

КОЦЛОВА А. А.^{1,2}, ВОЛКОВ В. А.²,
ЗИНЧЕНКО А. В.², МИТРЕЙКИН В. Ф.¹,
ДАВЫДЕНКО В. В.¹, ВЛАСОВ Т. Д.¹

Дистантные изменения в оценке состояния микроциркуляции при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы

¹ *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова*

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² *Городская больница № 14*

198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9

e-mail: paulownia@gmail.com

Реферат

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) при синдроме диабетической стопы (СДС) проявляется в дисбалансе между образованием вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ, не только в зоне повреждения (нижняя конечность), но и в других областях периферического кровообращения (тыльная поверхность кисти).

Оценку функционального состояния эндотелия у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС проводили функциональными пробами (холодовой и фармакологической) для определения эндотелийзависимой и эндотелий-независимой вазодилатации. Для определения перфузии в микроциркуляторно-тканевых системах применяли метод лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ). Исследование проводилось у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС, находящихся на стандартном стационарном лечении в хирургическом отделении осложненных форм синдрома диабетической стопы в Городской больнице № 14 Санкт-Петербурга. Контрольной группой выступали пациенты с доказанным отсутствием проявлений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС наблюдается достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение показателей микрокровотока, дистантно по отношению к очагу поражения.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, лазерная доплеровская флуометрия, дисфункция эндотелия, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелий-независимая вазодилатация, холодовая проба, фармакологическая проба, ацетилхолин, нитроглицерин, оксид азота.

Введение

В мире в 2014 г. уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) составил 9 % среди взрослого населения (от 18 лет и старше), что позволило рассматривать эту патологию как неинфекционную пандемию XXI в. [18]. СД нарушает углеводный, жировой и белковый обмен и, тем самым, запускает метаболические, сосудистые, нейропатические и другие нарушения, которые приводят к развитию целого ряда серьезных осложнений, одно из которых — синдром диабетической стопы (СДС). Примерно 20 % всех больных с недостаточностью кровообращения — это больные СД [7]. Диабетическая стопа как самостоятельная нозологическая единица не определена в МКБ 10, которая используется в настоящее время. Но еще в 1987 г. на Женевской международной конференции по сахарному диабету она была выделена как самостоятельное осложнение наряду с диабетической нефро-, офтальмо-, нейро-, и ангиопатией [17].

Поражение кровеносных сосудов при СД, ведущее к нарушению их проходимости, названо ангиопатией. При этом, как правило, имеет место микроангиопатия, когда повреждается система микроциркуляторного русла различных органов и тканей — почек, сетчатки, нервной ткани, нижних конечностей, что впервые описал М. Burger в 1954 г. и предложил термин «диабетическая ангиопатия» [1], у части больных также отмечается макроангиопатия — преимущественное поражение артерий голени и стопы с постепенным диффузным развитием окклюзии их просвета за счет медиакальциноза, впервые описанного Йоганном Менкебергом в 1903 г. [1]. В клинической практике обычно различают нейропатическую и нейроишемическую формы СДС. Нейроишемическая форма СДС подразумевает наличие у больного не только микроангиопатии, но и макроангиопатии, подтвержденной ультразвуковым исследованием или ангиографией.

Характеристика пациентов
в подгруппах основной группы

Таблица 1

Показатель	Подгруппа А (НИ) (число пациентов/%) (% считается в подгруппе)	Подгруппа В (НП) (число пациентов/%) (% считается в подгруппе)
Мужчины	8/15	12/35
Женщины	12/35	8/15
Средний возраст, лет	65±7	58,5±7,2
Длительность течения СД:		
до 1 года	4/12	3/8
1–5 лет	4/12	4/12
5–10 лет	7/15	7/15
более 10 лет	4/12	4/12
Гипертоническая болезнь	10/38	9/35
ОНМК в анамнезе	5/19	2/8
Ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный ОИМ	11/42 7/27	10/38 7/27
Хроническая сердечная недостаточность	3/12	5/19

Примечание: НИ — нейроишемическая форма СДС; НП — нейропатическая форма СДС; СД — сахарный диабет тип 2; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

При нейропатической форме СДС макроангиопатия не выявляется, а нейропатия приводит к паралическому расширению мелких артериоловеноулярных шунтов, таким образом, кровоток минует капиллярную сеть, вследствие чего развивается дефицит тканевой перфузии [21]. Также при сахарном диабете происходит поражение *vasa vasorum* (плазматическое пропитывание, пролиферация эндотелиоцитов, утолщение базальных мембран, гиалиноз). Микроангиопатия сосудов, в том числе *vasa nervorum*, является важной причиной невропатии у пациентов с СД — отмечается характерное утолщение эндотелия эндоневральных сосудов, более выраженное, чем в капиллярах кожи, мышц, в эпи- и периневральных сосудах [15].

Для исследования и объективной количественной оценки состояния микроциркуляции в клинической практике наиболее часто используют метод лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ).

ЛДФ основывается на оптическом неинвазивном зондировании ткани монохроматическим сигналом, отраженным от движущихся в тканях эритроцитов, и его анализе.

В научной литературе имеются противоречивые данные о сравнительном состоянии микроциркуляции при этих двух формах СДС и практически отсутствуют сведения о функциональном состоянии эндотелия, что и обусловило выполнение данного исследования [11, 16].

