

ЗУБАРЕВА Н. А.¹, ПОДТАЕВ С. Ю.²,
ПАРШАКОВ А. А.^{1, 3}

Диагностика нарушений вазодилатации микрососудов кожи у больных с синдромом диабетической стопы при проведении локальной тепловой пробы

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера
614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Научно-технический центр «ФМ Диагностика»
614000, Россия, Пермь, ул. Ленина, 10

³ Институт механики сплошных сред Уральского отделения РАН
614013, Россия, Пермь, ул. ак. Королева, 1
e-mail: nzubareva07@mail.ru

Реферат

Цель исследования — оценить возможности использования метода вейвлет-анализа кожной температуры (ВАКТ) при проведении тепловой пробы для исследования регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС).

Материал и методы исследования. Исследование микроциркуляции проводили у 15 практически здоровых людей и 10 пациентов с нейроишемической формой СДС, осложненной трофическими язвами. Температуру подошвенной поверхности I пальца стопы регистрировали прибором «Микротест» (<http://www.fm-diagnostics.com>), обеспечивающим разрешение по температуре 0,002 °С. Частотно-временной анализ колебаний температуры осуществляли с использованием вейвлет-анализа. Для реконструкции колебаний в эндотелиальном (0,02–0,0095 Гц), нейрогенном (0,05–0,02 Гц) и миогенном (0,05–0,14 Гц) частотном диапазоне применяли обратное вейвлет-преобразование.

Результаты исследования. У здоровых людей величины индексов вазодилатации (относительных изменений амплитуд колебаний) составили в миогенном диапазоне частот — $K_m = 3,04$; нейрогенном — $K_n = 4,01$ и эндотелиальном — $K_e = 2,25$. У больных с СДС значения K_i оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц: $K_m = 0,60$, $K_n = 0,67$ и $K_e = 0,51$ соответственно.

Заключение. У пациентов с нейроишемической формой СДС сочетание диабетической полинейропатии с эндотелиальной дисфункцией и макроангиопатией приводит к прогрессированию взаимно отягчающих патологических процессов и ишемии нижних конечностей, которые проявляют себя, в частности, значительным снижением вазодилатации микрососудов кожи при тепловой пробе. Представляет интерес оценка возможности использования локальной тепловой пробы в сочетании с ВАКТ у больных на ранних стадиях СДС для прогнозирования течения заболевания, оценки эффективности консервативного лечения и эндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, кожная микроциркуляция, вейвлет-анализ, локальная тепловая проба.

Введение

В настоящее время до 8,8 % от общей численности населения мира страдают сахарным диабетом (СД) [13]. СД болеют более 23 млн человек в США [33]; примерно у 20–25 % из них по мере прогрессирования заболевания разовьются трофические язвы стоп. Диабетические язвы развиваются в результате комплексного действия взаимно отягчающих факторов, включая нейропатию, периферическую васкулопатию, нарушение биомеханики стоп и инфекции [9, 19], и могут предшествовать сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, что обуславливает необходимость своевременной диагностики и междисциплинарного подхода к лечению [4]. Синдром диабетической стопы (СДС) и его осложнения являются основной причиной ампутации конечности [2, 25].

Основными факторами, определяющими прогрессирование заболевания, являются тяжесть и

длительность гипергликемии, что способствует развитию ретинопатии, нейропатии и ишемии, поддерживает локальные инфекционные процессы СД [23]. Традиционно считается, что формирование СДС вызвано диабетической полинейропатией (ДПН), но эпидемиологические данные показали высокую распространенность заболеваний периферических артерий у больных СД [17], связь с ДПН может быть установлена только в 50 % случаев поражений конечностей [28]. Наличие ДПН маскирует типичные клинические симптомы поражения периферических артерий, поэтому длительно не заживающая язва иногда может быть первым признаком ранее не диагностированного атеросклероза сосудов нижних конечностей у больных СД [24], при этом окклюзия наблюдается чаще, чем стеноз, за счет медиакальциноза [8, 29]. Надежным и наиболее распространенным

методом диагностики поражения периферических артерий является ангиография [30], которая также представляет собой первый шаг для проведения эндоваскулярных вмешательств [10]. Сосуществование диабетической микро-макроангиопатии и атеросклероза приводит к развитию критической ишемии стопы.

