

ВАСИЛЬЕВ П. В., ШИШКИН А. Н.,
ЕРОФЕЕВ Н. П., БУБНОВА Н. А.,
ПЧЕЛИН И. Ю.

Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2-го типа

*Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., 8А
e-mail: petvasil@mail.ru*

Реферат

Целью работы была неинвазивная оценка особенностей микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у пациентов, страдающих синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы исследования. Основную группу составили 16 пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) на фоне сахарного диабета 2-го типа. В контрольную группу вошли 19 пациентов с исключенным сахарным диабетом. ЛДФ-исследование выполнялось с использованием системы Вioras LDF 100С. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определялась по формуле СКД-EPI.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным ЛДФ, у пациентов с СДС отмечалась тяжелая форма недостаточности микроциркуляции, с резким ухудшением венозного дренажа, вызванным поражением венозного звена при диабетической микроангиопатии. Маркерными ЛДФ-феноменами при этом являются снижение индекса флаксмоций, вклада медленноволновых и пульсовых флаксмоций, а также увеличение вклада дыхательных флаксмоций. По мере снижения рСКФ в основной группе одновременно отмечается снижение вклада медленных флаксмоций, индекса флаксмоций, нарастание вклада дыхательных флаксмоций и внутрисосудистого сопротивления, что указывает на развитие статической формы расстройств микроциркуляции. Обнаруженные корреляции показателей ЛДФ с величиной рСКФ могут свидетельствовать о том, что ЛДФ обладает возможностями для диагностики и оценки прогрессирования микроангиопатических изменений.

Выводы. При сахарном диабете 2-го типа развивается прогрессирующая недостаточность микроциркуляции. По мере утяжеления микроангиопатии негативное воздействие венозного стаза начинает преобладать над явлениями ишемии. Развитие хронической болезни почек является независимым фактором риска отягощения микроангиопатических осложнений сахарного диабета. Доклиническая диагностика поражения почек при сахарном диабете 2-го типа важна для своевременного начала протективной терапии тяжелых микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, неинвазивная диагностика, микроциркуляция, сахарный диабет 2-го типа, синдром диабетической стопы, хроническая болезнь почек.

Введение

Исследования клинико-патогенетических аспектов сахарного диабета 2-го типа актуальны по многим причинам. В 2014 году, по данным Международной федерации диабета, в мире насчитывалось 386,67 млн больных сахарным диабетом в возрасте 20–79 лет ($1/_{12}$ населения Земли), а к 2035 году прогнозируемый прирост заболеваемости составит 205 млн [9]. В России с 1994 по 2010 год число пациентов, страдающих сахарным диабетом, увеличилось почти вдвое (с 8 до 13 млн человек). Большинство случаев заболевания приходится на сахарный диабет 2-го типа [3].

В настоящее время прогноз для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа определяется, в первую очередь, развитием и прогрессированием поздних (хронических) сосудистых осложнений этого заболевания, таких как диабетическая микро- и макроангиопатия [1, 8, 10, 11]. Диагностика, профилактика и лечение данных осложнений затруднены из-за длительного бессимптомного течения заболевания.

Наиболее универсальным процессом, специфичным для сахарного диабета, вызывающим поражение различных органов-мишеней, является диабетическая микроангиопатия. Дисфункция микроциркуляции неизбежно приводит к возникновению недостаточности трофики органов и тканей, снижению адаптационных резервов и общей органной дисфункции. В связи с этим важным мероприятием вторичной профилактики является своевременная диагностика и лечение микроциркуляторных расстройств, а актуальной становится разработка методов прижизненной оценки структурно-функциональных изменений в системе микроциркуляции. В этом отношении представляет интерес изучить возможности такого метода, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). В настоящий момент в большинстве работ [2, 7] акцент делается на использовании прямых показателей исходного сигнала (показатель микроциркуляции, среднее квадратичное отклонение флакса).

Данные же по использованию спектральных показателей ограничены и подчас противоречивы.

