

УДК 616-008.6/616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

Т. А. ЗЕЛЕНИНА¹, В. В. САЛУХОВ¹, Е. А. ВОЛКОВА²,
А. Б. ЗЕМЛЯНОЙ³

Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
e-mail: TZelenina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.19; принята к печати 12.04.19

Резюме

Введение. Диабетическая полинейропатия – самое распространенное осложнение сахарного диабета, которое неуклонно прогрессирует даже при строгой компенсации основного заболевания. Диабетическая автономная нейропатия лежит в основе ранней инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Мы оценили возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для диагностики автономной нейропатии.

Материал и методы. Обследованы 26 больных СД II типа и сенсомоторной нейропатией. Микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук оценивался в покое, а также в ходе функциональных проб – холодовой и окклюзионной (манжеточной). Диагностика кардиальной автономной нейропатии и ее стадий выполнялась на основании стандартных кардиоваскулярных тестов. Данные функциональных проб сравнивали с результатами кардиоваскулярных тестов.

Результаты. Кардиальная автономная нейропатия диагностирована у всех больных, подтвержденные/тяжелые стадии в 61,5 % случаев. Исходные скоростные параметры микроциркуляторного кровотока снижены также у всех пациентов ($V_{am} = (1,9 \pm 0,22)$; $(1,7 \pm 0,51)$ и $(6,7 \pm 0,51)$ см/с у больных с начальной кардиальной автономной нейропатией, подтвержденной/тяжелой стадией и у контрольной группы соответственно). Функциональные пробы оказались высокоинформативными для диагностики автономной нейропатии (чувствительность – 100 и 58 %, специфичность – 50 и 80 % соответственно). Предложен алгоритм обследования больных СД II типа и сенсомоторной нейропатией для ранней диагностики стадий автономной нейропатии.

Выводы. Метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволил достоверно разделить стадии диабетической автономной нейропатии. Необходимо продолжить исследование для определения возможностей метода в ранней диагностике осложнений СД.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная нейропатия, высокочастотная ультразвуковая доплерография

Для цитирования: Зеленина Т. А., Салухов В. В., Волкова Е. А., Земляной А. Б. Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(2): 49–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

UDC 616-008.6/616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

Т. А. ZELENINA¹, V. V. SALUKHOV¹, E. A. VOLKOVA²,
A. B. ZEMLYNOJ³

Early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by method of high-frequency ultrasonic dopplerography

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kiro, Russia, St. Petersburg

6 Academiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
47 Piskarevskii street, St. Petersburg, Russia, 195067

³ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Russia, Moscow
70 Nizhnyaya Pervomayskaya street, Moscow, Russia, 105203
e-mail: TZelenina@mail.ru

Received 12.01.19; accepted 12.04.19

Summary

Introduction. Diabetic neuropathy is the most wide-spread complication of diabetes mellitus and neuropathy is steadily progressing even with compensation of the underlying disease. The search of the new methods of treatment and diagnosis of neuropathy is required. Diabetic autonomic neuropathy lies in the base of early morbidity and mortality of diabetic patients. We estimated the potential of High-frequency Ultrasonic Dopplerography for diagnosis of autonomic neuropathy.

Material and methods. 26 diabetic patients with sensorimotor neuropathy were examined. Microvascular blood flow of finger skin was assessed at rest as well as in functional tests: with cold impact and occlusion (cuff). Cardiac autonomic neuropathy was assessed using several cardiovascular autonomic reflex tests as a gold standard of diagnosis. Diagnostic values of microvascular blood flow test in detecting of cardiac autonomic neuropathy staging were evaluated in comparing with traditional modalities.

Results. Cardiac autonomic neuropathy was found for all patients and definite/confirmed staging in 61.5 % cases. Initial parameters of microvascular blood flow velocity were significantly decreased in all patients in comparing with control ($V_{am} = (1.9 \pm 0.22); (1.7 \pm 0.51) \text{ and } (6.7 \pm 0.51) \text{ sm/s}$ in patients with early cardiac autonomic neuropathy, definite/confirmed staging and control subjects respectively, $p < 0.05$). Microvascular blood flow functional testes had great informational content for diagnosis of autonomic neuropathy (sensitivity – 100 and 58 %, specify – 50 and 80 % respectively). The algorithm of diabetic patients examination was offered for early diagnosis of autonomic neuropathy staging.

Conclusions. High-frequency Ultrasonic Dopplerography allowed to separate of cardiac autonomic neuropathy stages. This study is necessary to continue for revealing of all method possibilities.

Keywords: *diabetic autonomic neuropathy, high-frequency ultrasonic dopplerography*

For citation: Zelenina T. A., Salukhov V. V., Volkova E. A., Zemlynoj A. B. Early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by method of high-frequency ultrasonic dopplerography. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(2):49–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных эндокринных патологий, а осложнения СД ведут к ранней инвалидизации и смертности пациентов [1, 2]. Поражение нервной системы встречается у 40–60 % больных СД II типа уже на момент постановки диагноза [2–5]. Периферическая сенсомоторная и автономная (вегетативная) нейропатия лежат в основе тяжелых осложнений сахарного диабета – синдрома диабетической стопы (СДС) и болевой полинейропатии [3, 4, 6].