Характерными изменениями микроциркуляции является резкое нарушение эндотелийзависимого механизма регуляции, что способствует развитию гнойно-некротических поражений и нарушению репаративных процессов у больных СДС [1]. В последние годы дисфункция микроциркуляции привлекла большое внимание из-за своей потенциальной патогенетической роли в развитии СДС [14], что обуславливает необходимость поиска надежных и воспроизводимых методов для ее изучения.

Кожа является самым доступным местом для неинвазивной оценки микроциркуляции. В последнее десятилетие обнаружены корреляции между сосудистой реактивностью коронарных и плечевых артерий и состоянием сосудов микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц и больных сахарным диабетом [12]. В настоящее время дефицит методов обследования, позволяющих осуществлять точную количественную оценку кровотока кожи, является проблемой номер один в диагностике микрососудистых нарушений.

Одним из самых распространенных методов неинвазивной оценки микроциркуляции кожи в режиме реального времени является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), которая позволяет дифференцировать изменения кровотока на уровне микроциркуляторного русла и обеспечить раннее выявление повреждений сосудов, ассоциированных с СД [11]. Анализ частотных составляющих сигналов ЛДФ широко используется для оценки механизмов микроциркуляции. Существует пять поддиапазонов, в которых регистрируются влияния пульсовой волны (0,5–2 Гц), дыхания (0,14–0,5 Гц), миогенной (0,05–0,14 Гц), нейрогенной (0,02–0,05 Гц) и эндотелиальной активности (0,0095–0,02 Гц) [20, 31]. Чтобы избежать появления артефактов, которые существенно влияют на результат обработки сигнала ЛДФ, человек должен лежать практически неподвижно в течение всего периода исследования, что существенно затрудняет использование данного метода в рутинной клинической практике.

Информация о кожной микроциркуляции также может быть получена путем регистрации и частотного анализа низкоамплитудных колебаний кожной температуры [32]. В этом случае результаты измерений практически нечувствительны к смещениям температурных датчиков, и уровень артефактов при проведении длительных измерений и функциональных тестов остается низким. Полученная высокая корреляция между колебаниями температуры и изменениями кожного кровотока [5, 6] показывает, что метод вейвлет-анализа кожной температуры (ВАКТ) может быть эффективно использован для оценки механизмов регуляции сосудов микроциркуляторного русла [7].

Локальная тепловая проба является функциональным тестом, позволяющим оценивать механизмы вазодилатации, в частности, активацию NO-синтазы эндотелия [3]. Выраженная вазодилатация в коже человека достигается в результате локального нагрева до 42 °C [16]. Нарушение механизмов регуляции тонуса сосудов при тепловой пробе наблюдается у пациентов с СД 1-го и 2-го типов [15, 18]. Использование данного теста на базе ЛДФ в клинической практике ограничивается рядом причин, связанных со стоимостью оборудования, сложностью эксплуатации, особенностями методики.

Целью исследования является оценка возможности использования метода ВАКТ при проведении тепловой пробы для исследования регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с СДС.

Материал и методы исследования

Исследование микроциркуляции проводили у 25 человек, которые были разделены на две группы. Первую составили 15 практически здоровых лиц (6 мужчин и 9 женщин) в возрасте 44–61 лет ($55,1 \pm 8,11$ года). Вторую — 10 больных (2 мужчин и 8 женщин) в возрасте 52–69 лет ($62,5 \pm 7,6$ года) с СД 2-го типа и нейроишемической формой СДС, осложненной трофическими язвами. Длительность СД составила $14,2 \pm 0,3$ года. Все больные страдали ДПН, у 6 человек язвы стоп неоднократно рецидивировали. На амбулаторном этапе 8 пациентов принимали антигипергликемические средства перорально; 7 — получали препараты инсулина кратковременного или длительного действия. В стационаре всем больным назначен инсулин в дозе $34,8 \pm 5,16$ Ед/сутки. Пациенты также получали стандартную терапию, которая включала в себя инфузионную терапию, антибиотики, пентоксифиллин. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все субъекты дали письменное информированное согласие на проведение исследования.

Для оценки реакции микрососудистого тонуса использовали метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры [27], в качестве нагрузочного теста применяли локальную тепловую пробу [3].

