

ПРОТОПОПОВ А. А.¹, УСАНОВ Д. А.²,
АВЕРЬЯНОВ А. П.¹, БОЛОТОВА Н. В.¹,
СКРИПАЛЬ А. В.², ТКАЧЕВА Е. Н.¹,
САГАЙДАЧНЫЙ А. А.²

Состояние микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

² Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского
e-mail: UsanovDA@info.sgu.ru

Реферат

Для изучения состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания проведен анализ температурной реакции области фаланг пальцев кисти на окклюзию плечевой артерий с помощью метода динамической термографии. Методом лазерной доплеровской флоуметрии исследовано состояние микроциркуляции дистальных отделов верхних конечностей. Обследованы 86 детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 7 до 17 лет с длительностью заболевания от 6 месяцев до 14 лет, находящихся на заместительной инсулинотерапии.

Установлено, что у детей с продолжительностью сахарного диабета 1 типа более 6 месяцев нарушения микроциркуляции в периферических отделах конечностей выявляются с частотой от 71,9 до 93,3 % в зависимости от длительности заболевания; степень выраженности микроциркуляторных нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа нарастает по мере увеличения длительности заболевания, при этом уменьшение скорости возрастания температуры после снятия плечевой окклюзии может рассматриваться в качестве маркера снижения функциональной реактивности микрососудов.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроциркуляция, термография, лазерная доплеровская флоуметрия, окклюзионная проба.

Protopopov A. A.¹, Usanov D. A.², Averyanov A. P.¹,
Bolotova N. V.¹, Skripal A. V.², Tkacheva E. N.¹,
Sagaidachnyi A. A.²

The state of microcirculation in children with diabetes mellitus type 1

¹ Saratov State Medical University

² Saratov State University

e-mail: UsanovDA@info.sgu.ru

Abstract

To study the state of microcirculation in children with diabetes mellitus type 1 depending on duration of disease temperature response of fingers phalanx to brachial artery occlusion has been analyzed by means of dynamic thermography. The state of the upper extremities microcirculation examined by laser Doppler flowmetry. We examined 86 children with diabetes mellitus type 1 aged 7 to 17 years with disease duration from 6 months to 14 years who are on insulin replacement.

It has been established that children with a duration of diabetes type 1 for over 6 months microcirculation in peripheral parts of the limbs revealed from 71,9 to 93,3 % of cases depending on duration of disease, the severity of microcirculatory disorders in children with diabetes mellitus type 1 increases with increasing duration of disease, while reducing the rate of temperature increasing after release of the brachial occlusion can be considered as a marker of microvascular functional reactivity decline.

Keywords: diabetes mellitus, microcirculation, thermography, laser Doppler flowmetry, occlusion test.

Введение

Поздние осложнения сахарного диабета 1 типа в настоящее время остаются одной из острых проблем международного здравоохранения. Возникая в детском и подростковом возрасте, они являются основной причиной ранней инвалидизации и смертности лиц молодого трудоспособного возраста.

В первую очередь, патологические нарушения возникают на уровне микроциркуляции с развитием специфических дегенеративных изменений в базальной мембране капилляров и артериол и ослаблением микроциркуляторной ауторегуляции [5, 7]. В поздние сроки при неблагоприятном течении сахарного диабета ангиопатии приобретают системный характер, приводя, в конечном итоге, к возникновению таких серьезных осложнений, как ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга и синдром диабетической стопы. В связи с этим актуальным является поиск новых способов ранней диагностики диабетических микроангиопатий с целью коррекции выявленных нарушений и предупреждения дальнейшего прогрессирования сосудистой патологии. К таковым можно отнести методы неинвазивного исследования микроциркуляции: лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ), с помощью которой осуществляется объективная регистрация состояния капиллярного кровотока [2], и бесконтактную термографию, позволяющую выполнять высокоточные измерения и наблюдать температурную динамику в процессе нагрузочного тестирования [1].

В настоящее время опубликован ряд современных работ, посвященных изучению реакции микроциркуляторного русла на пробу с реактивной гиперемией. В частности, исследовалось функциональное состояние сосудов с помощью динамической термографии у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [3], с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [6]; с помощью ультразвуковой доплерографии определялись особенности микроциркуляции у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа [4]. Тепловизионных исследований реактивности микроциркуляторного русла во время пробы с реактивной гиперемией у детей с сахарным диабетом 1 типа не проводилось.