Автономная (вегетативная) нейропатия той или иной степени тяжести присутствует у всех пациентов с диабетической сенсомоторной нейропатией [4–6]. Однако в большинстве случаев автономная нейропатия протекает бессимптомно, либо ее клинические симптомы неспецифичны [5, 7, 8]. Клинические проявления кардиальной автономной нейропатии (КАН) скрываются за масками других болезней и свидетельствуют о далеко зашедших стадиях заболевания: это и лабильная артериальная гипертензия, тяжелая сердечная недостаточность, безболевого ишемия миокарда и безболевого инфаркт миокарда, а также фатальные желудочковые аритмии, синдром апноэ, внезапная смерть [4, 5, 8]. Своевременная диагностика и оценка тяжести нейропатии имеют принципиальное значение, поскольку начальные стадии поддаются лечению и могут быть обратимы, а более тяжелые изменения зачастую определяют прогноз продолжительности жизни и смертности у больных СД II типа [4, 6].

Для диагностики КАН традиционно проводятся кардиоваскулярные тесты D. J. Ewing и B. F. Clarke, однако эти исследования затратны по времени, требуют постоянного мониторинга ЧСС и АД во время проведения проб, а также специального компьютерного обеспечения [7, 9, 10]. В клинической рутинной практике кардиоваскулярные тесты редко используются, а также малоинформативны у больных с нарушениями сердечного ритма, после инфаркта миокарда, хотя оценка состояния кардиоваскулярной иннервации входит в алгоритм обязательного обследования всех больных СД II типа, не зависи-

мо от длительности диабета [5, 6, 11]. Определение вариабельности сердечного ритма и артериального барорефлекса как альтернатива кардиоваскулярных тестов в повседневной клинической практике большинством исследователей не рекомендуется [5, 6, 10]. Актуальным остается поиск диагностических методов для скрининга автономной нейропатии у больных СД [6, 7, 10, 11].

Перспективной является оценка микроциркуляторного кровотока кожных покровов методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Россия, Санкт-Петербург) [11–15]. Метод позволяет получить как качественные, так и количественные характеристики микроциркуляторного кровотока в покое. Кроме того, возможно проводить функциональные рефлекторные пробы [12, 13, 16–18].

В нашем исследовании мы оценили возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для диагностики КАН у наиболее тяжелой группы больных – больных с СДС, в прошлом перенесших по этому поводу хирургическое лечение. Для этих пациентов диагностика КАН особенно актуальна, поскольку имеются сведения о том, что именно нарушение кардиоваскулярной иннервации влияет на прогноз их выживаемости [19, 20].

Материал и методы исследования

Выполнено пилотное, проспективное исследование. Были обследованы 26 больных СД II типа (18 мужчин и 8 женщин) на базе кафедры эндокринологии СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова. У всех больных в анамнезе был синдром диабетической стопы, потребовавший оперативного лечения. На момент исследования язвы стоп отсутствовали. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Из исследования исключены больные с плохо контролируемым СД ($HbA_{1c} \geq 10\%$), острыми осложнениями СД (кетоз, кетоацидоз, гипер- гипогликемическая кома, лактоацидоз), хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Пациенты могли

Значения кардиоваскулярных тестов и система присвоения баллов

Table 1

Components and scoring system for the cardiovascular reflex tests

Кардиоваскулярные тесты	Нормальное значение (0 баллов)	Пограничные значения (0,5 баллов)	Патологические значения (1 балл)
Тест Вальсальвы, усл. ед.	$\geq 1,41$	1,40–1,20	$\leq 1,19$
Тест с глубоким дыханием, уд./мин	≥ 15	14–11	≤ 10
Артериальный барорефлекс, мс/мм	$\geq 8,1$	8,0–6,1	$\leq 6,0$
Проба с динамометром, мм рт. ст.	≥ 15	14–11	≤ 10
Холодовая вазоконстрикция, %	≥ 36	35–25	≤ 24
Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст.	≤ 10	29–11	≥ 30

принимать обычную для них медикаментозную терапию, если она была постоянной на протяжении не менее 8 недель до начала исследования. За сутки до всех проводимых инструментальных манипуляций из рациона больных исключали алкоголь, кофеин и употребление сигарет. Исследование одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И. И. Мечникова, протокол № 6 от 03.04.2013 г. Все больные и добровольцы группы контроля подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование кардиальной автономной иннервации

Выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов. Для оценки парасимпатической иннервации определяли динамику частоты сердечных сокращений во время теста Вальсальвы, теста с глубоким дыханием, а также спонтанный артериальный барорефлекс с помощью временного и спектрального анализа. Симпатическую иннервацию оценивали во время проб с динамометром, пассивным ортостазом, а также холодной вазоконстрикции методом фотоплетизмографии по методикам, описанным ранее [21]. Результатам каждого из тестов присвоены 0 баллов в случае нормальных, 0,5 балла в случае пограничных и 1 балл – при патологически измененных значениях (табл. 1).

