11,0 \pm 1,42$  года.

У пациентов 1 группы выраженность нейропатии по шкалам TSS и NDS составила 4,5 и 11 балла соответственно, в группе 2 — 3,6 и 10 балла. Исходно микроциркуляторный кровоток был снижен у всех больных в обеих группах (табл. 2). Разница в исходном кровотоке не достоверна ( $p=0,08$ ). В ходе проведения окклюзионной (манжеточной) пробы адекватный прирост кровотока (проба отрицательная) зарегистрирован у 13 больных в 1 группе и у 15 пациентов во 2 группе. У остальных больных (9 и 8 человек соответственно) прирост кровотока был недостаточен или отсутствовал (табл. 3). Затем

Клиническая характеристика пациентов

Таблица 1

Параметр	Группа	
	1 (исследуемая) (n=22)	2 (сравнения) (n=23)
Возраст, лет	$56,1 \pm 1,64$	$59,1 \pm 1,57$
Соотношение м/ж	14/8	13/10
Длительность СД, лет	$9,6 \pm 1,38$	$11,0 \pm 1,42$
NDS, баллы	$11,0 \pm 1,36$	$10,1 \pm 1,05$
TSS, баллы	$4,5 \pm 1,03$	$3,6 \pm 0,54$
$HbA1c$ %	$7,9 \pm 0,48$	$8,5 \pm 0,41$
ОбХс, ммоль/л	$5,6 \pm 0,23$	$6,2 \pm 0,29$
Хс ЛПНП, ммоль/л	$3,4 \pm 0,27$	$3,9 \pm 0,37$
Хс ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,15$	$1,4 \pm 0,11$
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,26$	$1,9 \pm 0,23$

Примечание: TSS — шкала оценки нейропатических жалоб Total Symptoms Score; NDS — шкала неврологического дефицита Neuropathic Disability Score; СД — сахарный диабет; ОбХс — общий холестерин; Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; Хс ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

## Исходные параметры микроциркуляторного кровотока

Таблица 2

Параметр	Группа	
	1 (исследуемая) (n=22)	2 (сравнения) (n=23)
Vas, (см/с)	1,9±0,21 (0,7–3,1)	3,9±0,64 (1,0–13,1)
Vad, (см/с)	0,7±0,15 (0,1–1,7)	1,4±0,32 (0,3–7,6)
Vam, (см/с)	1,1±0,16 (0,3–2,1)	2,2±0,40 (0,7–9,4)

Примечание: Vam — усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока; Vas — усредненная взвешенная систолическая скорость кровотока; Vad — усредненная взвешенная диастолическая скорость кровотока.

## Изменение параметров кровотока в ответ на окклюзионную (манжеточную) пробу у больных сахарным диабетом

Таблица 3

Параметр	Группа	
	1 (исследуемая) (n=22)	2 (сравнения) (n=23)
Vam (см/сек), исходно	1,1±0,16	2,2±0,40
Vam (см/сек) проба с гиперемией	2,6±0,49	3,2±0,43
Прирост кровотока (проба+/-)	9/13	8/15

## Изменение параметров кровотока в ответ на холодовой стимул у больных сахарным диабетом

Таблица 4

Параметр	Группа	
	1 (исследуемая) (n=22)	2 (сравнения) (n=23)
Vam, (см/с), исходно	1,1±0,16	2,2±0,40
Vam, (см/с), на холод	0,9±0,19	2,2±0,28
Снижение кровотока (проба+/-)	16/6	20/3

## Изменение параметров кровотока после отмены холодового стимула у больных сахарным диабетом

Таблица 5

Параметр	Группа	
	1 (исследуемая) (n=22)	2 (сравнения) (n=23)
Vam, (см/с), исходно	1,1±0,16	2,2±0,40
Vam, (см/с), после отмены холода	2,2±0,43	3,3±0,51
Прирост кровотока (проба+/-)	11/11	15/8