Цель исследования

Изучить состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания с помощью методов динамической термографии и лазерной доплеровской флоуметрии.

Материал и методы исследования

Обследованы 86 детей с сахарным диабетом 1 типа (40 мальчиков и 46 девочек) в возрасте от 7 до 17 лет с длительностью заболевания от 6 месяцев до 14 ($4,9 \pm 3,4$) лет, находящихся на заместительной инсулинотерапии, без кетоацидоза, с нормальными показателями артериального давления. В зависимости от длительности заболевания пациентов разделили на три группы. В 1-ю группу вошли дети с длительностью диабета от 6 месяцев до 3 лет — 32 пациента

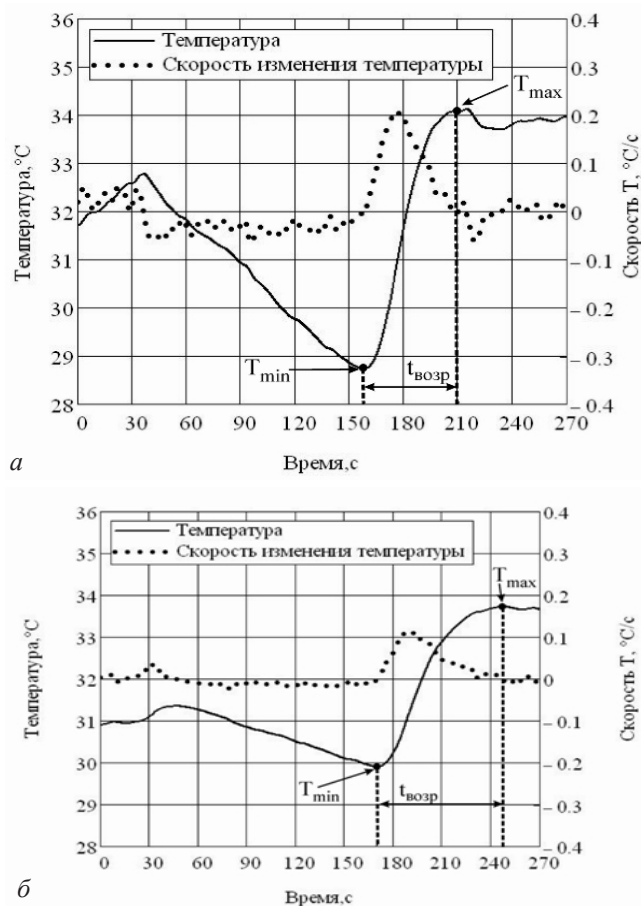


Рис. 1. Зависимости температуры фаланги указательного пальца от времени у детей с сахарным диабетом при различной длительности заболевания: *а* — для пациента из группы 1; *б* — для пациента из группы 3

(14 мальчиков и 18 девочек в возрасте от 7 до 16 лет); во 2-ю группу — с длительностью от 3 до 5 лет — 24 ребенка (12 мальчиков и 12 девочек в возрасте от 9 до 16 лет); в 3-ю группу были включены пациенты с продолжительностью СД более 5 лет — 30 детей (14 мальчиков и 16 девочек в возрасте от 10 до 17 лет). Группу контроля составили 20 практически здоровых детей 7–17 лет, подобранных по полу и возрасту.

Проведено стандартное комплексное обследование, включающее объективный клинический осмотр, оценку степени компенсации углеводного обмена по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}, %), скрининг поздних диабетических осложнений.

Исследование состояния микроциркуляции дистальных отделов верхних конечностей выполнено методом компьютерной лазерной доплеровской флоуметрии с помощью одноканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-01 НПП «ЛАЗ-МА» (Россия, Москва). Датчик устанавливали на тыльной поверхности 1-го пальца правой кисти. Полученные ЛДФ-граммы анализировали при помощи программ математического вейвлет-преобразования. Регистрировали показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий поток эритроцитов в единицу времени в объеме тканей, зондируемый лазерным излучением; среднее квадратичное отклонение ПМ (δ) — временная изменчивость потока эритроцитов; коэффициент вариации (K_v) — соотношение между δ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