Во время пробы пациент находился в положении лежа на спине, температура в помещении составляла $22,5 \pm 0,5$ °C. Температуру подошвенной поверхности I пальца стопы регистрировали прибором «Микротест» (<http://www.fm-diagnostics.com>), обеспечивающим разрешение по температуре 0,002 °C. В процессе проведения пробы осуществлялся нагрев поверхности кожи миниатюрным нагревателем, расположенным в непосредственной близости от датчика температуры. Нагреватель ($S=4$ мм²) расположен на расстоянии 3 мм от чувствительного элемента. Нагреватель и датчик смонтированы в одном корпусе и разделены конструктивным элементом с низкой теплопроводностью. Измерение температуры проводилось непрерывно: в течение 10 минут во время пробы и в течение 10 минут после ее проведения.

Частотно-временной анализ колебаний температуры проводился с использованием вейвлет-анализа [5].

Для реконструкции колебаний в эндотелиальном (0,02–0,0095 Гц), нейрогенном (0,05–0,02 Гц) и миогенном (0,05–0,14 Гц) частотном диапазоне [3] применяли обратное вейвлет-преобразование. Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса была выбрана величина среднеквадратичных амплитуд колебаний кожной температуры $\langle \Delta T \rangle$ в соответствующем частотном диапазоне. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднееарифметическое значение по подгруппе; SD — среднеквадратичное отклонение. За индекс вазодилатации в каждом частотном интервале принято значение $K_i = (ST_2 - ST_1) / ST_1$, где ST_1 — среднеквадратичные амплитуды колебаний после тепловой пробы; ST_2 — среднеквадратичные амплитуды колебаний во время пробы.

Проприетарность магистральных сосудов нижних конечностей оценивали путем Ro-контрастной аорто-артериографии, которую выполняли по стандартной методике с модифицированным доступом по Селдингеру на ангиографическом комплексе «Innova 3100 CommonElectrix»; степень стеноза оценивали в %. Ультразвуковую доплерографию проводили на аппарате «Vivid 7 Dimension» с оценкой данных о типе кровообращения, состоянии сосудистой стенки, признаках кальцификации средней оболочки артерий (медиакальциноза) и наличии атеросклеротических бляшек. Медиакальциноз определяли на основании качественных характеристик — ригидность артерии, «несжимаемость» датчиком.

Сравнение групп выполнено путем использования непараметрических статистических методов на основании U-теста Манна–Уитни. Для сравнения парных данных использовали критерий Вилкоксона; величины $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Корреляционный анализ проводили с расчетом рангового коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Статистический анализ проводили с использованием статистического программного обеспечения Statistica 8.0.

Результаты исследования

У здоровых людей средний уровень среднеквадратичных амплитуд колебаний температуры кожи ног в миогенном, нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот во время проведения тепловой пробы составлял 0,003 °C; 0,013 °C и 0,027 °C соот-

ветственно (таблица 1) и был выше, чем амплитуды колебаний температуры кожи после завершения функционального теста — 0,001 °C; 0,003 °C и 0,009 °C. ($p < 0,05$). Величины индексов вазодилатации составили: в миогенном диапазоне частот $K_m = 3,04$; нейрогенном $K_n = 4,01$ и эндотелиальном $K_e = 2,25$.

У пациентов с СДС значения амплитуд колебаний температуры кожи стопы во время тепловой пробы во всех рассматриваемых диапазонах частот также были выше, чем после ее завершения (таблица 1).

В то же время значения K_i в группе больных оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц: в миогенном диапазоне $K_m = 0,60$, в нейрогенном $K_n = 0,67$ и в эндотелиальном $K_e = 0,51$ (Рис. 1).

При проведении корреляционного анализа обнаружили отрицательную корреляцию между амплитудами колебаний температуры в эндотелиальном диапазоне с суточной дозой инсулина ($R_s = -0,94$; $p = 0,041$).