## Динамика клинических проявлений диабетической сенсомоторной полинейропатии

Таблица 6

Параметр	Группа 1 (исследуемая)			Группа 2 (сравнения)		
	исходно	через 12 недель	через 24 недели	исходно	через 12 недель	через 24 недели
TSS, баллы	4,5±1,03	5,2±1,06	4,9±0,86	3,6±0,54	4,0±0,76	4,2±0,87
NDS, баллы	11,0±1,36	10,8±1,24	9,6±1,14*	9,1±1,05	10,2±1,17	11,6±1,29*

\* — p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

выполняли холодовую пробу. В ответ на холодовой стимул снижение кровотока в 2–3 раза, что расценивалось как адекватное, зарегистрировано только у 6-ти больных сахарным диабетом из 1 группы и у 3-х из группы 2 (табл. 4). После отмены стимула адекватный прирост на 2–3-й минуте наблюдался у 11 и 8 пациентов соответственно (табл. 5).

Результаты метаболической терапии диабетической полинейропатии препаратом карнитин оценивали спустя 24 недели лечения. Прежде всего, в исследуемой группе отмечено достоверное уменьшение клинических проявлений сенсомоторной нейропатии (табл. 6). Зарегистрировано как уменьшение жалоб, обусловленных полинейропатией (шкала TSS), так и восстановление чувствительности при проведении клинико-неврологического осмотра (шкала NDS) (табл. 6). Между тем в группе сравнения отмечено прогрессирование сенсомоторной нейропатии на протяжении всего исследования.

Положительный результат можно было бы объяснить улучшением метаболических параметров, однако достоверных изменений в показателях липидограммы и HbA1c % зарегистрировано не было.

При применении карнитина у 5 больных появился неприятный металлический вкус во рту, что привело к отказу от дальнейшего приема препарата (данные этих пациентов в анализ не вошли).

Динамика микроциркуляторного кровотока больных сахарным диабетом. Применение метода высокочастотной доплерографии позволило наглядно продемонстрировать достоверное улучшение показателей микроциркуляторного кровотока в исследуемой группе в покое. Тогда как в группе сравнения отмечено его достоверное падение (табл. 7).

Прирост кровотока наблюдался уже на 12-й неделе метаболической терапии и сохранялся на протяжении всего исследования. Дальнейшее прогрессирование симптомов сенсомоторной нейропатии и падение микроциркуляторного кровотока в группе сравнения на протяжении исследования еще раз подтвердили тот факт, что у больных сахарным диабетом 2 типа недостаточно традиционного лечения для замедления прогрессирования поздних осложнений диабета [2, 6].

Таким образом, с помощью метода высокочастотной доплерографии не только визуализировано, но и определено количественно возрастание микроциркуляторного кровотока под влиянием карнитина у больных сахарным диабетом.

Динамика результатов манжеточной (окклюзионной) пробы. Достоверных изменений в исследуемой группе через 12 недель терапии зарегистрировано не было, однако спустя 24 недели терапии наблюдалась четкая тенденция к восстановлению нормальной реакции микроциркуляторного кровотока во время проведения манжеточной пробы. В группе сравнения отмечено достоверное увеличение числа положительных проб, т. е. ухудшение ответа на проводимый тест (табл. 8). В настоящее время манжеточную пробу расценивают не только как тест для оценки функции эндотелия, но как и отражающую состояние микроциркуляторной функции в целом, поскольку в постокклюзионном ответе микроциркуляторного кровотока NO вовлечен только частично, наряду с аксональным рефлексом, кальций- активированными калиевыми каналами и другими медиаторами [14, 15]. Следовательно, увеличение микроциркуляторного кровотока ука-

Динамика показателей микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом

Таблица 7

Параметр	Группа 1 (исследуемая)			Группа 2 (сравнения)		
	исходно (n=22)	через 12 недель (n=22)	через 24 недели (n=22)	исходно (n=23)	через 12 недель (n=23)	через 24 недели (n=23)
Vas, (см/с)	1,9±0,21	4,0±1,17*	2,9±0,65*	3,9±0,64	3,2±0,65*	2,2±0,27*
Vad, (см/с)	0,7±0,15	1,7±0,66*	1,4±0,28*	1,4±0,32	1,2±0,09*	0,8±0,13*
Vam, (см/с)	1,1±0,16	2,5±0,82*	1,9±0,40*	2,2±0,40	1,9±0,27*	1,3±0,17*