Ранняя стадия КАН диагностирована при наличии ≥ 1 балла (группа КАН 1), подтвержденная форма КАН – в случаях ≥ 2 баллов, а тяжелая КАН – при выявленной ортостатической гипотензии. Больные с двумя последними стадиями КАН объединены в группу КАН 2.

Исследование сенсомоторной иннервации

Оценка сенсомоторной нейропатии проводилась на основании жалоб пациентов, анамнеза и данных клинико-неврологического осмотра с применением шкалы Нейропатического дисфункционального счета (НДС) [3, 5, 22].

Исследование микроциркуляторного кровотока

Микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс»,

Россия, Санкт-Петербург) [13, 14, 22]. Метод основан на применении высокочастотных ультразвуковых колебаний для регистрации линейных и объемных скоростей кровотока в сосудах диаметром 0,3–2 мм. Установка датчика осуществляется без сдавливания кожи, для получения качественного сигнала в качестве контактной среды используется акустический гель. При установке датчика в зоне локации меняли угол наклона датчика до получения максимального по амплитуде и звуку сигнала. Звуковой сигнал, полученный с участка микроциркуляторного русла от артериол, характеризовался пульсирующим тихим шумом, синхронизированным с фазой сердечного цикла, визуально сигнал имел в спектре систолический и диастолический пики (рис. 1).

После записи доплерограммы исследуемой области проводилась оценка как качественных показателей полученных доплерограмм (формы, выраженности всех элементов, ширины спектрального окна, аудиохарактеристик кровотока), так и количественных линейных скоростных параметров, включающих среднюю взвешенную систолическую (V_{as}), среднюю взвешенную конечную диастолическую (V_{ad}), а также усредненную среднюю за сердечный цикл скорости кровотока (V_{am}) (рис. 1).

Для оценки сосудистого сопротивления рассчитывали также резистивный индекс.

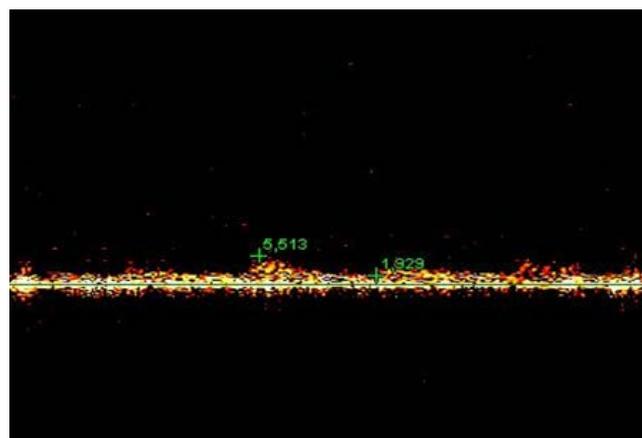


Рис. 1. Допплерограмма микроциркуляторного кровотока кожи ногтевого валика кистей здорового человека

Fig. 1. Dopplerogram of microcirculatory blood flow of fingers skin in normal

Исходные характеристики больных сахарным диабетом II типа

Table 2

Characteristics of the study population

Параметр	КАН 1 (n=10)	КАН 2 (n=16)	p	Контрольная группа (n=10)
Возраст, лет	55,7±9,97	59,4±8,37	0,35	55,8±7,89
Пол (м/ж)	7/3	11/5	0,94	5/5
Длительность СД II типа, лет	8,8±4,44	8,5±6,93	0,87	–

Осложнения СД II типа

Диабетическая ретинопатия, n (%)	6 (60)	8 (50)	0,62	–
Диабетическая нефропатия, n (%)	3 (33)	6 (37,5)	0,69	–
Длительность диабетической сенсомоторной нейропатии, лет	2,4±2,08	2,0±1,98	0,76	–
Выраженность сенсомоторной нейропатии (НДС), баллы	8,2±4,45	11,4±3,17	0,06	–
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (50)	12 (75)	0,19	–
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (70)*	16 (100)*	0,02	3 (30)
ИМТ, кг/м ²	27,9±3,13	28,8±4,69	0,63	28,4±2,45
НbA1c %	8,1±1,85*	7,7±1,37*	0,54	5,8±1,69
ОбщХс, ммоль/л	5,1±1,05	4,8±1,17	0,42	5,0±1,21
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,34	3,0±1,02	0,97	2,9±1,06
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,32	1,1±0,40	0,55	1,0±0,50
ТГ, ммоль/л	2,0±1,58	1,5±1,11	0,32	1,9±1,45