Для определения диагностических критериев ЛДФ необходимо оценить особенности микроциркуляции у пациентов с выраженными нарушениями микроциркуляции. Перспективным в данном случае является выбор пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС). Поскольку данное осложнение чаще встречается у лиц старшего возраста, обычно имеющих сердечно-сосудистые коморбидности, в качестве контрольной группы обоснован выбор пациентов сходного возраста с достоверно исключенным сахарным диабетом. Параллельно представляет интерес оценить способность ЛДФ к оценке прогрессирования микроциркуляторных нарушений. В связи с невозможностью одновременной оценки кожных биоптатов и недостаточной чувствительностью клинических проявлений маркером прогрессирования микроангиопатии может быть выбран показатель расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), поскольку известно, что патология почек потенцирует прогрессирование поражения микроциркуляции [6, 7].

Цель исследования — неинвазивная оценка особенностей микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у лиц, страдающих синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы исследования

Основную группу обследуемых составили 16 пациентов (9 мужчин и 7 женщин) 2-го хирургического отделения с синдромом диабетической стопы (СДС) на фоне сахарного диабета 2-го типа. Продолжительность заболевания сахарным диабетом 2-го типа составляла в среднем $13,9 \pm 8,8$ лет (3–31 год). У 3 из 13 пациентов была диагностирована нейропатическая форма СДС, у 13 — нейроишемическая. Протеинурия отмечалась у 6 из 16 пациентов, заместительную почечную терапию получали 3 пациента.

В контрольную группу вошли 19 пациентов (9 мужчин и 10 женщин) 1-го кардиологического отделения с достоверно исключенным сахарным диабетом, средний возраст — $69,6 \pm 12,6$ года (49–84 года). У всех пациентов анализировались данные медицинских карт, после чего выполнялось ЛДФ-исследование с использованием системы Biopac LDF 100C (Biopac instruments, США) (рис. 1).

Накожный датчик TSD 140 8×17 мм располагался в области 1-го межплюсневового промежутка на тыле стопы, причем в основной группе — на неповрежденной нижней конечности. Продолжительность исследования составляла 5 минут.

В дальнейшем проводился спектральный анализ ЛДФ-грамм по модифицированной авторами методике. Рассчитывались следующие показатели:

- 1) вклад медленных флуксуций (vLF) (0,05–0,2 Гц);
- 2) вклад быстрых (дыхательных) флуксуций (vHF) (0,2–0,4 Гц);
- 3) вклад пульсовых флуксуций (vCF) (0,8–1,6 Гц); Вклад соответствующего частотного диапазо-

на (v: vLF, vHF, vCF) определялся как процентное отношение квадрата средней амплитуды данного диапазона (А) к общей мощности спектра (М), представляющей собой сумму квадратов средних амплитуд по 3 диапазонам:

$$M = A^2LF + A^2HF + A^2CF;$$

$$v = A^2/M \times 100 \%;$$

4) индекс флуксуций (ИФМ, FMI), который является показателем соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока и определяется по соотношению средних амплитуд флуксуций:

$$\text{ИФМ} = \text{ALF}/(\text{AHF} + \text{ACF}).$$

Данный показатель характеризует общую эффективность регуляции микроциркуляции.

5) внутрисосудистое сопротивление (R). Для расчета величины внутрисосудистого сопротивления используется величина флукса (σ) — среднее квадратичное отклонение величины показателя перфузии в исходном ЛДФ-сигнале. Внутрисосудистое сопротивление рассчитывается как соотношение суммы средних амплитуд быстрых и пульсовых флуксуций и средней величины флукса:

$$R = (\text{AHF} + \text{ACF}) / \sigma.$$

Расчетная скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле СКД-EPI. Значения показателей представлены в формате $M \pm SD$. Графические данные представлены в виде диаграмм типа «ящик с усами», соответствующих медиане, 25, 75, 1 и 99 перцентилям. Для сравнения показателей в разных группах использовался критерий Манна–Уитни. Для корреляционного анализа рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. Соответствие распределений нормальному проверялось при помощи критерия Д'Агостино–Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Несмотря на несомненные свидетельства более значимой вазо- и нейротрофической недостаточности у лиц с синдромом диабетической стопы, при