\* — p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

Динамика реакции на манжеточную пробу у больных сахарным диабетом

Таблица 8

Параметр	Группа 1 (исследуемая)			Группа 2 (сравнения)		
	исходно (n=22)	через 12 недель (n=22)	через 24 недели (n=22)	исходно (n=23)	через 12 недель (n=23)	через 24 недели (n=23)
(+)проба/(-)проба	9/13	8/14	5/17*	8/15	17/6**	17/6**

\* — отличия по сравнению с исходными показателями достоверны ( $\chi^2=1,68$ ; p=0,19); \*\* — отличия по сравнению с исходными показателями достоверны ( $\chi^2=7,1$ ; p=0,007).

Таблица 9

Параметр	Группа 1 (исследуемая)			Группа 2 (сравнения)		
	исходно (n=22)	через 12 недель (n=22)	через 24 недели (n=22)	исходно (n=23)	через 12 недель (n=23)	через 24 недели (n=23)
Vam, (см/с)	1,1±0,16	2,5±0,82	1,9±0,40	2,2±0,40	1,9±0,27	1,3±0,17
Vамм на холод, (см/с)	0,9±0,19	2,0±0,56	1,7±0,18	2,2±0,28	1,5±0,18	1,1±0,12
(+)проба/(-)проба	16/6	15/7	15/7	20/3	20/3	20/3
Vam — холодовая проба, (см/с)	2,2±0,43	3,1±0,69	2,6±0,40	3,3±0,51	2,2±0,21	2,4±0,34
(+)проба/(-)проба	11/11	11/11	10/12	15/8	17/6	17/6

зывает как на восстановление функции эндотелия под влиянием проводимой метаболической терапии, так и на улучшение автономной нейропатии под воздействием препарата. Можно говорить о замедлении прогрессирования атеросклероза под влиянием препарата [3, 12, 15].

*Динамика микроциркуляторного кровотока на холодовую пробу.* Динамики микроциркуляторного кровотока в ходе проведения холодовой пробы зарегистрировано не было ни в исследуемой группе, ни в группе сравнения (табл. 9). Изменений не наблюдалось как во время действия холодового стимула, так и после его отмены (табл. 9).

Таким образом, препарат не оказал достоверного влияния на периферическую симпатическую иннервацию микроциркуляторного русла.

### Обсуждение результатов

Прежде всего, с помощью метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии в нашем исследовании было наглядно продемонстрировано восстановление микроциркуляторного кровотока под влиянием проводимой метаболической терапии. Микроциркуляторный кровоток был не только визуализирован, но и получены достоверные изменения его количественных параметров, что позволило объективизировать результаты применения метаболического препарата.

В исследовании продемонстрирован клинический эффект препарата, заключающийся в выраженном уменьшении клинических проявлений сенсомоторной нейропатии у больных сахарным диабетом. Поскольку изменений метаболических параметров получено не было, наиболее вероятными механизмом, лежащими в основе благоприятного влияния препарата, является именно увеличение микроциркуляторного кровотока.

Применение двух простых по технике выполнения проб несколько удлинило саму процедуру исследования, однако позволило оценить влияние проводимой

терапии как на функцию эндотелия, так и на автономную периферическую иннервацию сосудистого русла. Так, манжеточная проба используется для исследования эндотелийзависимой вазодилатации, а также косвенно дает представление о влиянии на автономную нейропатию [3, 7, 8]. Относительно препарата карнитин можно говорить о его эндотелийпротективном действии и, следовательно, о снижении риска развития и прогрессирования атеросклероза у больных сахарным диабетом.

Холодовая проба позволяет оценить именно симпатический компонент периферической сосудистой иннервации, поскольку для ответной реакции сегментарной вегетативной нервной системы на температурный фактор характерно отсутствие парасимпатической иннервации микроциркуляторного сосудистого русла дистальных отделов конечностей. По этой причине как вазоконстрикторные, так и вазодилататорные сосудистые реакции осуществляются симпатическими адренергическими эфферентами [5]. У примененного в исследовании препарата известен холинэргический эффект, который по вышеуказанной причине при влиянии на микроциркуляторный кровоток малозначим [11]. Поэтому, вероятно, и не зарегистрированы какие-либо достоверные изменения на холодовой стимул у больных диабетом. Таким пациентам необходимо рекомендовать добавить к терапии препарат с иным механизмом действия, который бы влиял на иннервацию микроциркуляторного русла.