Цель исследования — дать сравнительную оценку функционального состояния эндотелия у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС дистантно в области тыльной поверхности кисти.

Материал и методы исследования

Основную группу составили 40 пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), с тяжестью поражений по Wagner 3–5, которые, по общепринятым критериям [17], на основании данных клинической картины, ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей и ангиографии были разделены на две подгруппы: подгруппа А с нейроишемической формой (НИ) (20 пациентов) и подгруппа В — с нейропатической формой (НП) (20 пациентов) СДС. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении лечения хирургических осложнений СД Городской больницы № 14 Санкт-Петербурга.

Как видно из данных табл. 1, половой состав, средний возраст больных, длительность заболевания СД, наличие и характер сердечно-сосудистой патологии были сопоставимы в подгруппах А и В. У пациентов с НИ СДС средний возраст составил 65±7 лет, а у пациентов с НП — 58,5±7,2 года. В подгруппе А обследованы 8 мужчин и 12 женщин, а в подгруппе В — 12 мужчин и 8 женщин (табл. 1).

Контрольную группу составили здоровые лица (20 человек — 9 мужчин, 11 женщин) (средний возраст — 55±12 лет), которые не имели сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Всеми пациентами были подписаны информированные согласия при поступлении в стационар.

Для оценки микроциркуляции у всех пациентов изучался кровоток методом ЛДФ при помощи прибора ЛАКК-М (исполнение-2) (ООО НПП «Лазма», Москва, РФ). Оценка кровотока проводилась в коже тыльной поверхности кисти в области 1-го межкостного промежутка.

Для максимального устранения вариабельности

ЛДФ-сигнала исследование всем пациентам проводилось в утренние часы с 9 до 11 утра, при комнатной температуре 22–24 °С.

Оптико-волоконный зонд к телу фиксировался с помощью медицинского цинкооксидного лейкопластыря на тканевой основе, длиной 3–4 см и шириной 2 см. В середине отрезанной полоски делался небольшой разрез, в который вставляли съёмную металлическую насадку для фиксации на поверхности тела. Оптико-волоконный зонд пропусклся через отверстие в горизонтальном плече штатива. Металлический конец зонда до упора вставлялся в металлическую насадку, зафиксированную пластырем на поверхности тела. С помощью регулировочных элементов штатива обеспечивалась ориентация зонда перпендикулярно поверхности тела. Исследуемая часть тела была неподвижной, располагалась на ровной сухой поверхности.

Определялись средние значения перфузии ткани в единицу времени в исследуемом объеме, около 1 мм³, в относительных перфузионных единицах (пф. ед.). Со времени проведения проб в коже начиналась запись параметров перфузии в специализированной программе LDF 3.0.2.376 (ООО НПП «Лазма», Москва, РФ) для последующей обработки и продолжалась до восстановления параметров микроциркуляторного кровотока [2].

Исходный (базальный) уровень кровотока определялся без функциональных воздействий (общее время записи — 7 мин).

Оценка функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла осуществлялась с использованием функциональных проб: холодовой и фармакологических с 0,3 %-м раствором ацетилхолина хлорида и 0,1 %-м раствором нитроглицерина. Реактивность микрососудов оценивалась по степени изменения параметров микроциркуляции от исходного уровня в процентах [15].

Холодовая проба. Это один из распространенных тестов, используемых для функциональной оценки микрососудистого русла. По данным Lafleche et al. (1998) и Weise et al. (1993), охлаждение и массивное раздражение терморепцепторов в процессе выполнения холодовой прессорного теста (в англоязычной литературе — cold pressor test) вызывает мощную симпатическую активацию, что приводит к констрикции мышечно-содержащих сосудов (артерий, артериол, артериоловеноулярных анастомозов — АВА), к сопутствующему повышению артериального давления, умеренному увеличению содержания катехоламинов плазмы крови, но без изменения частоты сердечных сокращений. Кисть правой руки погружалась на одну минуту в холодную воду с температурой 2–4 °С (плавающий лёд) и регистрировался кровоток в коже тыльной стороны кисти левой (контралатеральной) руки [8]. Кровоток регистрировался до погружения кисти (1 мин), во время проведения холодовой пробы и затем до восстановления исходного уровня кровотока (общее время исследования — 7–10 мин). Оценивались следующие показатели: время начала сосудистой реакции (t1, мин); значение перфузии во время начала реакции (Pt1, %); время минимального

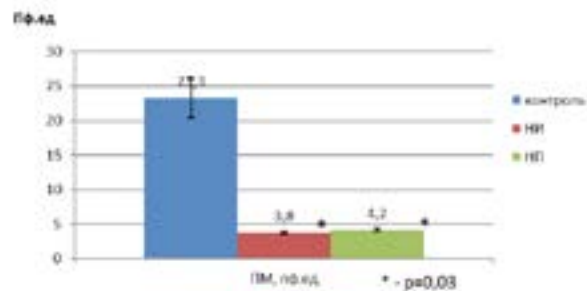


Рис. 1. Базальный уровень микрокровотока в коже тыльной поверхности кисти. Обозначения: К — контрольная группа, НИ — нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП — нейропатическая форма СДС (подгруппа В); * — достоверные различия ($p < 0,05$) различия между исследуемыми группами и К

снижения микрокровотока (tmin, мин); значение перфузии во время минимальной реакции (Ptmin, %) в коже тыльной поверхности кисти контралатеральной верхней конечности.