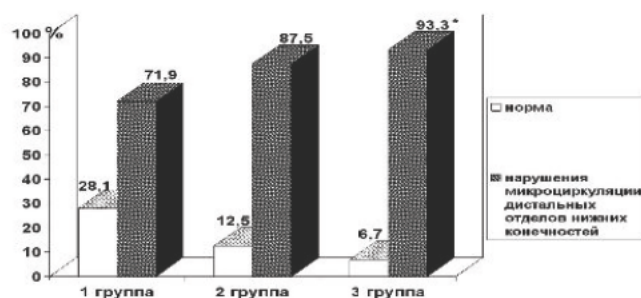


Рис. 2. Частота нарушений микроциркуляции дистальных отделов нижних конечностей у детей в зависимости от длительности сахарного диабета: * — достоверные различия при сравнении с показателями детей 1-й группы, $p=0,01$

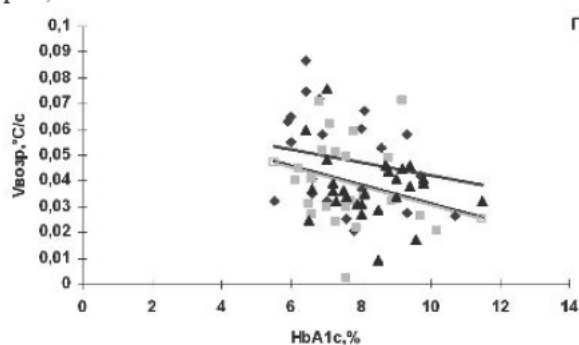


Рис. 3. Зависимость скорости возрастания температуры в постокклюзионный период от уровня гликозилированного гемоглобина у детей с различной длительностью сахарного диабета

и средней перфузией; амплитуду активных факторов регуляции микроциркуляции эндотелиального (Э), нейрогенного (Н), миогенного (М) компонентов, осуществляющих регуляцию изнутри, модулируя поток крови со стороны сосудистой стенки, и пассивных факторов: респираторного ритма (Р) — присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен — и кардиоритма (К) — пульсовой волны со стороны артерий. Определяли нейрогенный (НТ) и миогенный тонусы (МТ) микрососудов на основании величин амплитуд колебаний кровотока, обусловленных интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда, а также их отношение — показатель шунтирования (ПШ).

Оценка реактивности микроциркуляторного русла выполнена на основании анализа изменений температурной реакции области дистальных фаланг пальцев правой кисти на окклюзию плечевой артерии методом динамической термографии с помощью тепловизионной камеры ThermoCAM SC3000 (FLIR Systems, Швеция) с температурной чувствительностью 0,02 °С. По окончании исследования выполнялся анализ термограмм с построением зависимости изменения температуры от времени и расчетом средней скорости возрастания температуры после снятия окклюзии ($V_{\text{возр}}, ^\circ\text{C}/\text{с}$):

$$V_{\text{возр}} = (T_{\text{max}} - T_{\text{min}}) / t_{\text{возр}} \quad (1)$$

где T_{max} — максимальная температура в постокклюзионный период (°С); T_{min} — минимальная

Частота поздних осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания

Таблица 1

Осложнение	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=24)		3-я группа (n=30)		Всего (n=86)	
	(абс.)	%	(абс.)	%	(абс.)	%	(абс.)	%
Диабетическая полинейропатия	8	25	15	62,5**	26	86,7***#	59	68,6
Диабетическая ретинопатия	4	12,5	8	33,3*	18	60***#	30	34,9
Диабетическая нефропатия	4	12,5	6	25	20	66,7***##	26	30,2
Диабетическая катаракта	3	9,4	7	29,2*	12	40**#	22	25,6
Диабетическая кардиальная автономная нейропатия	1	3,1	4	16,7	11	36,7***#	16	18,6
Жировой гепатоз	—	—	2	8,3	6	20**	8	9,3
Задержка физического и полового развития	—	—	—	—	4	13,3**	4	4,7
Липонидный некробиоз	—	—	—	—	3	10*#	3	3,5

* — достоверные различия при сравнении с 1-й группой, $p<0,05$; ** — $p<0,005$; *** — $p<0,0001$; # — при сравнении со 2-й группой, $p<0,05$; ## — $p<0,005$.