Таким образом, метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии достаточно информативен для оценки как динамики микроциркуляторного кровотока, так и его автономной иннервации под влиянием метаболической терапии. Применение этого метода позволяет уточнить отдельные механизмы действия различных препаратов, разграничить их эффекты, подобрать и конкретизировать для каждого клинического случая наиболее эффективную метаболическую терапию.

## Литература

1. Гурина М. Б., Извекова А. В., Папп М. О. Перспективы изучения тканевого кровотока методом ультразвуковой высокочастотной доплерографии // Методы исследования регионарного кровотока и микроциркуляции в клинике: Материалы третьей науч.-практ. конф. СПб., 2003. С. 8–14.
2. Дедов И. И. Сахарный диабет — глобальная медико-социальная проблема современности: федерал. справ. / Здравоохранение России. М., 2011.
3. Зеленина Т. А., Ворохобина Н. В., Волкова Е. А. Оценка состояния автономной нервной системы у больных сахарным диабетом методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии: метод. реком. СПб., 2013.
4. Котов С. В., Калинина А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 232 с.
5. Крупаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). М.: Научный мир, 2003. 328 с.
6. Маслова О. В., Суңцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–11.
7. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищевой. СПб., 2003. С. 4–38.
8. Петрищев Н. Н., Менишутина М. А. и др. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов: патент на полезную модель № 47202. Приоритет полезной модели 12.04.2005.
9. Суңцов Ю. И., Болотская Л. Л., Маслова О. В., Казаков И. В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. // Сахарный диабет. 2011. №1. С. 15–18.
10. Ames B N, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine // Annals New York Academy of sciences. 2004. № 1033. P. 108–116.
11. Cheichio S, Copani A, Nicoletti F et al. L-Acytelcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies // Current neuropharmacology. 2006. № 4. P. 233–237.
12. De Boer M P, Meijer R I., Wijnstok N. J. et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. Microcirculation. 2011. № 19. P. 5–18. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.
13. Hagen T. M., Liu J., Lykkesfeldt J. et al. Feeding acetyle-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress // Proceedings of the National Academy of sciences. 2002. Vol. 99. № 4. P. 1870–1875.
14. Roustit M., Cracowski J. L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // Trends Pharmacol.Sci. 2013. № 34 (7). P. 373–384. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.
15. Roustit M., Cracowski J. L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods .. Microcirculation. 2011. № 19. P. 47–64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.
16. Zhang R., Zhang H., Zhang Zh. et al. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and Acetyl-L-carnitine on Ischemic Injury in vivo and in vitro // International journal of molecular sciences. 2012. № 13. P. 2078–2090.

UDK [616.379 – 008.64 – 06 - 08] – 073.432

**Zelenina T., Belevantseva N., Zemlyanoy A., Vorokhobina N.**

## High-Frequency Ultrasonic Dopplerography for evaluating results of metabolic therapy in diabetic patients with chronic complications

*North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia*  
*e-mail: TZelenina@mail.ru*

### Abstract

**Purpose.** Diabetic neuropathy is the most common complication of diabetes mellitus. Neuropathy is steadily progressing even when the compensation of diabetes is observed. The search of the new methods of treatment and diagnosis of neuropathy is required. The research work outlines the potential of High-frequency Ultrasonic Dopplerography for evaluating metabolic therapy results in diabetic neuropathy patients.

**Design/methodology/approach.** 45 diabetic patients were examined. The treatment group (22 patients) received metabolic therapy by Karnicetin (acetyl-L-carnitine) along with standard therapy during 24 weeks. Control group received standard therapy.

**Findings.** The reduction of clinical symptoms of neuropathy and restoration of microcirculation were demonstrated in the treatment group after 24 weeks of therapy. The endothelial protection was estimated, but there was no influence on microvascular innervation.