Также методом трапеций определялась площадь над кривой графика холодовой пробы, за все время исследования (AUC (area under curve) которую выражали в % мин), в интервалы 1–3-й мин исследования (AUC 1–3, % мин), 3–5-й мин (AUC 3–5, % мин), с 5-й мин до окончания исследования (AUC 5–∞, % мин).

Фармакологические пробы с раствором ацетилхолина хлорида (АХ) и нитроглицерина (НГ). Фармакологическая проба с раствором АХ является одним из методов оценки функции эндотелия. Для определения эндотелийзависимой вазодилатации использовали ионофорез с 1 мл 0,3 %-го раствора ацетилхолина хлорида по методике, описанной ранее (Е. Ю. Васина, М. А. Меншутина, Т. Д. Власов, 2006) [4]. Фармакологическая проба с раствором НГ является одним из методов оценки эндотелий-независимой вазодилатации. Нитроглицериновую пробу проводили с 0,1 %-м ампулированным водным раствором нитроглицерина (объем — 1 мл). Ионофорез проводился в течение 1 мин. Для приготовления растворов использовалась деионизированная дистиллированная вода с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагался там же, где был установлен оптико-волоконный зонд, катод — на противоположной стороне. Сила тока колебалась в пределах 0,5–0,8 мА. Для пробы с НГ анод располагался на ладонной поверхности кисти, катод — на тыльной [4].

Оценивались следующие показатели: время начала сосудистой реакции (t1, мин); значение перфузии во время начала реакции (Pt1, %); Время максимальной реакции (tmax, мин); значение перфузии во время максимальной реакции (Ptmax, %).

Методом трапеций определялась площадь под кривой графика фармакологической пробы, за все время исследования (AUCобщ, % мин), в интервалы 1–3-й мин исследования (AUC 1–3, % мин), 3–5-й мин (AUC 3–5, % мин), с 5-й мин до окончания исследования (AUC 5–∞, % мин).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием оценки распределения на «нормаль-

Таблица 2

Параметр	Контроль	Нейро-ишемическая форма СДС	Нейро-патическая форма СДС	p(К–НИ)	p(К–НП)	p(НИ–НП)
1м0с, %	–17,9±6,2	–15,9±7,7	–19,4±11,4	0,256	0,535	0,441
2м0с, %	–29,6±8,8	–32,9±13,1	–37,7±17,3	0,797	0,315	0,304
3м0с, %	–24,2±8,8	–46,5±12,2*	–44,8±13,3*	0,0001	0,0001	0,935
4м0с, %	–17,5±7,5	–38,6±14,6*	–35,7±17,1*	0,0001	0,0001	0,617
5м0с, %	–9,0±5,1	–25,4±17,8*	–24,7±17,1*	0,0001	0,0001	0,978
6м0с, %	–2,2±3,9	–16,8±18,7*	–14,9±14,9*	0,001	0,0001	0,850
7м0с, %	2,06±2,1	–11,7±16,5*	–8,8±10,2*	0,0001	0,0001	0,725
AUCобщ, %*мин	–173,9±14,3	–90,5±30,3*	–171,8±69,5*	0,0001	0,0001	0,978
AUC1–3мин, %*мин	–64,03±21,1	–50,7±14,9	–69,8±27,0	0,088	0,054	0,552
AUC3–5мин, %*мин	–74,5±27,7	–34,1±13,8*	–70,4±29,8*	0,0001	0,0001	0,725
AUC5–∞мин, %*мин	–35,4±33,9	–5,7±6,3*	–31,6±27,4*	0,0001	0,0001	0,850
t1, мин	1,3±0,4	1,2±0,4*	1±0	0,018	0,068	0,075
Pt1, %	–19,9±9,5	–21,5±13,6	–17,9±6,2	0,417	0,736	0,646
tmin, мин	3,1±0,6	3±0,8*	1,9±0,3*#	0,0001	0,0001	0,0001
Ptmin, %	–29,6±8,8	–46,5±12,2*	–44,8±13,3*	0,001	0,0001	0,617

Обозначения: * — достоверные различия ($p < 0,05$) различия с К, # — достоверные различия между НП и НИ; P(К–НИ) — показатели достоверности между нейроишемической формой и контрольной группой; P(К–НП) — показатели достоверности между нейрпатической и контрольной группой; P(НИ–НП) — показатели достоверности между нейроишемической и неропатической формами СДС; фон, % — базальный уровень кровотока в %; 1м0с, % — уровень кровотока в первую минуту исследования в % итд., t1 — время начала реакции сосудов, Pt1 — значение перфузии во время начала реакции в %, tmin — минимальное время снижения микрокровотока, Ptmin — значение перфузии во время минимального снижения микрокровотока в %.

ность» (тест Колмогорова–Смирнова). Если данные не соответствовали нормальному распределению, они логарифмировались. Статистическая достоверность определялась для трех независимых выборок, при помощи непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Достоверными считались значения $M \pm \sigma$, при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Функциональные пробы не вызывали системного воздействия, что доказывалось отсутствием изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений как до проб, так и после.