Кардиоваскулярные тесты

Индекс Вальсальвы, усл. ед.	1,5±0,23	1,3±0,19*	0,03	1,48±0,16
Тест с глубоким дыханием, уд./мин	11,8 ±1,67	5,1±2,63	0,02	17,2±2,42
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм	4,5±1,97*	3,6±2,03*	0,35	12,4±2,03
Динамометрическая проба, мм рт. ст.	16,3±4,81	9,7±7,68*	0,02	18,5±6,56
Холодовая вазоконстрикция, %	30,2±11,85*	19,3±11,50*	0,04	39,6±12,01
Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст.	6,3±6,06	–18,4±13,47*	0,00002	5,9±8,02

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ИМТ – индекс массы тела; НbA1c – гликированный гемоглобин; общХс – общий холестерин; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды/triglycerides.

Кровоток определяли в покое и во время функциональных проб – холодной и окклюзионной (манжеточной).

Холодовая проба. Во время пробы кисть погружали на 1 мин в холодную воду с температурой 2–4 °С (плавающий лед) и регистрировали кровоток в контралатеральной конечности. В норме кровоток во время охлаждения снижался на 30–50 %, а после отмены холода возрастал на 20–30 % выше исходного [11, 12]. Проба позволяет оценить состояние периферической симпатической адренергической иннервации сосудов кожи конечностей [12, 23]. Холодовая проба считалась отрицательной (сохраненная вазоконстрикция) во всех случаях адекватного снижения кровотока на холодной стимул и/или адекватного прироста после отмены холода. В остальных случаях проба расценивалась как положительная (нарушение сосудистой иннервации).

Манжеточная (окклюзионная) проба. Во время пробы на плечо накладывалась манжета манометра,

в которую нагнеталось давление на 20–30 мм рт. ст. выше систолического давления пациента. Компрессия проводилась в течение 3 мин, затем – быстрая декомпрессия плечевой артерии. В норме после кратковременной окклюзии регистрировалось ускорение кровотока сосудистого русла кистей рук в 1,5–3 раза относительно исходного значения [12–14]. Манжеточная проба позволяет оценить не только функцию эндотелия, но и микроциркуляторную реактивность в целом, поскольку в постокклюзионном ответе микроциркуляторного кровотока оксид азота вовлечен только частично, наряду с аксональным рефлексом, кальций-активированными калиевыми каналами и другими медиаторами [16, 17, 24].

В случаях прироста кровотока на 1-й либо 2-й мин после кратковременной окклюзии проба расценивалась как отрицательная (адекватный прирост кровотока). Если же прирост кровотока отсутствовал или был недостаточным, проба расценивалась как

Исходные параметры микроциркуляторного кровотока кожи у больных сахарным диабетом II типа

Table 3

Comparison of parameters of skin microcirculatory blood flow in the study population

Параметр	КАН 1 (n=10)	КАН 2 (n=16)	Контрольная группа (n=10)
Vas, см/с	3,3±0,46*	2,9±0,64*	7,9±0,0,64
Vad, см/с	1,2±0,14*	1,2±0,50*	4,2±0,5
Vam, см/с	1,9±0,22*	1,7±0,51*	6,7±0,51
RI	0,6±0,03*	0,6±0,02*	0,47±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; Vam – усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока; Vas – усредненная взвешенная систолическая скорость кровотока; Vad – усредненная взвешенная диастолическая скорость кровотока; RI – резистивный индекс; КАН – кардиальная автономная нейропатия.

положительная (патологически измененная реакция кровотока).

Статистический анализ

Все данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался критерий χ^2 . Для сравнения количественных переменных применяли непараметрические методы (тест Манна – Уитни). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовали пакет программ «STATISTICA v.10».

Были определены чувствительность, специфичность, позитивная и негативная прогностическая ценность каждой из микроциркуляторных функциональных проб для прогноза стадий КАН в сравнении со стандартными кардиоваскулярными тестами. Чувствительность определяли как частоту истинно-положительных результатов, а специфичность – как частоту истинно-негативных. Положительную прогностическую ценность получали путем деления числа истинно-положительных результатов на число всех положительных случаев, а негативную прогностическую ценность – путем деления числа истинно-негативных результатов на общее число негативных случаев.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика, результаты кардиоваскулярных тестов

При расспросе жалобы на чувство сердцебиения в покое, потемнение в глазах, головокружение при смене положения тела, указывающие на наличие КАН, выявлены только у 5 (19,2 %) больных. Однако КАН диагностирована у всех пациентов: ранняя стадия – у 10 (38,5 %, группа КАН 1) больных, подтвержденная – у 4 и тяжелая – у 12 (61,5 %) человек. Пациенты с подтвержденной и тяжелой КАН объединены в группу КАН 2. Все больные страдали дистальной диабетической сенсомоторной нейропатией. Исходные характеристики больных приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, больные обеих групп не отличались между собой возрастом, длительностью СД и диабетической сенсомоторной полинейро-

патии, частотой встречаемости других микрососудистых осложнений СД, а также индексом массы тела и показателями состояния углеводного и липидного обменов. Однако в группе КАН 2 тяжесть сенсомоторной полинейропатии была достоверно выше по шкале НДС, а макрососудистые осложнения СД – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, – встречались достоверно чаще.

