

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28

А. П. СТЕПАНОВА¹, Т. Л. КАРОНОВА^{1,2}, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1,2}

Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: annstepanova12@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.05.19; принята к печати 11.10.19

Реферат

Цель. Изучить влияние терапии профилактическими и супрафизиологическими дозами колекальциферола на показатели кожной микроциркуляции (МЦ) у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией (СД2 с ДПН). **Материал и методы.** В исследование включены 62 участника с СД2 и ДПН (по шкале Neuropathy Disability Score (NDS) более 4 баллов). Методом последовательных номеров пациенты были рандомизированы в две группы: группа I (n=31, 15 мужчин/16 женщин, 52,4±5,7 года) и группа II (n=31, 16 мужчин/15 женщин, 51,4±6,1 года). На протяжении 24-х недель участники из группы I получали колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 5 000 МЕ, а из группы II – 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ. Оценивали индекс массы тела (ИМТ), уровни 25(OH)D (25-гидроксикальциферол) и гликированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови до и после 24 недель приёма колекальциферола. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сравнивали исходные и конечные показатели базового уровня кровотока и показатели микроциркуляции на фоне постуральной и окклюзионной функциональных проб. Контрольные измерения ЛДФ параметров проведены на 16 испытуемых без выявленного сахарного диабета (8 мужчин/8 женщин, 51,8±3,7 года). **Результаты.** У пациентов из группы II через 24 недели приёма супрафизиологических доз колекальциферола, на фоне 100%-й нормализации уровня сывороточного 25(OH)D значительно улучшились параметры кожной МЦ и функциональных проб, снижился HbA1c и индекс массы тела. **Выводы.** Приём высоких доз колекальциферола на протяжении 24 недель ассоциирован с улучшением параметров кожной МЦ и показателей гликемии у больных СД2 с ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, лазерная доплеровская флоуметрия, 25(OH)D, колекальциферол

Для цитирования: Степанова А. П., Каронова Т. Л., Галагудза М. М. Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):19–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28.

UDC 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28

А. P. STEPANOVA¹, T. L. KARONOVA^{1, 2},
M. M. GALAGLOUDZA^{1,2}

Indicators of microcirculation in patients with type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of vitamin D

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg

6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022

² Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341

e-mail: annstepanova12@gmail.com

Received 14.05.19; accepted 11.10.19

Summary

Aim of the study. To study the effect of therapy with prophylactic and supraphysiological doses of cholecalciferol on skin microcirculation (MC) indicators in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic peripheral neuropathy (T2DM with DPN). **Material and methods.** The study included 62 participants with T2DM with DPN (according to the Neuropathy Disability Score (NDS) scale, more than 4 points). By the method of consecutive numbers, patients were randomized into

two groups: Group I (n=31, 15 men/16 women, 52.4±5.7 years) and Group II (n=31, 16 men/15 women, 51.4±6.1 years). Antihyperglycemic treatment was stable during the study. For 24 weeks, cholecalciferol participants from Group I received once a week at a dose of 5,000 IU, and from Group II - once a week at a dose of 40,000 IU. Body mass index (BMI), serum levels of 25(OH)D (25-hydroxycalciferol) and serum glycated hemoglobin (HbA1c) were evaluated before and after 24 weeks of taking cholecalciferol. The method of laser Doppler flowmetry (LDF) compared the initial and final indicators of the baseline level of blood flow and microcirculation indicators against the background of functional tests (postural and occlusive). Control measurements of LDF parameters were performed on 16 subjects without revealed diabetes mellitus (8 men/8 women, 51.8±3.7 years). **Results.** Patients from Group II, after 24 weeks of taking supraphysiological doses of cholecalciferol, against the background of 100% normalization of the serum 25(OH)D level, significantly improved the parameters of skin MC and functional tests, HbA1c and BMI decreased. **Conclusions.** Acceptance of high doses of cholecalciferol for 24 weeks has been associated with an improvement in the parameters of glycaemia and indicators of cutaneous MC in patients with T2DM with DPN.

Keywords: diabetes mellitus, laser-doppler flowmetry, diabetic neuropathies, 25(OH)D, cholecalciferol

For citation: Stepanova A. P., Karonova T. L., Galagoudza M. M. Indicators of microcirculation in patients with type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of vitamin D. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(4):19–28. (In Russ.) Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28.