По данным ЛДФ, уровень перфузии базального кровотока в контрольной группе, в области тыльной поверхности кисти, ($23,3 \pm 2,9$ пф. ед.) был достоверно выше, чем у пациентов с НИ и НП. Достоверных существенных различий между НИ и НП ($3,8 \pm 0,2$ и $4,2 \pm 0,2$ пф. ед. соответственно) не наблюдалось (рис. 1).

В контрольной группе наблюдалось достоверно менее выраженное снижение перфузии во время проведения холодовой пробы ($-29,6\%$) по сравнению с НИ и НП ($-46,5\%$ и $-44,8\%$ соответственно).

Время максимального снижения амплитуды реакции в контрольной группе происходило на 2-й мин,

а в исследовательских группах — на 3-й мин. Таким образом, по сравнению с контрольной группой, более выраженная холодовая вазоконстрикция наблюдалась у пациентов с нейрпатической и нейроишемической формами СДС. Достоверных различий между этими подгруппами не наблюдалось (рис. 2).

Площадь над кривой графика холодовой реакции — расчетный показатель, который достоверно был больше во время проведения всей пробы, а также на участках с 3-й по 5-ю мин и с 5-й минуты до окончания пробы у НИ и НП по сравнению с контрольной группой. Между двумя группами больных достоверных различий не выявлено (табл. 2).

Фармакологическая проба с $0,3\%$ -м раствором ацетилхолина хлорида. На рис. 3 показаны графики тканевой перфузии при проведении фармакологической пробы с $0,3\%$ -м раствором АХ в коже тыльной поверхности кисти. Ионофорез АХ сопровождался увеличением кровотока у испытуемых контрольной группы на $122,3\%$ на 3-й мин после начала исследования. Максимальная амплитуда реакции для НИ наблюдалась на 2-й мин и составила $33,9\%$, а для НП — на 3-й мин была $86,2\%$ (табл. 3). Площади под кривой графика перфузии достоверно различались по сравнению с контрольной группой за все время исследования, с 3-й по 5-ю мин и с 5-й мин до

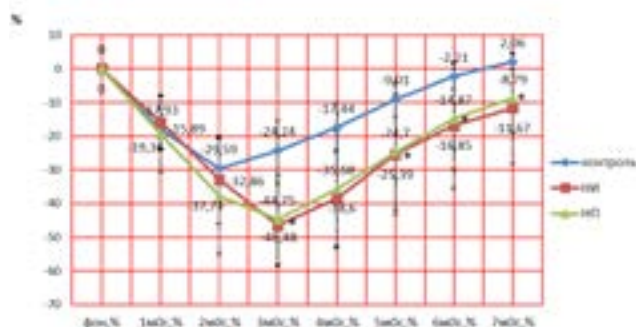


Рис. 2. Реактивность микрососудов в коже тыльной поверхности кисти при холодной пробе. Обозначения: К — контроль, НП — нейропатическая форма, НИ — нейроишемическая форма; фон, % — базальный уровень кровотока в %; 1м0с, % — уровень кровотока в первую минуту исследования в % итд.; * — достоверные различия ($p < 0,05$) различия с К

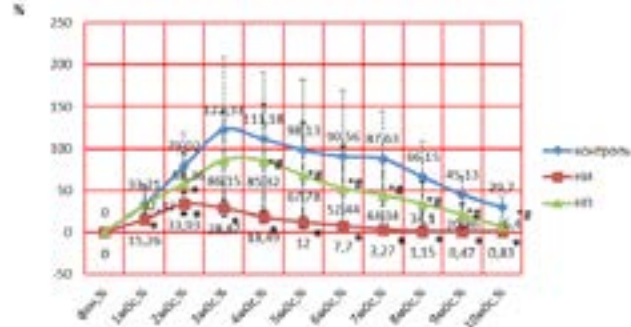


Рис. 3. Динамика изменения перфузии при фармакологической пробе с 0,3 % раствором ацетилхолина хлорида в тыльной поверхности кисти. Обозначения: К — контрольная группа, НИ — нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП — нейропатическая форма СДС (подгруппа В); фон, % — базальный уровень кровотока в %; 1м0с, % — уровень кровотока в первую минуту исследования в % итд., * — достоверные различия ($p < 0,05$) различия между НИ, НП и К, # — достоверные различия между НИ и НП

Характер фармакологической реакции с 0,3 % раствором ацетилхолина хлорида в коже тыльной поверхности кисти