Состояние микроциркуляторного кровотока

Исходные параметры микроциркуляторного кровотока были снижены у всех больных СД по сравнению с контролем. Однако достоверных отличий между группами пациентов КАН 1 и КАН 2, по данным высокочастотной ультразвуковой доплерографии, не было (табл. 3).

Результаты холодной пробы

Положительный результат холодной пробы (патологическая реактивность) наблюдался у половины пациентов (50 %) в группе КАН 1 и у всех больных (100 %) группы КАН 2. Соответственно, отрицательный результат (адекватное снижение кровотока на холодной раздражитель и/или адекватный прирост кровотока после его отмены) зарегистрирован у половины больных группы КАН 1 и ни у одного из группы КАН 2 (табл. 4; рис. 2). В контрольной группе наблюдалось адекватное снижение кровотока на холод (табл. 4).

Проведен анализ диагностической ценности функциональных проб для выявления стадий КАН. Холодовой тест оказался высокоинформативен для прогноза результатов оценки холодной вазоконстрикции методом фотоплетизмографии (чувствительность маркера – 93 %, специфичность – 80 %, положительная прогностическая ценность – 93 %, отрицательная прогностическая ценность – 80 %). Холодовой тест также оказался высокоинформативен для прогноза подтвержденной/тяжелой формы КАН и нарушения толерантности к ортостазу (чувствительность маркера – 100 %, специфичность – 50 %, положительная прогностическая ценность – 76 %, отрицательная прогностическая ценность – 100 %) (табл. 5).

Высокая чувствительность позволяет с уверенностью исключить у больных тяжелую КАН при

Изменение средней скорости микроциркуляторного кровотока в ответ на функциональные пробы у больных сахарным диабетом II типа

Table 4

Reaction of mean skin microcirculatory blood flow velocity on functional tests in study population

Функциональный тест	Усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока (Vam), см/с		
	КАН 1 (n=10)	КАН 2 (n=16)	Контрольная группа (n=10)
Исходно	1,9±0,22*	1,7±0,51*	6,7±0,51
Холодовая проба	1,9±0,57*	1,9±0,21*	2,4±0,32
Отмена холодого стимула	2,0±0,66*	1,8±0,30*	5,2±0,36
Окклюзионная (манжеточная) проба	2,0±0,85*	1,9±0,71*	14,2±0,32

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; Vam – усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока; КАН – кардиальная автономная нейропатия.

наличии отрицательных результатов теста. А положительный тест встречается с одинаковой вероятностью как на ранних стадиях КАН, так и на поздних (относительно низкая специфичность).

Результаты окклюзионной (манжеточной) пробы

Положительный результат пробы (патологически измененная реакция кровотока) отмечен у 2 (20 %) больных в группе КАН 1 и у половины пациентов (50 %) в группе КАН 2. Соответственно, отрицательная проба (адекватный прирост кровотока после кратковременной окклюзии) зарегистрирована у 80 % больных в первой и у 50 % пациентов во второй группе (рис. 2; табл. 4). В контрольной группе во всех случаях наблюдался адекватный прирост кровотока на пробу. Окклюзионная (манжеточная) проба оказалась высокоинформативна для прогноза результатов динамометрического теста (чувствительность маркера – 40 %, специфичность – 75 %, положительная прогностическая ценность – 33 %, отрицательная прогностическая ценность – 80 %).

Чувствительность окклюзионной (манжеточной) пробы для прогноза подтвержденной/тяжелой КАН была ниже, чем холодной пробы (58 %), однако

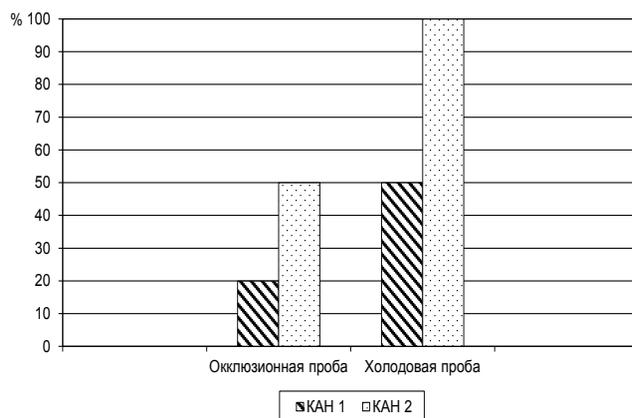


Рис. 2. Процент больных с положительными результатами окклюзионной и холодной проб среди пациентов с кардиальной автономной нейропатией

Fig. 2. The percent of the patients with positive results of occlusive and cold tests among the CAN 1 and CAN 2 study groups

выше специфичность (80 %), положительная прогностическая ценность – 78 %, отрицательная прогностическая ценность – 62 % (табл. 5).