Рис. 1. Лазерный доплеровский флоуметр Biopac LDF 100C

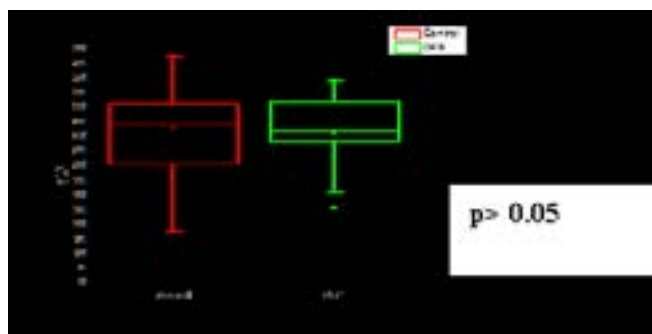


Рис. 2. Сравнительные величины вклада медленных флаксмоций

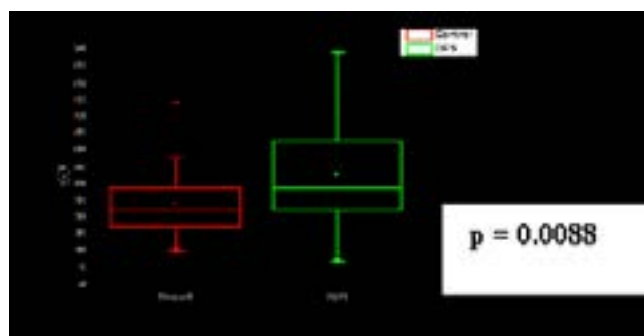


Рис. 3. Сравнительные величины вклада быстрых (дыхательных) флаксмоций

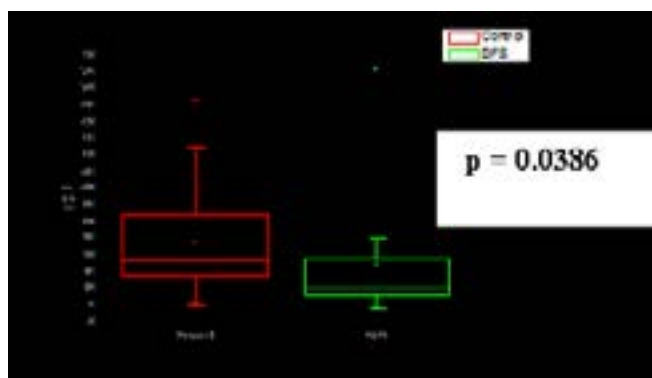


Рис. 4. Сравнительные величины вклада пульсовых флаксмоций

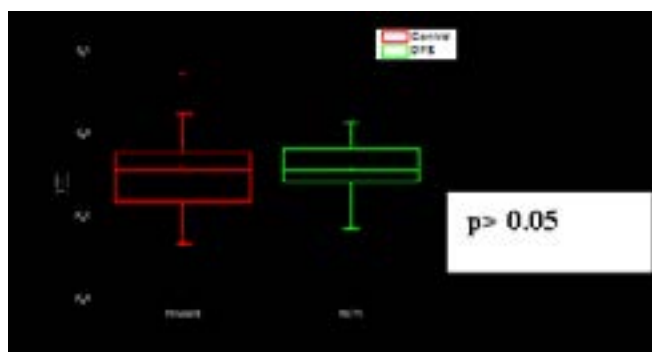


Рис. 5. Сравнительные величины индекса флаксмоций

сравнении величины вклада медленноволновых флаксмоций статистически значимых различий между контрольной (красный цвет на диаграммах) и основной (зеленый цвет) группами выявлено не было ($p < 0,05$) (рис. 2)

В то же время у лиц с синдромом диабетической стопы наблюдалось значимое повышение вклада быстрых (дыхательных) флаксмоций в общую мощность амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала ($p = 0,0088$) (рис. 3).