Таблица 3

Параметр	Контроль	Нейро-ишемическая форма СДС	Нейро-патическая форма СДС	P(К–НИ)	P(К–НП)	P(НИ–НП)
1м0с, %	33,2±15,6	15,3±6,6*	32,3±23,8*	0,0001	0,0001	0,007
2м0с, %	79,02±40,3	33,9±13,1*	58,4±35,4*	0,0001	0,0001	0,028
3м0с, %	122,3±86,6	28,8±10,2*	86,2±57,9*#	0,0001	0,0001	0,0001
4м0с, %	111,2±79,5	18,5±7,5*	85,3±68,6*#	0,0001	0,0001	0,0001
5м0с, %	90,6±78,9	12,0±6,3*	67,8±63,5*#	0,0001	0,0001	0,0001
6м0с, %	98,1±84,02	7,7±5,4*	52,4±50,8*#	0,0001	0,0001	0,0001
7м0с, %	87,6±56,6	3,4±3,5*	44,4±38,6*#	0,0001	0,0001	0,0001
8м0с, %	66,2±42,5	1,2±2,2*	34,1±26,4*#	0,0001	0,0001	0,0001
9м0с, %	45,1±21,4	0,97±0,5*	20,9±13,5*#	0,0001	0,0001	0,0001
10м0с, %	29,7±13,3	1,17±0,83*	6,4±5,5*#	0,0001	0,0001	0,0001
AUCобщ, %*мин	630,8±480,7	112,5±34,4	447,5±363,2	0,0001	0,0001	0,0001
AUC1–3мин, %*мин	156,8±79,5	55,9±18,0*	117,6±70,9*#	0,0001	0,0001	0,003
AUC3–5мин, %*мин	217,6±144,5	38,9±14,3*	162,3±126,5*#	0,0001	0,0001	0,0001
AUC5–∞мин, %*мин	256,4±341,4	17,7±13,6*	167,6±179,0*#	0,0001	0,0001	0,0001
t1, мин	1,2±0,4	1±0*	1,1±0,3	0,037	0,112	0,152
Pt1, %	48,1±37,2	15,3±6,6*	37,2±27,2*#	0,0001	0,0001	0,001
tmax, мин	3,4±0,99	2,2±0,5*	3,5±0,9*#	0,0001	0,0001	0,0001
Ptmax, %	122,3±86,6	33,9±13,1*	86,2±57,9*#	0,0001	0,0001	0,0001

Здесь и далее: К — контроль, НП — нейропатическая форма, НИ — нейроишемическая форма; фон, % — базальный уровень кровотока в %; 1м0с, % — уровень кровотока в первую минуту исследования в % итд., * — достоверные различия ($p < 0,05$) различия с К, # — достоверные различия между НП и НИ; P(К–НИ) — показатели достоверности между нейроишемической формой и контрольной группой; P(К–НП) — показатели достоверности между нейропатической и контрольной группой; P(НИ–НП) — показатели достоверности между нейроишемической и неропатической формами СДС; t1 — время начала реакции сосудов, Pt1 — значение перфузии во время начала реакции в %, tmax — максимальное время реакции, Ptmax — значение перфузии во время максимальной реакции в %.

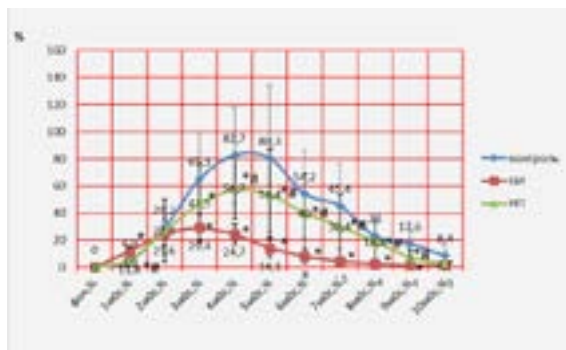


Рис. 4. Динамика изменения перфузии при фармакологической пробе в коже тыльной поверхности кисти, 0,1 % раствор нитроглицерина. Обозначения: К — контрольная группа, НИ — нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП — нейропатическая форма СДС (подгруппа В); фон, % — базальный уровень кровотока в %; 1м0с, % — уровень кровотока в первую минуту исследования в % итд., * — достоверные различия ($p < 0,05$) различия между НИ, НП и К, # — достоверные различия между НИ и НП

окончания реакции. Отмечались также достоверные различия между исследовательскими подгруппами с 3-й по 5-ю мин и с 5-й до окончания исследования (табл. 3).

Фармакологическая проба с 0,1 %-м раствором нитроглицерина. На рис. 4 приведены графики перфузии фармакологической пробы с 0,1 %-м раствором нитроглицерина в коже тыльной поверхности кисти. Увеличение кровотока (+82,7 %) в контрольной группе наблюдалось на 4-й мин. В коже тыльной поверхности кисти максимальная амплитуда реакции наблюдалась на 4-й мин и составляла +82,7 % для НИ, а для НП — +58,7 % (табл. 4).

При определении площади под графиком достоверные различия по сравнению с контрольной группой в обеих исследовательских подгруппах наблюдались с 1-й по 3-ю мин, с 3-й по 5-ю мин и с 5-й мин до окончания реакции в тыльной поверхности кисти. При сравнении исследовательских групп также отмечались достоверные различия в показателе AUC — с 1-й по 3-ю мин, с 3-й по 5-ю мин и с 5-й до окончания исследования (табл. 4).

Значения показателей микроциркуляции в контрольной группе настоящего исследования, а также функциональные пробы, проведенные нами в контрольной группе, сопоставимы с результатами, полученными другими исследовательскими группами в различных областях человеческого тела [10, 12, 14].

Нарушение функции эндотелия, или дисфункция эндотелия (ДЭ), — один из наиболее важных и универсальных механизмов повреждения в патогенезе самых разных заболеваний, в том числе и СД. [15]. СД является, одним из провоцирующих факторов, помимо наличия гипертонической болезни, ожирения и курения, в развитии облитерирующего атеросклероза магистральных и периферических артерий. Процесс локализуется преимущественно в крупных сосудах. ДЭ — это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (оксида азота (NO), простаглицлина (PGI₂), тканевого

активатора плазминогена (ТАП), эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF)), и, с другой стороны, вазоконстрикторных, тромбогенных, пролиферативных субстанций — эндотелина-1, супероксид-аниона, тромбоксана А₂ (TxA₂), ингибитора ТАП (РАИ-1) [5, 6, 13]. Таким образом, эндотелий сосудов является самым большим эндокринным органом в организме человека. Эндотелийзависимая вазодилатация нарушается в различных сосудистых бассейнах [19].