температура во время окклюзии ($^{\circ}\text{C}$); $t_{\text{возр}}$ — время возрастания температуры после снятия окклюзии от минимального до максимального уровня (с) (рис. 1). С использованием параметров T_{min} , T_{max} , $t_{\text{возр}}$, указанных на рис. 1 рассчитывались скорости возрастания температуры.

Полученные результаты обработаны с помощью прикладной программы XLStats (R. Carr, 1998) и представлены в виде медианы с указанием величин 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1; Q3]), а также 95 %-го доверительного интервала (Me [ДИ]). Для определения различий между группами использовался критерий Манна–Уитни, проводился корреляционный анализ (коэффициент Спирмена), дисперсионный анализ ANOVA. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе состояния углеводного обмена медиана гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в 1-й группе составила 8,5 % [7,9; 9,5]. Во 2-й группе значение медианы HbA1c было достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы, — 10,5 % [8,2; 13,1] ($p_{1,2}=0,003$); в 3-й группе медиана HbA1c также превышала показатель 1-й группы и составила 11,2 % [9,8; 12,4] ($p_{1,3}=0,003$).

По данным проведенного обследования в 1-й группе диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) наблюдалась у 8 (25 %) детей, диабетическая ретинопатия и нефропатия — у 4 (12,5 %) пациентов, диабетическая кардиальная автономная нейропатия диагностирована (ДКАН) у 1 (3,1 %) ребенка (табл. 1).

Во 2-й группе отмечалось достоверное увеличение числа детей, имеющих ДПН и диабетическую ретинопатию, — 15 (62,5 %) и 8 (33,3 %) пациентов соответственно. Диабетическая нефропатия выявля-

на у 6 (25 %) пациентов данной группы, ДКАН — у 4 (16,7 %) детей.

При анализе частоты и структуры диабетических ангиопатий у детей 3-й группы наблюдалось достоверно большее количество всех определяемых поздних осложнений сахарного диабета по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. На первый план по-прежнему выступают диабетическая полинейропатия (86,7 %), диабетическая нефропатия (66,7 %) и ретинопатия (60 %). В 2,8 раза увеличивается количество пациентов с ДКАН и в 3 раза — с хайропатией (36,7 и 30 % соответственно). Кроме того, у 4 (13,3 %) детей данной группы диагностирована задержка физического и полового развития, у 3 (10 %) пациентов — липоидный некробиоз.

По данным ЛДФ (табл. 2) нарушения микроциркуляции («выход» значений изучаемых показателей за границы диапазона референтных значений — 95 % доверительного интервала здоровых детей) диагностированы у 23 (71,9 %) детей 1-й группы (рис. 2) в виде незначительного снижения базального кровотока, достоверного повышения нейрогенного и миогенного тонусов и, как следствие, показателя шунтирования, а также снижения миогенной активности и респираторного ритма по сравнению с группой контроля (табл. 2). Амплитудные значения эндотелиальной и нейрогенной активности, а также показателя кардиоритма существенно не отличались от значений здоровых детей.

Во 2-й группе у 21 пациента (87,5 %) выявлены микроциркуляторные нарушения, характеризующиеся повышением нейрогенного и миогенного тонусов, а также показателя шунтирования, достоверным снижением базального кровотока по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей. Кроме того, наблюдалось статистически значимое повышение амплитуды эндотелиального компонента регуляции

Показатели микроциркуляции у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 1 типа (Me [ДИ])