Одновременно с этим величина вклада пульсовых флаксмоций у пациентов основной группы была значимо ниже ($p = 0,0386$) по сравнению с основной (рис. 4):

Значения индекса флаксмоций в обеих группах также значимо не различались ($p > 0,05$) (рис. 5)

При оценке корреляций спектральных показателей ЛДФ и функции почек была получена достоверная ($p = 0,0190$) положительная корреляция между величиной рСКФ и вкладом медленных флаксмоций в общую мощность амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала. Значения коэффициента корреляции и его достоверность приведены на графике (рис. 6):

Также была обнаружена отрицательная корреляция между расчетной СКФ и величиной вклада быстрых (дыхательных) флаксмоций (vHF) СКФ ($p = 0,0113$) (рис. 7)

Статистически значимая положительная корреляция была выявлена при сопоставлении рСКФ и значений индекса флаксмоций (ИФМ) ($p = 0,0388$) (рис. 8).

Помимо этого, была выявлена отрицательная корреляция между расчетной СКФ и величиной внутрисосудистого сопротивления (R) ($p = 0,0475$) (рис. 9).

Обсуждение результатов

Отсутствие значимых различий между показателями вклада медленноволновых флаксмоций в контрольной и основной группах указывает на то, что в обеих группах имеет место снижение функции местных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока (миогенного, нейрогенного и эндотелиального). Соответственно, баланс регуляции смещается в сторону системных механизмов — пропульсивного действия левого желудочка и присасывающего действия грудной клетки, адаптивные способности и регуляторная чувствительность которых существенно ниже.

Дисбаланс регуляции микроциркуляции подтверждается наблюдаемым в обеих группах снижением индекса флаксмоций (в контрольной группе — $0,8 \pm 0,25$; на фоне синдрома диабетической стопы — $0,79 \pm 0,18$), значения которого указывают на выраженные структурные и гемодинамические расстройства, соответствующие, по классификации В. И. Козлова, III (тяжелой) степени недостаточности микроциркуляции, декомпенсированным нарушениям с дефицитом тканевого кровотока 25–40 %.

Характер дисбаланса регуляторных механизмов в контрольной и основной группах различается. У пациентов с синдромом диабетической стопы резко увеличен вклад быстрых (дыхательных) флаксмоций,

в то время как в контрольной группе — пульсовых флаксмоций. Увеличение вклада дыхательных флаксмоций в основной группе объясняется вовлечением в патологический процесс венозного звена. Подобные изменения описаны при различных патологиях вен, в частности, у пациентов с хронической венозной недостаточностью [4], и указывают на ухудшение венозного дренажа, что укладывается в существующие представления о диабетической микроангиопатии [8, 10].

В свою очередь, в контрольной группе повреждения сосудов (на уровне артерий среднего и мелкого калибра) обусловлены в основном артериальной гипертензией. Поражения венозного звена при артериальной гипертензии не характерны, в связи с чем вклад дыхательных флаксмоций в данной группе не увеличивается. Увеличение вклада пульсовых флаксмоций обусловлено изменением морфомеханических свойств стенки артерий, прежде всего артериол, из-за их ремоделинга по типу склерозирования. В результате изменяются упруго-эластические свойства стенки артериол, что создает условия для усиления трансляции пульсовой волны на периферию.

Однако вышеозначенные патологические механизмы имеют место и в основной группе, поскольку у всех пациентов данной группы отмечалась артериальная гипертензия. Более того, по имеющимся данным [5], изменения артериол, вызванные диабетической микроангиопатией, имеют сильное морфомеханическое сходство с гипертоническим артериолосклерозом. Сахарный диабет сам по себе является фактором риска артериальной гипертензии, в связи с чем у пациентов с синдромом диабетической стопы с высокой долей вероятности имеется ремоделирование стенок артериол по типу склерозирования двоякого генеза (диабетическая микроангиопатия и артериальная гипертензия). В результате этого условия для усиления трансляции пульсовой волны на периферию у данных лиц могут быть выражены даже сильнее, чем в контрольной группе. Мы полагаем, что более низкие значения вклада пульсовых флаксмоций в группе пациентов с синдромом диабетической стопы объясняются тем, что данный вид поражения сосудов отходит как бы на второй план под влиянием поражения венозного звена, а также облитерирующим поражением крупных артериальных стволов, которое затрудняет трансляцию пульсовой волны на периферию. Иными словами, пульсовая волна просто «не доходит» или доходит в ослабленном виде до патологически измененных артериол. Наблюдавшийся у ряда пациентов с полной окклюзией артерий остаточный вклад пульсовых флаксмоций, по нашему мнению, может быть объяснен возможностью трансляции пульсовой волны по стенкам сосудов, осуществляющих коллатеральное кровообращение, однако его величина всегда будет ниже исходного из-за интерференции и взаимного гашения таких пульсовых волн, вследствие их различных пространственно-временных характеристик.