Дисфункция эндотелия при СД характеризуется ослаблением вазодилатации и относительным преобладанием вазоконстрикции, усилением пролиферативного потенциала, гиперкоагуляцией и увеличением проницаемости сосудистой стенки [15]. Главным проявлением ДЭ является уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации. Основной причиной снижения вазодилатации является нарушение синтеза NO в эндотелии при СД [5]. Дефицит NO связан с активацией протеинкиназы C, избыточным синтезом вазоконстрикторных простаноидов, активацией сорбитолового пути утилизации глюкозы и, соответственно, альдозоредуктазы, окислительным стрессом, гликированием и др. [4, 17, 18].

Предполагаемыми механизмами нарушения функции эндотелия, при сердечно-сосудистых заболеваниях являются аномалия напряжения сдвига, повышение асимметричного диметиларгинина — эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы, увеличение содержания сосудосуживающих биологически-активных веществ, таких как ангиотензин II, эндотелин-1, и инактивации NO реактивными формами кислорода [19].

При проведении холодной пробы в контрольной группе отмечается стабильная реакция — вазоконстрикция, что проявляется снижением периферического кровотока. После завершения воздействия холодного фактора происходит восстановления кровотока до исходного уровня в контрольной группе раньше, в отличие от пациентов с СД. У пациентов с СД восстановление происходит позже, к 8–9-й мин. Эти данные характеризуют нарушение вазодилаторных механизмов при ДЭ. При воздействии холода происходит симпатическая активация, которая стимулирует сужение мышечно-содержащих сосудов. Однако при СДС наблюдается нарушение реактивности сосудов из-за изменений, происходящих в сосудистой стенке: при НП — потеря симпатического тонуса, а при НИ — пролиферация эндотелиоцитов, утолщение базальных мембран, гиалиноз, вплоть до развития синдрома Менкенберга [1].

Раствор ацетилхолина хлорида стимулирует локальное высвобождение NO эндотелием [5]. При дисфункции эндотелия происходит нарушение образования NO и нарушается выраженность сосудистой реакции, что, по-видимому, наблюдалось у исследуемых пациентов с СД по сравнению с испытуемыми контрольной группой. При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации амплитуда изменения кровотока в коже тыльной поверхности кисти в исследовательских группах была достоверно меньше, чем в контрольной группе. Нарушение

Характер фармакологической реакции с 0,1 % раствором нитроглицерина
в коже тыльной поверхности кисти

Таблица 4

Параметр	Контроль	Нейро- ишемическая форма СДС	Нейро- патическая форма СДС	P(К–НИ)	P(К–НП)	P(НИ–НП)
1м0с, %	4,9±3,5	11,8±3,8*	3,9±3,0*#	0,0001	0,0001	0,0001
2м0с, %	29,2±14,5	25,6±9,7	27,1±22,9	0,372	0,598	0,730
3м0с, %	65,1±34,7	29,4±9,9*	47,5±28,8*	0,0001	0,001	0,042
4м0с, %	82,7±35,4	24,7±7,5*	58,7±23,1*#	0,0001	0,0001	0,0001
5м0с, %	80,3±54,05	14,1±6,9*	54,4±32,4*#	0,0001	0,0001	0,0001
6м0с, %	54,2±32,5	8,0±5,4*	40,0±28,6*#	0,0001	0,0001	0,0001
7м0с, %	45,4±31,7	4,5±3,3*	30,4±22,8*#	0,0001	0,0001	0,0001
8м0с, %	23±17,2	2,4±2,0*	18,8±16,3*#	0,0001	0,0001	0,0001
9м0с, %	17,6±11	1,4±1,3*	7,0±5,9*#	0,0001	0,0001	0,001
10м0с, %	8,4±7,7	1,3±1,1	2,7±2,0	0,011	0,011	0,062
AUCобщ, %*мин	404,2±112,1	116,7±29,7*	287,2±159,3*	0,0001	0,0001	0,0001
AUC1–3мин, %*мин	64,2±28,5	46,2±15,2*	52,8±36,8	0,028	0,114	0,945
AUC3–5мин, %*мин	155,4±57,0	46,5±10,9*	109,6±49,0*#	0,0001	0,0001	0,0001
AUC5–∞мин, %*мин	184,6±92,9	23,9±12,4*	124,8±78,4*#	0,0001	0,0001	0,0001
t1, мин	2,1±0,5	1,3±0,5*	2±0,4*#	0,0001	0,0001	0,0001
Pt1, %	32,2±12,8	11,8±3,8*	22,4±13,8*	0,0001	0,0001	0,084
tmax, мин	4,1±0,9	3,3±0,6*	4±0,4*#	0,004	0,001	0,0001
Ptmax, %	82,7±35,4	29,4±9,9*	58,7±23,1*#	0,0001	0,0001	0,0001

эндотелийзависимой вазодилатации микрососудов кожи кисти предполагает развитие эндотелиальной дисфункции на системном уровне, что имеет важное патогенетическое значение, и может объяснить механизм прогрессирования сосудистых осложнений СД.