Таблица 2

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=30)	Здоровые дети (n=20)
ПМ, пф. ед.	34,3 [28–37,3]	31,9* [24–35,1]	30,8*# [21–33,7]	36,8 [33,7–37,6]
σ , пф. ед.	7,16 [4,93–9,54]	6,68 [4,36–8,93]	7,42 [5,05–8,5]	7,94 [5,03–9]
Kv, %	23,39 [18,8–28,5]	27,48 [21,7–30,8]	25,03 [21,52–29,5]	24,53 [20,9–28,4]
НТ, пф. ед.	2,88* [2,27–3,81]	2,74* [2,18–3,65]	2,56 [2,13–3,3]	2,48 [2,01–3,24]
МТ, пф. ед.	3,65* [2,87–4,82]	3,34* [2,65–4,08]	2,78 [2,36–3,34]	2,77 [2,58–3,41]
ПШ	1,34* [1,14–1,75]	1,4* [1,18–1,82]	1,24 [0,96–1,43]	1,1 [0,9–1,31]
Э, пф. ед.	2,42 [1,93–3,22]	2,84*# [2,27–3,91]	1,97*# [1,21–2,46]	2,48 [2,01–3,24]
Н, пф. ед.	2,42 [2,1–3,97]	2,44 [2,08–4,13]	2,63 [2,25–4,39]	2,54 [2,25–4,42]
М, пф. ед.	2,17* [1,93–2,62]	1,72* [1,4–2,36]	1,66*# [1,28–2,28]	2,64 [2,34–2,93]
Р, пф. ед.	1,29* [0,9–1,42]	0,97* [0,65–1,31]	0,82* [0,58–1,14]	1,71 [1,36–1,94]
К, пф. ед.	0,72 [0,58–1,16]	0,6*# [0,36–0,96]	0,55*# [0,34–0,84]	0,71 [0,63–1,1]

* — достоверные различия при сравнении с показателями здоровых детей, $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — при сравнении с 1-й группой, $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=30)	Здоровые дети (n=20)
$T_{\min}, ^\circ\text{C}$	31,5*** [29,3–34,2]	29,9 [26,8–31,5]	32,02*** [30,3–34,8]	27,62 [25,6–30,1]
$T_{\max}, ^\circ\text{C}$	34,62* [32,4–36,2]	33,74 [31,6–34,7]	34,01* [32,8–36,63]	32,54 [30,55–34,4]
$t_{\text{возр}}, ^\circ\text{C}$	72** [62–81]	83 [73–94]	75** [66–82]	83 [76–90]
$V_{\text{возр}}, ^\circ\text{C}/\text{c}$	0,049 [0,035–0,062]	0,034* [0,022–0,05]	0,036*# [0,025–0,046]	0,05 [0,034–0,063]

* — достоверные различия при сравнении с показателями здоровых детей, $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$;
— при сравнении с показателями детей 1-й группы, $p < 0,05$.

микроциркуляции, а также снижение миогенного, респираторного факторов и кардиоритма по сравнению с контрольной и 1-й группами. Различий в значениях амплитуды нейрогенной активности между этими группами не выявлено (табл. 2).

В 3-й группе нарушения микроциркуляции диагностированы у 28 (93,3 %) человек ($p_{1,3} = 0,01$) в виде снижения показателя микроциркуляции по сравнению с группой контроля. Значения нейрогенного тонуса, миогенного тонуса и показателя шунтирования практически не отличались от таковых в группе здоровых детей. Снижение данных показателей до значений референтной группы, вероятно, является следствием специфических дегенеративных изменений и атонии сосудистой стенки. Среди активных факторов регуляции микроциркуляции отмечалось преобладание нейрогенной активности и достоверное снижение эндотелиальной и миогенной активности по сравнению с показателями контрольной и 1-й групп. При анализе пассивных факторов регуляции наблюдалось достоверное снижение амплитуды кардиоритма и респираторного ритма, что свидетельствует об уменьшении потока крови в микроциркуляторном русле вследствие нарушения артериального притока и оттока из веноулярного звена микроциркуляции.

При корреляционном анализе установлена обратная зависимость показателя микроциркуляции, миогенного тонуса и показателя шунтирования с длительностью сахарного диабета ($r = -0,33$, $p = 0,001$; $r = -0,35$, $p = 0,0005$; $r = -0,32$, $p = 0,0012$ соответственно). Выявлена прямая связь между активностью факторов регуляции микроциркуляции и «стажем» диабета: эндотелиальным фактором ($r = 0,18$, $p = 0,045$) и респираторным ритмом ($r = 0,25$, $p = 0,001$).

По данным динамической термографии (табл. 3), в 1-й группе детей отмечалось достоверное повышение $T_{\min}$ в период окклюзии и $T_{\max}$ в постокклюзионный период. Однако скорость увеличения температуры после декомпрессии ($V_{\text{возр}}$) практически не отличалась от значения контрольной группы.

Во 2-й группе пациентов $V_{\text{возр}}$ после снятия окклюзии была достоверно ниже аналогичного показателя контрольной группы при отсутствии различий в температурных и временных показателях.