Одновременное снижение вклада медленных флаксмоций, индекса флаксмоций, нарастание вклада дыхательных флаксмоций и внутрисосуди-

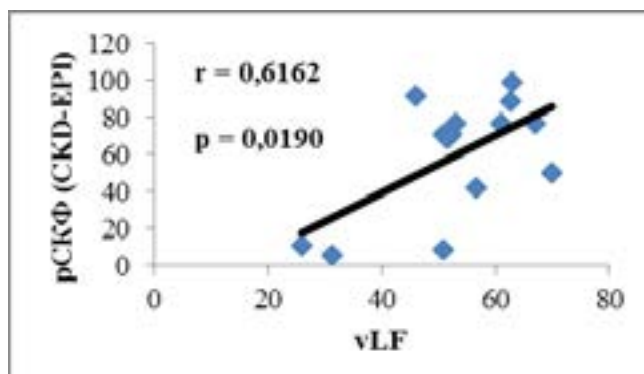


Рис. 6. Положительная корреляция вклада медленных флаксмоций с рСКФ

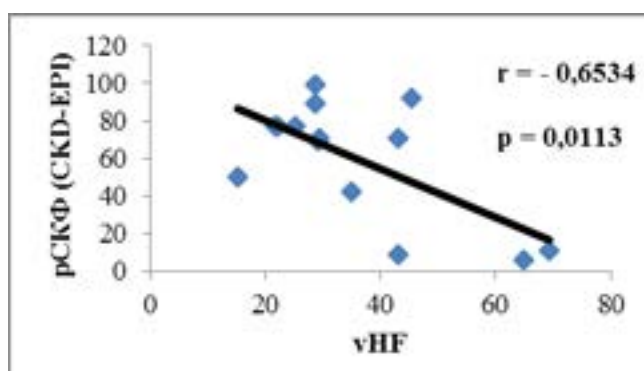


Рис. 7. Отрицательная корреляция вклада дыхательных флаксмоций с рСКФ

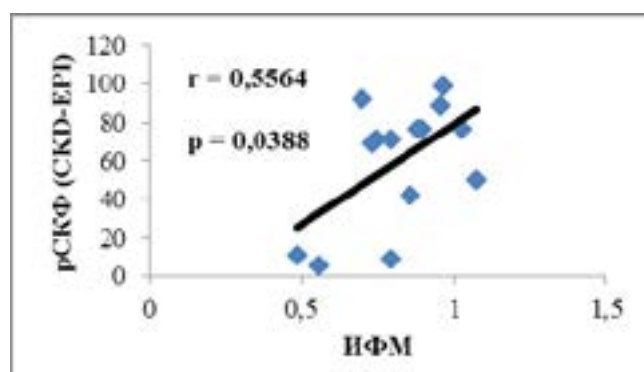


Рис. 8. Положительная корреляция индекса флаксмоций с рСКФ

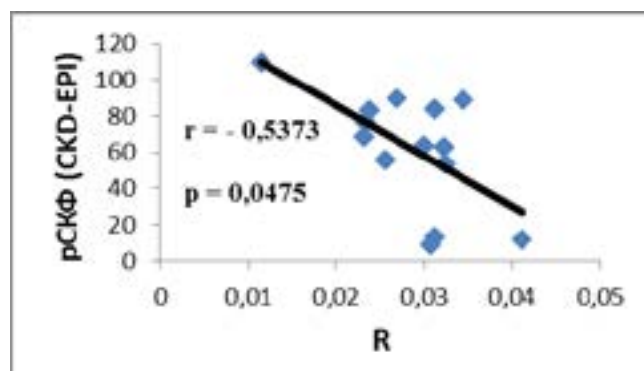


Рис. 9. Отрицательная корреляция внутрисосудистого сопротивления с рСКФ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