При помощи фармакологической пробы с раствором нитроглицерина мы исследовали эндотелий-независимую вазодилатацию, которая также в обеих группах пациентов была достоверно ниже, чем у испытуемых контрольной группы. В то же время практически все пробы выявили более значимые нарушения как эндотелий-зависимой, так и эндотелий-независимой вазодилатации у пациентов с нейроишемической формой СДС, по сравнению с нейропатической формой. По-видимому, это связано с тем, что при нейроишемической форме значимым фактором нарушения периферического кровотока является облитерация крупных сосудов нижних конечностей атеросклеротическими бляшками [1]. Вероятно, этим же объясняется и меньшая чувствительность гладкомышечных клеток микрососудов у больных с нейроишемической формой СДС к экзогенному оксиду азота, что отмечалось при проведении пробы с нитроглицерином [4, 19].

Наши данные показали, что у пациентов с НИ СДС способность к самостоятельному заживлению ран достоверно отсутствует. У пациентов с нейропатической формой эта способность частично сохранена. Имеются достоверные различия между НИ и НП, а также с контрольной группой. Эти данные достоверно коррелируют с показателями тканевой перфузии при исследовании методом ЛДФ с применением холодовой и фармакологических проб.

Выводы

1. У больных с нейроишемической и нейропатической формой СДС по данным ЛДФ выявляется достоверное по сравнению с контролем, снижение показателей кровотока в микрососудах кожи тыла кисти, т. е. дистантно от зоны поражения.

2. У больных с нейроишемической и нейропатической формой СДС имеются нарушения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации в отдаленных регионах, более выраженные у пациентов с нейроишемической формой СДС.

3. При нейропатической и нейроишемической формах СДС отмечается нарушение реактивности сосудов при проведении холодовой пробы.

1. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: рук-во для врачей. М.: Медпрактика-М, 2010.
2. Бреговский В. Б., Карпова И. А., Алексеева Е. С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 49–53.
3. Бубнова Н. А., Супрун К. С., Васина Е. Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы со степенью поражения по Wagner 3-5 до и после комплексного лечения // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. 2009. № 4. С. 176–178.
4. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Возрастные особенности микрогемодиализации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11. № 4 (44). С. 23–27.
5. Васина Е. Ю., Менишутина М. А., Власов Т. Д. Оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. Т. 7. № 3 (27). С. 28–32.
6. Власов Т. Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса Ч. 1 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. Т. 1. С. 68–77.
7. Власов Т. Д., Коржевский Д. Э., Гирина М. Б. и др. Роль оксида азота в механизме эндотелий-протективного эффекта ишемической адаптации головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2001. Т. 1. С. 66–72.
8. Войнов В. А. Атлас по патофизиологии. 2-е изд. М.: Мед. информ. аг-во, 2007.
9. Иванов А. Н., Гречихина А. А., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13. № 4 (52). С. 4–11.
10. Козлов В. И., Морозов М. В., Гурова О. А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11. № 1. С. 58–61.
11. Лобов Г. И., Гурков А. С. Микроциркуляторный кровоток в тканях кисти у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом: зависимость от шунтового кровотока по артериовенозной фистуле // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 988.
12. Малахова З. Л., Васина Е. Ю., Воробьев Е. А. и др. Неинвазивный метод исследования эндотелиального гиперполяризующего фактора в клинике // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12. № 4 (48). С. 70–74.
13. Менишутина М. А. Нарушение вазодилаторных реакций как проявление дисфункции эндотелия // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2004. № 11 (3). С. 14–18.
14. Оболенский В. Н., Семенова Т. В., Леваль П. Ш., Плотнокова А. А. Синдром диабетической стопы в клинической практике // РМЖ Хирургия. 2010. Т. 18. № 2. С. 45–54.
15. Смирнова Е. Н., Подтаев С. Ю., Мизева И. А., Жукова Е. А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодовой пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. Т. 11. № 1 (41). С. 30–34.
16. Хирургические инфекции: руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпников. СПб.: Питер, 2003. (Спутник врача).
17. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization, 2014.
18. Higashi Y. Assessment of endothelial function: History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives // Int. Heart J. 2015. № 2. Vol. 56. P. 125–134.
19. Roustit M., Crasowski Jean-Luc. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // Trends in pharmacological Sciences. 2013. July. № 7. P. 373–382.

UDK 616.379–008.64:616–092.12:612.135:616–073.26

Kotslova A. A.^{1,2}, Volkov V. A.², Zinchenko A. V.², Mitreikin V. F.¹, Davidenko V. V.¹, Vlasov T. D.¹

Distant changes in the assessment of the microcirculation with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
197022, Lev Tolstoy str. 6–8, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg City Hospital №14
198099, Kosinova str. 19/9, St. Petersburg, Russia
e-mail: paulownia@gmail.com

Abstract

The endothelial dysfunction (ED) in diabetic foot syndrome (DFS) is manifested in the imbalance between the formation of vasodilating and vasoconstrictive substances, not only in the affected area (lower limb), but in the other areas of the peripheral circulation (skin of dorsum of the hand).