Далее нами предложен алгоритм обследования больных с СД II типа. На первом этапе – проведение холодной функциональной пробы. Поскольку проба обладает высокой чувствительностью, ее отрицательный результат позволяет отделить больных с ранними изменениями. Если же проба положительна, то следует проводить следующую пробу – окклюзионную (манжеточную). Эта проба обладает высокой специфичностью, и ее положительный результат свидетельствует в пользу подтвержденной/тяжелой КАН. Если же окклюзионная (манжеточная) проба отрицательна, а холодовая – положительна, то разделить стадии КАН невозможно, в этом случае следует проводить кардиоваскулярные тесты (рис. 3).

Кардиоваскулярная автономная нейропатия – распространенное микрососудистое осложнение СД – встречается, по данным разных авторов [4–6, 8], среди 20–50 % больных, что зависит от методов и критериев диагностики. В клинической практике предложено выделять группы больных высокого риска, среди которых все пациенты с другими микрососудистыми осложнениями СД, в частности, с сенсомоторной нейропатией и СДС [4–6, 10].

В наше исследование были включены именно больные с СДС в анамнезе, и у всех выявлены сенсомоторная и автономная нейропатии. Хотя клинические проявления встречались менее чем у 20 % больных, доля подтвержденной/тяжелой КАН составила более 60 %. Это еще раз подчеркивает тот факт, что КАН в большинстве случаев протекает без клинических симптомов, особенно ее ранние стадии [4–6, 10].

Выделение стадий КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние изменения обратимы и поддаются терапевтическому лечению, тогда как пациенты с подтвержденной/тяжелой нейропатией подвержены высокому риску осложнений и требуют тщательного медицинского наблюдения [5, 8]. Целесообразно определять факторы риска тяжелой КАН [4, 6]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании группы больных с ранней и подтвержденной/тяжелой КАН не отличались ни возрастом, ни длительностью СД и полинейропатии,

Диагностическая ценность функциональных проб для прогноза тяжелой кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом II типа

Table 5

The diagnostic value of functional tests for the forecast of confirmed/severe cardiac autonomic neuropathy in the patients with type II diabetes

Показатель, %	Холодовая проба	Окклюзионная (манжеточная) проба
Чувствительность	100	58
Специфичность	50	80
Положительная прогностическая ценность	76	78
Отрицательная прогностическая ценность	100	62

ни показателями компенсации СД. Следовательно, эти параметры не могут служить предикторами тяжелой формы заболевания. Вместе с тем больные с подтвержденной/тяжелой КАН чаще страдали выраженной сенсомоторной полинейропатией, а также имели макрососудистые осложнения СД, такие как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Именно у больных с СДС и тяжелой сенсомоторной полинейропатией, а также макрососудистыми осложнениями СД следует ожидать тяжелую КАН. Однако эти параметры являются косвенными, и их недостаточно для диагностики КАН. В нашем исследовании мы использовали метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии как возможную альтернативу кардиоваскулярных тестов. С появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков с частотой 20–25 кГц стало возможно оценивать состояние микроциркуляторного сосудистого русла поверхностных структур, включающего как капилляры, так и артериолы и вены [12, 23, 25]. Метод широко вошел в клиническую практику для визуализации как кровотока кожных покровов и слизистых, так и глубоко расположенных органов и структур во время инвазивных процедур и оперативных вмешательств [11, 14–18]. С помощью этого метода удастся, прежде всего, визуализировать микроциркуляторный кровоток, оценить его скоростные и объемные характеристики. Приборы для проведения этого исследования имеются во многих кабинетах функциональной диагностики города, что дает возможность широко применять метод в рутинной клинической практике.

У всех больных, включенных в наше исследование, исходный микроциркуляторный кровоток был снижен независимо от стадии КАН, поскольку нарушение периферической иннервации – только один из многих механизмов развития диабетической микроангиопатии [18, 23, 24]. Это были пациенты с синдромом диабетической стопы и операциями на стопах в анамнезе, поэтому неудивительно, что все они страдали сенсомоторной нейропатией разной степени выраженности и у всех

результаты кардиоваскулярных тестов подтвердили наличие КАН. Таким образом, метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии применялся нами не для диагностики КАН, а для определения ее стадии. Мы выбрали две функциональные пробы – холодовую и манжеточную (окклюзионную), поскольку они не требуют дополнительного инвазивного медикаментозного вмешательства и просты в исполнении [12, 13]. Холодовая проба, проводимая на уровне кистей рук, позволила судить о симпатической иннервации, поскольку парасимпатическая иннервация микроциркуляторного сосудистого русла дистальных отделов конечностей отсутствует: и вазоконстрикторные, и вазодилаторные сосудистые реакции осуществляются симпатическими адренергическими эфферентами [23]. Холодовая проба показала высокую прогностическую ценность для диагностики тяжелых стадий КАН и, благодаря высокой чувствительности (100 %), позволила исключить пациентов с ранней формой этого заболевания. Вероятно, в случаях тяжелой КАН всегда имеется поражение периферической сосудистой иннервации, и без этого поражения тяжелых форм КАН не бывает.