стого сопротивления в основной группе по мере снижения рСКФ свидетельствуют о том, что у пациентов, страдающих синдромом диабетической стопы, вызванным сахарным диабетом 2-го типа, по мере прогрессирования хронической болезни почек развивается стазическая форма расстройств микроциркуляции с резким нарушением проницаемости стенки микрососудов.

Обнаруженные в ходе исследования корреляции динамики показателей ЛДФс величиной рСКФ, указывающие на ухудшение микроциркуляции, могут свидетельствовать о том, что лазерная доплеровская флоуметрия обладает потенциальными возможностями для диагностики и оценки прогрессирования микроангиопатических изменений, закономерно наступающих под влиянием поражения почек.

Выводы

1. Изменение гемодинамики в микроциркуляторном ложе при сахарном диабете носит характер

прогрессирующей недостаточности микроциркуляции с явлениями венозного стаза.

2. По мере утяжеления микроангиопатии негативное воздействие венозного стаза начинает обладать над явлениями ишемии.

3. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с увеличением внутрисосудистого сопротивления.

4. Развитие хронической болезни почек является независимым фактором риска отягощения микроангиопатических осложнений сахарного диабета.

5. Доклиническая диагностика поражения почек при сахарном диабете 2-го типа важна для своевременного начала протективной терапии тяжелых микрососудистых осложнений.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7.

Литература

1. Божанская В. В., Старикова Л. Г. Осложнения при инсулиннезависимом сахарном диабете. Современные представления // Вестник новых мед. технол. 1999. № 2. С. 68–71.
2. Герасимчук П. А., Кисиль П. В., Власенко В. Г., Павлышин А. В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // Вестник РАМН. 2014. № 5–6. С. 107–110.
3. Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И. Макрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007. № 3. С. 15.
4. Петров С. В., Козлов В. И., Азизов Г. А. Лазерная доплеровская флоуметрия в комплексном обследовании больных хронической венозной недостаточностью // Лазерная мед. 2008. Т. 12. № 2. С. 36–41.
5. Салтыков Б. Б., Пауков В. С. Диабетическая микроангиопатия. М.: Медицина, 2002. 240 с.
6. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: Мед. информ. аг-во, 2011. 480 с.
7. Fredriksson I., Larsson M., Nyström F. H. et al.

Reduced arteriovenous shunting capacity after local heating and redistribution of baseline skin blood flow in type 2 diabetes assessed with velocity-resolved quantitative laser Doppler flowmetry// Diabetes. 2010. Vol. 59. P. 1578–1584. doi: 10.2337/db10-0080.

8. Garg J. P., Bakris G. L. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease // Vasc. Med. 2002. № 7 (1). P. 35–43. doi: 10.1191/1358863x02vm412ra

9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes: Atlas update poster. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.

10. Klausen K. P., Parving H. H., Scharling H., Jensen J. S. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality // J. Intern. Med. 2007. № 262 (4). P. 470–478. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01839.x.

11. Standl E., Balletshofer B., Dahl B. et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich general practitioner project // Ibid. 1996. Vol. 39. № 12. P. 1540–1545.

UDK [612.13, 612.15, 612.16, 616-005.3, 616-06, 616.43]

**Vasilev P. V., Shishkin A. N., Erofeev N. P.,
Bubnova N. A., Pchelin I. Y.**

Non-invasive assessment of microcirculation in patients with late-stage complications of diabetes mellitus type 2

*Saint-Petersburg State University, the Faculty of Medicine
199106, 21 linija V.O., 8A, Saint-Petersburg, Russia
e-mail: petvasil@mail.ru*

Abstract

The aim of our study was to assess of microcirculation using laser Doppler flowmetry (LDF) in patients with diabetic foot syndrome (DFS) caused by diabetes mellitus type 2.