У пациентов 3-й группы наблюдалось статистически достоверное повышение $T_{\min}$ и $T_{\max}$ после снятия окклюзии по сравнению с группой здоровых детей. Показатель скорости возрастания температуры в постокклюзионный период был достоверно ниже значений $V_{\text{возр}}$ контрольной и 1-й групп (табл. 3, рис. 1). На рис. 1, б (пациент из 3-й группы) наблюдается более низкое значение скорости возрастания температуры $V_{\text{возр}}$, чем на рис. 1, а (пациент из 1-й группы).

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость скорости возрастания температуры в постокклюзионный период от длительности заболевания ($r = -0,27$, $p = 0,01$). Кроме того, установлена отрицательная связь $V_{\text{возр}}$ с уровнем гликозилированного гемоглобина, независимо от длительности сахарного диабета (рис. 3).

Обсуждение результатов

Приведенные результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей с сахарным диабетом 1 типа имеются нарушения микроциркуляции, зависящие от длительности заболевания и носящие фазовый характер. В первые три года заболевания сохраняется достаточный уровень потока крови в микроциркуляторном русле с адекватным притоком крови и уменьшением его оттока, гипертонусом приносящих артериол, активацией артериовеноулярного шунтирования.

Вышеуказанные изменения подтверждаются данными динамической термографии: повышение минимальной температуры во время окклюзии и максимальной температуры в постокклюзионный период, что может являться следствием исходного увеличенного кровенаполнения микроциркуляторного русла, возникшего в результате гипертонуса артериол и прекапилляров и сниженного веноулярного оттока.

По мере увеличения длительности сахарного диабета снижается поток крови в микроциркуляторное русло с преимущественным нарушением притока, активацией эндотелиального фактора регуляции, уменьшением функциональной реактивности микрососудов, о чем свидетельствует снижение амплитуды активного миогенного компонента регуляции микроциркуляции и скорости возрастания температуры после снятия окклюзии во 2-й группе пациентов.

У детей с длительностью заболевания более 5 лет наблюдается снижение кровенаполнения микроциркуляторного русла с псевдонормализацией нейрогенного, миогенного тонусов, затруднением венозного оттока и нарушением ауторегуляции микроциркуляции, являющейся следствием специфических дегенеративных изменений, и атонией сосудистой стенки.

Сохраняется замедление скорости возрастания температуры после окклюзии, которое может быть следствием «ригидности» сосудистой стенки с прогрессирующим снижением активных (эндотелиальный и мышечный компоненты) и пассивных факторов регуляции микрососудов.

Выводы:

1. У детей с продолжительностью сахарного диабета 1 типа более 6 месяцев нарушения микроциркуляции в периферических отделах конечностей выявляются с частотой от 71,9 до 93,3 % в зависимости от длительности заболевания.

2. Степень выраженности микроциркуляторных нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа нарастает по мере увеличения длительности заболевания.

3. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа уменьшение скорости возрастания температуры после снятия плечевой окклюзии может рассматриваться в качестве маркера снижения функциональной реактивности микрососудов.

Литература

1. Иваницкий, Г. Р. Современное матричное тепловидение в биомедицине / Г. Р. Иваницкий // УФН. — 2006. — Т. 176. — № 12. — С. 1293–1320.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.
3. Усанов, Д. А. Оценка функционального состояния кровеносных сосудов по анализу температурной реакции на окклюзионную пробу / Д. А. Усанов [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 554–558.
4. Руденко, Е. В. Функциональные особенности микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей артериальной гипертонией / Е. В. Руденко // Сахарный диабет. — 2008. — № 1. — С. 28–29.
5. Юшков, П. В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете / П. В. Юшков, К. В. Опаленов // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 24–28.
6. Ahmadi, N. Vascular function measured by fingertip thermal reactivity is impaired in patients with metabolic syndrome and diabetes Mellitus / N. Ahmadi [et al] // The journal of clinical hypertension. — 2009. — Vol. 11. — № 1. — P. 678–684.
7. Arora, S. Cutaneous microcirculation in the neuropathic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization / S. Arora [et al] // J. Vasc. Surg. — 2002. — Vol. — 25. — № 5. — P. 894–899.