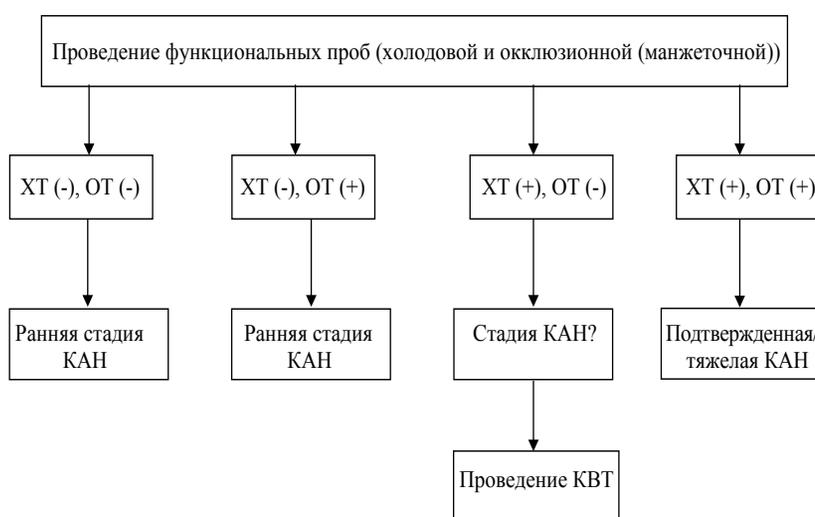


Рис. 3. Алгоритм обследования больных сахарным диабетом II типа для выявления стадий кардиальной автономной нейропатии: XT – холодовой тест; OT – окклюзионный (манжеточный) тест; КВТ – кардиоваскулярные тесты

Fig. 3. Algorithm of examination of patients with type 2 diabetes mellitus to reveal staging cardiac autonomic neuropathy: XT – cold test, OT – occlusion (cuff) test; KBT – cardiovascular tests

Однако, наряду с высокой чувствительностью, проба показала относительно невысокую специфичность (50 %). Поэтому одной этой пробы при наличии ее положительного результата недостаточно для разделения стадий КАН, а нарушение сосудистой иннервации встречается на всех стадиях КАН.

Следующая проба – окклюзионная (манжеточная) – в целом отражает сосудистую реактивность, как функцию эндотелия, так и состояние сосудистой стенки в целом [16–18, 24]. Положительный результат пробы свидетельствует с достаточно высокой вероятностью (специфичность пробы – 80 %) в пользу тяжелой КАН. Поскольку проба обладает достаточно невысокой чувствительностью (58 %), ее отрицательный результат, свидетельствующий о сохраненной сосудистой реактивности, может встречаться на всех стадиях КАН, вероятно, вследствие компенсации за счет иных механизмов.

В предложенном нами диагностическом алгоритме мы в начале рекомендуем проводить холодовую пробу для достоверного выделения случаев ранней КАН (специфичность – 100 %). Если результат отрицателен (сохраненная реактивность кровотока на холодовой стимул), можно диагностировать раннюю КАН и дальше исследование не продолжать. При положительном результате пробы говорить о стадии КАН затруднительно, необходимо выполнять окклюзионную (манжеточную) пробу.

Если результат окклюзионной (манжеточной) пробы положительный, можно достоверно утверждать о наличии подтвержденной/тяжелой КАН и на этом диагностический поиск закончить. Если же проба отрицательная, уверенно разделить стадии КАН нельзя, необходимо выполнять кардиоваскулярные тесты. Предложенный алгоритм достаточно прост для выполнения и позволяет быстро без дополнительного дорогостоящего обследования разделить стадии КАН у большинства пациентов, что имеет принципиальное значение для выработки дальнейшей тактики лечения и наблюдения за этими больными.

Однако наше исследование имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, это небольшое число наблюдений (всего в исследование были включены 26 больных). Во-вторых, в исследование вошли только пациенты с СДС, у которых заведомо предполагалось наличие сенсомоторной нейропатии и КАН. Мы разработали алгоритм для разделения стадий КАН у пациентов с СДС, что недостаточно для ранней диагностики этого осложнения среди всех пациентов с СД.

Для устранения этих ограничений следует продолжить исследование и расширить число наблюдений, что увеличит достоверность. Также необходимо провести обследование среди других групп больных (СД II типа без осложнений, метаболический синдром) и определить диагностическую ценность метода для выявления ранних стадий КАН.

Выводы

1. Скоростные параметры микроциркуляторного кровотока значительно снижены у больных с диабетической сенсомоторной нейропатией и КАН по данным ВЧУДГ.