**Conclusion.** High-frequency Ultrasonic Dopplerography allowed to inspect the mechanisms of action of drug therapy, to differentiate of its effects and to select of individual therapy.

**Keywords:** diabetic neuropathy, High-Frequency Ultrasonic Dopplerography.

## References

1. Girina M. B., Izvekova A. V., Papp M. O. Perspektivy izuchenija tkanevogo krvotoka metodom ul'trazvukovoj vysokochastotnoj dopplerografii // *Metody izuchenija krvotoka i mikrocirkuljacii* [Methods of regional blood flow study in microcirculation]: St-Petersburg. 2003. P. 8–14. [Prospects of studying of a tissue blood flow by method of ultrasonic high-frequency doppler sonography]. [In Russian].
2. Dedov I.I. Saharnyj Diabet – global'naja mediko-social'naja problema sovremennosti: Federal Reference book. Health care of Russia, Moscow 2011. [Diabetes – a global medico-social problem of the present]. [In Russian].
3. Zelenina T. A., Vorohobina N. V., Volkova E. A. Ocenka sostojanija avtonomnoj nervnoj sistemy u bol'nyh saharnym diabetom metodom vysokochastotnoj ul'trazvukovoj dopplerografii. *Methodical recommendations*. Saint-petersburg. 2013. [Estimation of autonomous nervous system at patients with diabetes with method of high-frequency ultrasonic doppler sonography]. [In Russian].
4. Kotov S. V., Kalinina A. P., Rudakova I. G. Diabeticheskaja nejropatija. Moscow. Medicine. 2000. 232 p. [Diabetic neuropathy]. [In Russian].
5. Krupatkin A. I. Klinicheskaja nejroangiofiziologija konechnostej (perivaskuljarnaja innervacija i nervnaja trofika). Moscow. 2003. 328 p. [Clinical neurophysiology (perivascular innervations and nervous nutrition)]. [In Russian].
6. Maslova O.V., Suncov Ju.I. Jepidemiologija saharnogo diabeta i mikrosudistyh oslozhnenij // *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus]. 2011. No3. P. 6-11. [Epidemiology of diabetes and microvascular complications]. [In Russian].
7. Petrishhev N. N., Vlasov T. D. Fiziologija i patofiziologija jendotelija. Disfunkcija jendotelija. Prichiny, mehanizmy, farmakologicheskaja korrekcija. Saint-Petersburg. 2003. P. 4 – 38. [Endothelial dysfunction. The reasons, mechanisms, pharmacological correction]. [In Russian].
8. Petrishhev N. N., Menshutina M. A. et al. Kompleks diagnostiki disfunkcii jendotelija sosudov // Patent na poleznuju model' No 47202. Prioritet poleznoj modeli 12.04.2005. [Complex of endothelial dysfunction diagnostics]. [In Russian]
9. Suncov Ju.I., Bolotskaja L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Jepidemiologija saharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti v Rossijskoj Federacii // *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus]. 2011. No1. P. 15-18. [Epidemiology of diabetes and the forecast of its prevalence in the Russian Federation]. [In Russian].
10. Ames B N, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine // *Annals New York Academy of sciences*. 2004. No 1033. P. 108-116.
11. Cheichio S, Copani A, Nicoletti F et al. L-Acytelcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies // *Current neuropharmacology*. 2006. No 4. P. 233-237.
12. De Boer M P., Meijer R I, Wijnstok NJ et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*. 2011. No 19. P. 5-18. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.
13. Hagen T M, Liu J, Lykkesfeldt J et al. Feeding acetylcarnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress // *Proceedings of the National Academy of sciences*. 2002. V. 99. No.4. P. 1870-1875.
14. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Jul; 34(7):373-84. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007. Epub 2013 Jun 21.
15. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods. *Microcirculation*. 2011. No 19. P. 47-64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x
16. Zhang R, Zhang H, Zhang Zh et al. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and Acetyl-L-carnitine on Ischemic Injury in vivo and in vitro // *International journal of molecular sciences*. 2012. No 13. P. 2078-2090.