Результаты ангиографии выявили гемодинамически значимые стенозы артерий в бедренно-подколенном сегменте и критические стенозы артерий голени у больных. Магистральный кровоток до периферии пораженной конечности был сохранен по обеим берцовым артериям у 2 и только по передней большеберцовой артерии у 3 человек. Коллатеральный тип кровоснабжения на уровне большеберцово-стопного сегмента отмечен у 5 пациентов. Выявлена отрицательная корреляция между степенью стеноза подколенной артерии и параметром K_n ($R_s = -0,63$;

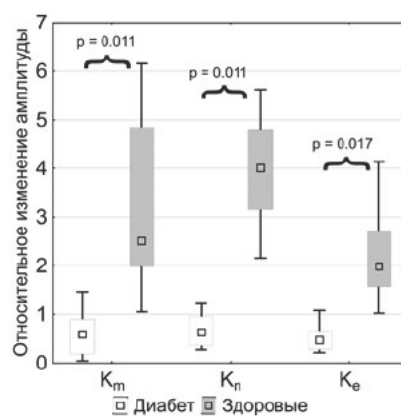


Рис. 1. Индексы вазодилатации K_m , K_n , K_e у здоровых людей и пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, осложненной язвами стоп

Динамика изменений амплитуд колебаний кожной температуры стоп при проведении тепловой пробы (°C, $\cdot 10^3$)

Таблица 1

Группа	Диапазон частот					
	Миогенный		Нейрогенный		Эндотелиальный	
	во время пробы	после пробы	во время пробы	после пробы	во время пробы	после пробы
1 (n=15)	3,2±0,2	1,2±0,1	12,8±0,1	2,9 ±0,2	26,7±0,2	8,8±0,4
2 (n=10)	0,8*±0,1 $p_{1-2}=0,025$	0,5±0,1	2,3*±0,4 $p_{1-2}=0,027$	1,4±0,4	11,8*±0,1 $p_{1-2}=0,04$	7,9±0,1

Примечание: * — различие между группами достоверно.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

$p = 0,048$) и положительная — между степенью стеноза и суточной дозой инсулина ($R_s = 0,92$; $p = 0,026$). При доплерографии выявлен медиакальциноз большеберцовых артерий и артерий стопы, что свидетельствовало о наличии диабетической макроангиопатии. Установлена корреляция выраженности медиакальциноза с уровнем гликемии ($R_s = 0,63$; $p = 0,048$) и суточной дозой инсулина ($R_s = 0,92$; $p = 0,026$).

Обсуждение результатов

Изменения кровотока в коже происходят под влиянием рефлекторной регуляции терморегуляции, а также в результате прямого воздействия высоких и низких температур. Местные изменения температуры способны вызывать вазоконстрикцию или вазодилатацию сосудов кожи в результате совместного действия эндотелия, неадренергической и сенсорных систем [16].

Мы обнаружили, что у здоровых лиц в ответ на локальное повышение температуры до 42°C происходит рост уровня амплитуд колебаний кожной температуры стоп в миогенном, нейрогенном и эндотелиальном диапазоне частот более чем в 2 раза, что коррелирует с изменениями микроциркуляции, которые обусловлены действием локальных, нейрогенных и гуморальных механизмов. Известно, что повышение уровня амплитуд колебаний кожной температуры является результатом вазодилатации, вызванной, прежде всего, освобождением оксида азота из эндотелия сосудов [22]. У больных с СДС реакция на локальную тепловую пробу была существенно снижена, средние относительные изменения амплитуд колебаний не превышали 70 % во всех частотных диапазонах, что свидетельствует о нарушении миогенного, нейрогенного и эндотелиального механизмов регуляции.

Развитие СДС, как правило, вызвано полинейропатией и частой травматизацией стопы в результате снижения чувствительности с последующей микробной контаминацией раны; злокачественным течением атеросклероза периферических артерий, что обычно наблюдается у пациентов со стойкой и плохо контролируемой гипергликемией [34]. Повреждение симпатических нервов у пациентов с диабетической микроангиопатией провоцирует открытие артериовенозных шунтов и формирование потока крови в обход капиллярного русла [21]. Прогрессирование СД и хронической гипергликемии тесно связано с нарушением функции эндотелия. Дисфункция эндотелия приводит к дисбалансу между вазоконстрикцией и вазодилатацией и предрасполагает к гиперкоагуляции и увеличению проницаемости сосудов [26]. Таким образом, основой нарушений системы микроциркуляции нижних конечностей у

больных с СДС являются расстройства регуляции сосудистого тонуса вследствие автономной нейропатии и эндотелиальной дисфункции. У наших пациентов эти расстройства проявлялись в виде недостаточного увеличения амплитуд колебаний кожной температуры стоп в ответ на локальный нагрев во всех рассматриваемых диапазонах частот и статистически значимой отрицательной корреляции изменений амплитуд в эндотелиальном диапазоне с суточной дозой инсулина.