2. Подтвержденные стадии КАН встречаются у большинства больных с сенсомоторной нейропатией.

3. Метод ВЧУДГ позволяет не только выявить снижение микроциркуляторного кровотока при СД, но и с высокой достоверностью выделить больных с поздними/тяжелыми стадиями КАН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература/ References

1. Дедов И. И., Омеляновский В. В., Шестакова М. В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 30–43. [Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV i dr. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):30–43. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM7784.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. Котов С. В., Калинина А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Медицина, 2000. [Kotov SV, Kalinina AP, Rudakova IG Diabetic neuropathy. *Hand book. Moscow: Medicine*, 2000. (In Russ.)].
4. Spallone V, Zegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;(27):639–653. Doi: 10.1002/dmrr.1239.
5. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;(33):2285–2293. Doi: 10.2337/dc10-1303.
6. Lin K, Wei L, Huang Zh et al. Combination of Ewing test, heart rate variability and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine*. 2017;(96):45(e8296). Doi: 10.1097/MD.0000000000008296.
7. Casellini C, Parson H, Richardson M et al. Sudoscan, a Noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes technology and therapeutic*. 2013;15(11):948–953. Doi: 10.1089/dia.2013.0129.
8. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;(19):900–909.
9. Ewing DJ, Clarke BF Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982;285(6346):916–918.
10. He T, Wang Ch, Zuo A et al. Electrochemical skin conductance may be used to screen for diabetic cardiac autonomic neuropathy in a chinese population with diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2017;(2017):1–6. Doi: 10.1155/2017/8289740.
11. Zelenina T, Zemlyanoy A, Vorokhobina N. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by high-frequency ultrasonic dopplerography. *NEURODIAB*. Available at: <http://neurodiab2017.com/> Book of program and abstracts:110.
12. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ, 2003. – С. 38. [Petrishchev NN,

Vlasov TD Dysfunction of endothelium. Causes, mechanisms, pharmacological correction. Hand book. Publisher SPbSMU; 2003:38. (In Russ.).

13. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелийпротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV i dr. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17:3(67):120–128. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.

14. Lenasi H, Potočnik N, Petrishchev N et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2017;65:373–381. Doi: 10.3233/CH-16204 IOS.

15. Kang BJ, Park J, Kim J et al. High-frequency dual mode pulsed wave Doppler imaging for monitoring the functional regeneration of adult zebrafish hearts. *J R Soc Interface* 2015;12(103). Doi: 10.1098/rsif.2014.1154.

16. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373–384. Doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

17. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods. *Microcirculation*. 2011;(19):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

18. Schuler D, Sansone R, Freudenberg T et al. Measurement of endothelium-dependent vasodilation in mice – brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014;34(12):2651–2657. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304699.

19. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003;26(2):491–494. Doi: 10.2337/diacare.26.2.491.

20. Zelenina T, Vorokhobina N, Mamontov O, Zemlyanov A. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with legs amputations. *NEURODIAB*. Available at: http://neurodiab2009.com/Book_of_program_and_abstracts: 98.

21. Mamontov O, Babayan L, Amelin A et al. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;(17):52. Doi: 10.1186/s10194-016-0645-6.

22. Дедов И. И., Шестакова М. В. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клин. реком. Вып. 8 // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–112. [Dedov II, Shestakova

MV et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2017; =20(1S):1–112. (In Russ.). Doi: 10.14341/DM20171S8.

23. Крупаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Науч. мир, 2003. – 328 с. [Krupatkin AI Clinical neuroangiophysiology of the extremities (perivascular innervations and nervous trophism). Hand book. Moscow, Scientific World, 2003:328. (In Russ.).]

24. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation* 2011;(19):5–18. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.x.

25. Никитин Ю. М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – Иваново: МИК, 2004. – 496 с. [Nikitin UM, Truhanov AI Ultrasound dopplerography in clinic. Hand book. Ivanovo, MIC, 2004:496. (In Russ.).]

Информация об авторах

Зеленина Татьяна Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог консультативно-диагностической поликлиники лечебно-диагностического центра Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: TZelenina@mail.ru.

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, начальник кафедры терапии усовершенствования врачей № 1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Волкова Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии Северо-Западного медицинского Университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: doctorelena555@gmail.com.

Земляной Александр Борисович – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических инфекций Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, Москва, e-mail: ales9@bk.ru.

Authors information

Zelenina Tatiana Alexandrovna – MD, PhD, endocrinologist, diabetologist of the Clinical Medical Center of Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: TZelenina@mail.ru.

Salukhov Vladimir Vladimirovich – MD, Doctor of Medicine, Head of Department of Postgraduate Therapy Education № 1 of Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Volkova Elena Alexandrovna – MD, PhD, Associate Professor of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: doctorelena555@gmail.com.

Zemlynoj Alexandr Borisovich – MD, Doctor of Medicine, Professor of Surgical Infections Department of Federal state budgetary institution «National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov», Moscow, e-mail: ales9@bk.ru.