The aim of this study was the comparative evaluation of endothelial function in patients with neuropathic and neuroischemic forms of DFS in the remote skin tissue, that is, skin. Laser Doppler flowmetry (LDF) was used to assess skin perfusion. The study was conducted in patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot receiving standard hospital treatment at the surgical ward of complicated forms of diabetic foot syndrome in the St. Petersburg's City Hospital 14. Control group comprised patients with proven absence of manifestations of diabetes mellitus and

cardiovascular disease. In patients with neuropathic and neuroischemic forms of DFS the significant decrease in microcirculation in the skin was observed. Assessment of the functional state of endothelium in patients with neuropathic and neuroischemic forms of DFS was conducted using functional tests (cold test and iontophoresis of acetylcholine or nitroglycerine). We found significant decrease in endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, which was more prominent in neuroischemic forms of DFS.

Keywords: diabetic foot syndrome, laser Doppler flowmetry, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation, cold pressor test, pharmacological test, acetylcholine, nitroglycerin, NO.

References

1. Bensman V.M. Hirurgija gnojno-nekroticheskikh oslozhenij diabeticheskoy stopy: ruk-vo dlja vrachej. M.: Medpraktika-M, 2010. [in Russian]
2. Bregovskij V. B., Karpova I. A., Alekseeva E. S. Narusheniya kozhnoj mikrocirkuljacii v nizhnih konechnostjakh pri saharnom diabete: patofiziologicheskij fenomen ili ob#ekt dlja lechenija? // Saharnyj diabet. 2011. № 3. P. 49–53. [in Russian]
3. Bubnova N. A., Suprun K. S., Vasina E. Ju. Ocenka jendotelial'noj disfunkcii u pacientov s sindromom jendotelial'noj disfunkcii u pacientov s sindromom diabeticheskoy stopy so stepen'ju porazhenija po Wagner 3-5 do i posle kompleksnogo lechenija // Vestnik Sankt-Peterburg. un-ta. 2009. № 4. P. 176–178. [in Russian]
4. Vasil'ev A. P., Strel'cova N. N. Vozrastnye osobennosti mikrogemocirkuljacii // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2012. T. 11. № 4 (44). P. 23–27. [in Russian]
5. Vasina E. Ju., Menshutina M. A., Vlasov T. D. Ocenka funkcional'nogo sostojanija jendotelija u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom sosudov nizhnih konechnostej // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2008. T. 7. № 3 (27). P. 28–32. [in Russian]
6. Vlasov T. D. Mehanizmy gumoral'noj reguljacii sosudistogo tonusa Ch. 1 // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2002. T. 1. P. 68–77. [in Russian]
7. Vlasov T. D., Korzhevskij D. Je., Girina M. B. i dr. Rol' okida azota v mehanizme jendotelij-protektivnogo jeffekta ishemicheskoy adaptacii golovnogo mozga // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2001. T. 1. P. 66–72. [in Russian]
8. Vojnov V. A. Atlas po patofiziologii. 2-e izd. M.: Med. inform. ag-vo, 2007. [in Russian]
9. Ivanov A. N., Grechihina A. A., Norkin I. A., Puchin'jan D. M. Metody diagnostiki jendotelial'noj disfunkcii // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2014. T. 13. № 4 (52). P. 4–11. [in Russian]
10. Kozlov V. I., Morozov M. V., Gurova O. A. LDF-metrija kozhnogo krovotoka v razlichnyh oblastjakh tela // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2012. T. 11. № 1. P. 58–61. [in Russian]
11. Lobov G. I., Gurkov A. S. Mikrocirkuljatornyj krovotok v tkanjah kisti u pacientov s terminal'noj pochechnoj nedostatochnost'ju, poluchajushhih lechenie gemodializom: zavisimost' ot shuntovogo krovotoka po arteriovenoznoj fistule // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014. № 6. P. 988. [in Russian]
12. Malahova Z. L., Vasina E. Ju., Vorob'ev E. A. i dr. Neinvazivnyj metod issledovanija jendotelial'nogo giperpoljarizujushhego faktora v klinike // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2013. T. 12. № 4 (48). P. 70–74. [in Russian]
13. Menshutina M. A. Narushenie vazodilatornyh reakcij kak pojavlenie disfunkcii jendotelija // Uchenye zapiski SPbGMU im. aAkad. I. P. Pavlova. 2004. № 11 (3). P. 14–18. [in Russian]
14. Obolenskij V. N., Semenova T. V., Leval' P. Sh., Plotnikova A. A. Sindrom diabeticheskoy stopy v klinicheskoy praktike // RMZh Hirurgija. 2010. T. 18. № 2. P. 45–54. [in Russian]
15. Smirnova E. N., Podtaev S. Ju., Mizeva I. A., Zhukova E. A. Narushenie mehanizmov vazodilatacii u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa (diabetes mellitus) pri provedenii kontralateral'noj holodovoj proby // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2012. T. 11. № 1 (41). P. 30–34. [in Russian]
16. Hirurgicheskie infekcii: rukovodstvo / pod red. I. A. Erjuhina, B. R. Gel'fanda, S. A. Shljapnikov. SPb.: Piter, 2003. (Sputnik vracha). [in Russian]
17. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization, 2014. [in Russian]
18. Higashi Y. Assessment of endothelial function: History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives // Int. Heart J. 2015. № 2. Vol. 56. P. 125–134.
19. Roustit M., Crasowski Jean-Luc. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // Trends in pharmacological Sciences. 2013. July. № 7. P. 373–382.