Одной из основных причин ухудшения регулирования микроциркуляции нижних конечностей являются прогрессивные нарушения гемодинамических характеристик сосудистого русла в результате формирования критического стеноза или окклюзии [29]. Это подтверждает выявленная нами отрицательная корреляция K_p с нарушением проходимости подколенных и большеберцовых артерий вследствие атеросклероза, а также положительная корреляция выраженности медиакальциноза данных артерий с уровнем гликемии и суточной дозой инсулина.

Заключение

Метод ВАКТ позволяет получить дополнительную информацию при исследовании регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с СДС. В отличие от здоровых лиц, сочетание диабетической полинейропатии с эндотелиальной дисфункцией и макроангиопатий у пациентов с нейроишемической формой СДС приводит к прогрессированию взаимно отягчающих патологических процессов и ишемии нижних конечностей, которые проявляют себя в качестве неадекватной реакции амплитуды колебаний температуры при тепловой пробе во всех обследованных частотных диапазонах. Проградиентное ингибирование миогенных, нейрогенных и эндотелиальных механизмов вазорегуляции, диабетическая ангиопатия и аномалии магистрального кровотока оказываются ключевыми факторами риска, способствующими прогрессированию некроза и язв.

Хотя это неудивительно, что локальное нагревание кожи вызывает расширение кровеносных сосудов, а охлаждение — сужение, фактические механизмы, лежащие в этих реакциях, не столь очевидны, и поэтому необходимы дальнейшие исследования. Представляет интерес оценить возможность использования локальной тепловой пробы у больных на ранних стадиях СДС для прогнозирования течения заболевания, а также оценки эффективности консервативного лечения и эндоваскулярных вмешательств.

Эта работа была поддержана грантом РНФ № 14-15-00809.

Литература

1. Герасимчук П. А., Кисиль П. В., Влесенко В. Г., Павлышин А. В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // Вестник РАМН. 2014. № 5–6. С. 107–110.

2. Игнатович И. Н., Кондратенко Г. Г., Леонович С. И. Особенности поражения артерий у пациентов с критической ишемией на фоне синдрома диабетической стопы // Ангиол. и сосудистая хирургия. 2012. Т. 18. № 2.

С. 15–18.

3. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. М.: Либроком. 2014. 498 с.

4. Максимов А. В., Корейба К. А., Нуретдинов Р. М. и др. Мультидисциплинарный подход к лечению больных с критической ишемией конечностей // *Ангиол. и сосудистая хирургия*. 2013. Т. 19. № 4. С. 122–125.

5. Подтаев С. Ю., Попов А. В., Морозов М. К., Фрик П. Г. Исследование микроциркуляции крови с помощью вейвлет-анализа колебаний температуры кожи // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2009. № 3. С. 14–20.

6. Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Фомин А. В., Усанов Д. А. Восстановление спектра колебаний кровотока из спектра колебаний температуры пальцев рук, дисперсия температурного сигнала в биоткани // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2013. Т. 12. № 1 (45). С. 76–82.

7. Смирнова Е. Н., Подтаев С. Ю., Мизева И. А., Жукова Е. А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодной пробы // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2012. № 1. С. 30–34.

8. Boodhwani M., Sodha N. R., Mieno S. et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes // *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 131–137.

9. Cahn A., Elishuv O., Olshatkin-Pops K. Establishing a multidisciplinary diabetic foot team in a large tertiary hospital: a workshop // *Diabetes Metab Res Rev*. 2014. Vol. 30 № 5. P. 350–353.

10. Collins R., Burch J., Cranny G. et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review // *BMJ*. 2007. Vol. 334. P. 1257–1266.

11. Harbi P., Thacher T. Body mapping of human cutaneous microcirculatory perfusion using a real-time laser Doppler imager // *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2013. Vol. 10 № 2. P. 187–190.

12. Holowatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol*. 2008. Vol. 105. № 1. P. 370–372.

13. International Diabetes Federation. 2013. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения 25.02.2014).

14. Jan Y. K., Lung C. W., Cuaderes E. et al. Effect of viscoelastic properties of plantar soft tissues on plantar pressure at the first metatarsal head in diabetics with peripheral neuropathy // *Physiol. Meas*. 2013. Vol. 34. P. 53–66.

15. Jan Y. K., Shen S., Foreman R., Ennis W. J. Skin blood flow response to locally applied mechanical and thermal stresses in the diabetic foot // *Microvasc. Research*. 2013. Vol. 89. P. 40–46.

16. Johnson J., Kellogg D. L. Local thermal control of the human cutaneous circulation // *Jr. Journal of Applied Physiology*. 2010. Vol. 109. P. 1229–1238.

17. Jude E. B., Eleftheriadou I., Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes // *Diabet Med*. 2010. Vol. 27. P.

4–14.

18. Khan F., Elhadd T. A., Greene S. A. et al. Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. P. 215–220.

19. Kim P. J., Steinberg J. S. Complications of the diabetic foot // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2013. Vol. 42. № 4. P. 833–847.

20. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: Importance of nitric oxide and prostaglandins // *Microvasc. Res*. 2003. Vol. 65. № 3. P. 160–171.

21. Lefrandt J. D., Bosma E., Oomen P. et al. Sympathetic mediated vasomotion and capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy // *Diabetol*. 2003. Vol. 46. P. 40–47.

22. Minson C. T., Berry L. T., Joyner M. J. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating // *J. Appl. Physiol*. 2001. Vol. 91. № 4. P. 1619–1626.

23. Nandi A., Poretsky L. Diabetes and the female reproductive system // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2013. Vol. 42. P. 915–946.

24. Olesen P., Ledet T., Rasmussen L. M. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF alfa // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 561–568.

25. Ozdemir B. A., Brownrigg J. R., Jones K. G. et al. Systematic review of screening investigations for peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus // *Surg. Technol. Int*. 2013. Vol. 23. P. 51–58.

26. Polovina M. M., Potpara T. S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // *Postgrad Med*. 2014. Vol. 126. № 2. P. 38–53.

27. Podtaev S., Morozov M., Frick P. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations // *Cardiovasc. Eng*. 2008. Vol. 8 № 3. P. 185–189.

28. Prompers L., Schaper N., Apelqvist J. et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. EURODALE Study // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 747–755.

29. Ruiter M. S., van Golde J. M., Schaper N. C et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms // *ClinSci*. 2010. Vol. 119. P. 225–238.

30. Santos V. P., Alves C. A., Fidelis C., Araújo Filho J. S. Arteriographic findings in diabetic and non-diabetic with critical limb ischemia // *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2013. Vol. 59 № 6. P. 557–662.

31. Shiogai Y., Stefanovska A., McClintock P. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing // *Phys Rep*. 2010. Vol. 488. P. 51–110.

32. Shusterman V., Anderson K. P., Barnea O. Spontaneous skin temperature oscillations in normal human subjects // *Am. J. Physiol*. 1997. Vol. 273 (3 Pt 2). P. R1173–R1181.

33. Trivedi U., Parameswaran S., Armstrong A. et al. Prevalence of Multiple Antibiotic Resistant Infections in Diabetic versus Nondiabetic Wounds // *J. Pathog*. 2014. doi: 10.1155/2014/173053.

34. Vlassara H., Striker G. E. Advanced glycation and products in diabetes and diabetic complications // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am*. 2013. Vol. 42. P. 697–719.

Detection of skin microvascular vasodilation disorders in patients with diabetic foot syndrome during the local heating test

¹ State Medical University na academician E. A. Vagner

614000, Petropavlovskaya str. 26, Perm, Russia

² Research Center FM Diagnostics, 614000, Lenin str., 10, Perm, Russia

³ Institute of Continuous Media Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

614013, Korolyova str., 1, Perm, Russia

e-mail: nzubareva07@mail.ru

Abstract

Introduction and purpose. The aim of investigation was to evaluate the possibility of using the method of wavelet analysis of skin temperature during the local heating test for the study of the microvascular tone regulation in patients with diabetic foot syndrome (DFS).