Materials and methods. The main group consisted of 16 patients with DFS. In the control group, 19 patients without diabetes mellitus were included. An LDF investigation was performed using Biopac LDF 100C system. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using CKD-EPI formula.

Results and discussion. According to LDF, patients with DFS had the severe form of microcirculatory failure, with abrupt worsening of venous drainage, caused by venous lesion during the diabetic microangiopathy. The marker LDF phenomena were decreasing of flaxmotion index, low- and high-frequency flaxmotions contribution and increasing of high-frequency flaxmotion contribution. During the eGFR decreasing in the main group a simultaneous decreasing of low-frequency flaxmotion contribution and flaxmotion index, also with increasing of high-frequency flaxmotions contribution and intravascular resistance shows to stazic form of microcirculatory disorder. Exposed correlations of LDF-indexes with eGFR can show that LDF has potential possibilities for diagnostics and progression assessment of microangiopathic changes.

Summary. In patients with diabetes mellitus type 2, a progressive microcirculation failure takes place. With the development of the microangiopathy, a negative influence of venous stasis prevails over the ischemic events. The development of chronic kidney disease is an independent risk-factor of microangiopathic complications of diabetes mellitus type 2. Preclinical diagnostics of renal lesion is important for timely beginning of the protective therapy of severe microvascular complications.

Keywords: laser Doppler flowmetry, non-invasive diagnostics, microcirculation, diabetes mellitus type 2, diabetic foot syndrome, chronic kidney disease.

References

1. Bozhanskaja V.V., Starikova L.G. Oslozhnenija pri insulinnezavisimom saharnom diabete. Sovremennye predstavlenija [Complications at diabetes type II. Modern representations] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij [Bulletin of new medical technologies]. 1999. N2. P.68–71. [In Russian].
2. Gerasimchuk P.A., Kisil' P.V., Vlasenko V.G., Pavlyshin A.V. Pokazateli jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh s sindromom diabeticheskoy stopy [Indicators of endothelial dysfunction at patients with diabetic foot syndrome] // Vestnik RAMN [Vestnik of Russian Academy of Medical Science]. 2014. N5-6. P. 107–110. [In Russian].
3. Kudrjakova S.V., Suncov Ju.I. Makrososudistye oslozhnenija pri saharnom diabete 2 tipa [Macrovascular complications at diabetes type two] // Saharnyj diabet. [Diabetes mellitus]. 2007. N3. P.15. [In Russian].
4. Petrov S.V., Kozlov V.I., Azizov G.A. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija v kompleksnom obsledovanii bol'nyh hronicheskoy venoznoj nedostatochnost'ju [A laser Doppler floumetrija in complex inspection of patients with chronic venous insufficiency] // Lazernaja medicina [Laser medicine]. 2008. V.12. N2. P. 36–41. [In Russian].
5. Saltykov B.B., Paukov V.S. Diabeticheskaja mikroangiopatija. [Diabetic microangiopathy] Moscow: Medicine. 2002. 240 p. [In Russian].
6. Dedov I.I., Shestakova M.V. Saharnyj diabet: ostrye i hronicheskie oslozhnenija [Diabetes mellitus: acute and chronic complications] // Moscow: Medical information agency. 2011. 480 p. [In Russian].
7. Fredriksson I., Larsson M., Nyström F.H. et al. Reduced arteriovenous shunting capacity after local heating and redistribution of baseline skin blood flow in type 2 diabetes assessed with velocity-resolved quantitative laser Doppler flowmetry // Diabetes. 2010. V. 59. P. 1578–1584. doi: 10.2337/db10-0080
8. Garg J.P., Bakris G.L. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease // Vasc Med. 2002. P. 35–43. doi: 10.1191/1358863x02vm412ra
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
10. Klausen K.P., Parving H.H., Scharling H., Jensen J.S. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality // J Intern Med. 2007. V.262(4). P.470–478. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01839.x
11. Standl E., Balletshofer B., Dahl B. et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich general practitioner project // Ibid. 1996. V. 39. N 12. P. 1540–1545.