Materials and methods. The study was performed in 15 healthy subjects and 10 patients with neuro-ischemic form of DFS complicated by trophic ulcers. The temperature of the plantar surface of the hallux was recorded by "Microtest" (Perm, Russia) with temperature resolution 0,002 °C. Time-frequency analysis of temperature fluctuations was performed using wavelet analysis. For the reconstruction of the oscillations in endothelial (0,02–0,0095 Hz), neurogenic (0,05–0,02 Hz) and myogenic (0,05–0,14 Hz) frequency ranges we used inverse wavelet transform.

Results. In healthy people, indexes of vasodilation (relative changes in the oscillation amplitudes) in the myogenic, neurogenic, and endothelial frequency ranges were 3,04, 4,01 and 2,25 respectively. In patients with DFS the values were significantly lower than in healthy subjects (0,60, 0,67 and 0,51 respectively).

Conclusion. In contrast to healthy subjects, the combination of diabetic polyneuropathy with endothelial dysfunction and macroangiopathy in patients with neuro-ischemic form of DFS leads to the progression of mutually aggravating pathological processes and lower limb ischemia. Further implementation of the local heating test at the early stages of diabetic foot is of interest for the prognosis of the disease, evaluating the effectiveness of conservative treatment and endovascular interventions.

Keywords: diabetic foot syndrome, cutaneous microcirculation, local heating test, wavelet analysis.

References

1. Gerasimchuk P.A., Kisil' P.V., Vlesenko V.G., Pavlyshin A.V. Pokazateli jendotelij'noj disfunkcii u bol'nyh s sindromom diabeticheskoy stopy [Parameters of endothelial dysfunction at patients with diabetic foot] // Vestnik RAMN [Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences]. 2014. N. 5-6. P. 107-110. [In Russian].
2. Ignatovich I.N., Kondratenko G.G., Leonovich S.I. Osobennosti porazheniya arterij u pacientov s kriticheskoj ishemiej na fone sindroma diabeticheskoy stopy [Special features of arteries damage at diabetic patients with critical ischemia of foot] // Angiologija i sosudistaja hirurgija [Angiology and vascular surgery]. 2012. V. 18. N. 2. P. 15-18. [In Russian].
3. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevyh sistem. Kolebanija, informacija, nelinejnost' [Functional diagnostics of microcirculation – tissue systems. Fluctuations, information, nonlinearity] // Rukov dlja vrachej [Manual for physicians]. Moscow: Librokom. 2014. 498 p. [In Russian].
4. Maksimov A.V., Korejba K.A., Nuretdinov R.M. Mul'tidisciplinarnyj podhod k lecheniju bol'nyh s kriticheskoj ishemiej konechnostej [Multidisciplinary approach to treatment of patients with critical ischemia of extremities] // Angiologija i sosudistaja hirurgija. [Angiology and vascular surgery]. 2013. V. 19. N. 4. P. 122-125. [In Russian].
5. Podtaev S.Ju., Popov A.V., Morozov M.K., Frik P.G. Issledovanie mikrocirkuljaczii krovi s pomoshh'ju vejvlet-analiza kolebanij temperatury kozhi [Research of micricirculation by wavelet-analysis of skin temperature fluctuations] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2009. N.3. P.14-20. [In Russian].
6. Sagajdachnyj A.A., Skripal' A.V., Fomin A.V., Usanov D.A. Vosstanovlenie spektra kolebanij krovotoka iz spektra kolebanij temperatury pal'cev ruk, dispersija temperaturnogo signala v biotkani [Restoration of fluctuations range of blood flow from a range of fluctuations of hands' fingers temperature, dispersion of a temperature signal in biotissue] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2013. V.12. N.1 (45). P.76-82. [In Russian].
7. Smirnova E.N., Podtaev S.Ju., Mizeva I.A., Zhukova E.A. Narushenie mehanizmov vazodilaczii u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa pri provedenii kontralateral'noj holodovoj proby [Disorders of vasodilation mechanisms at patients with diabetes types 2 when carrying out test by contralateral cold probe] // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija [Regional hemodynamics and microcirculation]. 2012. N.1. P.30-34. [In Russian].
8. Boodhwani M., Sodha N.R., Mieno S. et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes // Circulation. 2007. Vol. 116. P.131–137.
9. Cahn A., Elishuv O., Olshtain-Pops K. Establishing a multidisciplinary diabetic foot team in a large tertiary hospital: a workshop // Diabetes Metab Res Rev. 2014. V. 30. N. 5. P. 350–353.
10. Collins R., Burch J., Cranny G. et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and

assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. // *BMJ*. 2007. V. 334. P. 1257–1266.

11. Harbi P., Thacher T. Body mapping of human cutaneous microcirculatory perfusion using a real-time laser Doppler imager // *DiabVasc Dis Res*. 2013. V. 10 N.2. P. 187–190.

12. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // *J Appl Physiol*. 2008. V. 105 N.1. P.370–372.

13. International Diabetes Federation. (2013). Available online at: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (accessed February 25, 2014).

14. Jan Y.K., Lung C.W., Cuaderes E. et al. Effect of viscoelastic properties of plantar soft tissues on plantar pressure at the first metatarsal head in diabetics with peripheral neuropathy. // *Physiol. Meas.* 2013. V. 34. P.53–66.

15. Jan Y.K., Shen S., Foreman R., Ennis W.J. Skin blood flow response to locally applied mechanical and thermal stresses in the diabetic foot // *Microvasc Research*. 2013. V. 89. P. 40–46.

16. Johnson J. Kellogg D.L. Local thermal control of the human cutaneous circulation. // *Jr Journal of Applied Physiology* (1985) 2010. Vol. 109. P. 1229–1238.

17. Jude E.B., Eleftheriadou I., Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes // *Diabet Med*. 2010. V. 27. P. 4–14.

18. Khan F., Elhadd T.A., Greene S.A. et al. Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2000. V. 23. P. 215–220.

19. Kim P.J., Steinberg J.S. Complications of the diabetic foot // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013. V. 42. N.4. P. 833–847.

20. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M. et al Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: Importance of nitric oxide and prostaglandins // *Microvasc. Res*. 2003. V. 65. N. 3. P. 160–171.

21. Lefrandt J.D., Bosma E., Oomen P. et al. Sympathetic mediated vasomotion and capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy // *Diabetol*. 2003. V. 46. P. 40–47.

22. Minson C.T., Berry L.T., Joyner M.J. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local

heating // *J Appl Physiol*. (1985) 2001. V. 91. N.4. P. 1619–1626.

23. Nandi A., Poretsky L. Diabetes and the female reproductive system // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013. V. 42. P. 915–946.

24. Olesen P., Ledet T., Rasmussen L.M. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF alfa // *Diabetologia*. 2005. V.48. P. 561–568.

25. Ozdemir B.A., Brownrigg J.R., Jones K.G et al Systematic review of screening investigations for peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus // *Surg Technol Int*. 2013. V. 23. P. 51–58.

26. Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // *Postgrad Med*. 2014. V. 126. N. 2. P. 38–53.

27. Podtaev S., Morozov M., Frick P. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations // *Cardiovasc. Eng*. 2008. V. 8. N. 3. P. 185–189.

28. Prompers L., Schaper N., Apelqvist J. et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. EURODIALE Study // *Diabetologia*. 2008. V. 51. P. 747–755.

29. Ruiter M.S., van Golde J.M., Schaper N.C. et al. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms // *ClinSci*. 2010. V. 119. P. 225–238.

30. Santos V.P., Alves C.A., Fidelis C., Araújo Filho J.S. Arteriographic findings in diabetic and non-diabetic with critical limb ischemia // *Rev Assoc Med Bras*. 2013. V. 59. N. 6. P. 557–662.

31. Shiogai Y., Stefanovska A., McClintock P. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing // *Phys Rep*. 2010. V. 488. P. 51–110.

32. Shusterman V., Anderson K.P., Barnea O. Spontaneous skin temperature oscillations in normal human subjects // *Am J Physiol*. 1997. V. 273 (3 Pt 2). R1173–1181.

33. Trivedi U., Parameswaran S., Armstrong A et al. Prevalence of Multiple Antibiotic Resistant Infections in Diabetic versus Nondiabetic Wounds // *J Pathog*. 2014. : 173053. doi: 10.1155/2014/173053.

34. Vlassara H., Striker G.E. Advanced glycation and products in diabetes and diabetic complications // *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2013. V. 42. P. 697–719.