Введение

Хорошо известно, что в патогенезе микрососудистых осложнений, включая диабетическую периферическую нейропатию (ДПН), важную роль играет нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом (СД) [1]. Известно, что микрососудистое русло одним из первых реагирует не только на физиологические, но и на патологические процессы (например, хроническую гипергликемию), а методы, позволяющие объективно его оценить, постоянно совершенствуются [2].

В настоящее время большой интерес представляет метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который, по мнению экспертов, имеет как преимущества – неинвазивность и безопасность, так и недостатки – высокая вариабельность изучаемых методикой параметров, низкая воспроизводимость результатов, отсутствие «нормальных» значений [3]. Метод ЛДФ применяется в основном в научных целях для оценки состояния микроциркуляции и динамических изменений при различных экспериментальных вмешательствах [4], в то же время в клинической практике широкого применения метод не получил. Результаты проведенного в 2017 г. систематического обзора с метаанализом 1445 исследований показали достоверное уменьшение микрососудистой функции у больных с сахарным диабетом II типа (СД2), что может свидетельствовать о ценности метода у данных больных, но в то же время продемонстрировали необходимость стандартизации методики и качества проведения исследования [1]. В качестве одного из способов повышения информативности ЛДФ ряд экспертов рекомендуют дополнительно выполнять функциональные пробы и/или проводить математические вычисления [5].

Исследования последних лет [6] показали, что СД2 часто сочетается с низким уровнем обеспеченности витамином D. Витамин D может оказывать влияние не только на гликемический контроль, но и на системное воспаление, играющее важную роль в патогенезе хронических осложнений при сахарном диабете [7]. Результаты некоторых исследований продемонстрировали, что добавление к терапии препаратов витамина D способствует улучшению показателей микроциркуляции и положительно влияет на клинические проявления и течение ДПН [8–10]. Однако вопрос о выборе доз витамина D и сроков лечения, а также методах мониторингирования показате-

телей микроциркуляции остается открытым. В этой связи нами инициировано исследование с использованием метода ЛДФ для динамического контроля состояния кожной микроциркуляции у больных СД2 с ДПН на фоне приема препаратов витамина D в различных дозировках и постоянной сахароснижающей терапии.

Цель работы – оценить параметры кожной микроциркуляции методом ЛДФ с использованием функциональных проб у больных СД2 с ДПН на фоне терапии различными дозами витамина D.

Материал и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное открытое исследование изучения показателей кожной микроциркуляции на фоне терапии различными дозами витамина D у больных СД2. Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в Санкт-Петербурге. Исследование проведено с ноября 2017 г. по декабрь 2018 г.

Критерии включения: мужчины и женщины с СД2 в возрасте от 18 до 65 лет с длительностью заболевания более 5 лет; наличие ДПН согласно шкале NDS, равное или более 4 баллов; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: больные СД I типа; HbA1c ≥ 9,0 %; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; курение в настоящее время или в анамнезе; наличие облитерирующего атеросклероза; наличие инфекционных заболеваний за последний месяц; прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D, препаратов, целенаправленно влияющих на микроциркуляцию на момент включения в исследование; наличие синдрома диабетической стопы, остеоартропатии (сустав Шарко), хронических заболеваний суставов, онкологических заболеваний, алкогольная и наркотическая зависимость.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, неявка в запланированные сроки, любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования.

Объекты (участники) исследования. Обследованы 98 больных СД2, проживающих в Санкт-Петербурге,

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных сахарным диабетом

Table 1

General characteristics of type 2 diabetic patients

Параметр	Группа I (n=31)	Группа II (n=31)	p
Пол:			
мужчины, n (%)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,80
женщины, n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	
Возраст, лет (M±SD)	52,4±5,7	51,4±6,1	0,30
ИМТ, кг/м ² :	30,2±4,3	31,1±4,5	0,59
<25,0, n (%)	2 (6,5)	1 (3,2)	0,56
25,0–29,9, n (%)	8 (25,8)	10 (32,3)	0,58
30,0–34,9, n (%)	15 (48,3)	17 (54,8)	0,61
35,0–39,9, n (%)	6 (19,4)	3 (9,7)	0,28
Длительность СД2, лет	7,6±2,5	7,9±2,3	0,72
ДПН, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,00
Индекс по шкале NDS, баллы	8,58±3,6	8,45±3,5	0,85
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,56
ИБС, n (%)	17 (55)	15 (48)	0,61
Инсулинотерапия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,59
Бигуаниды, n (%)	29 (94)	25 (81)	0,13
Производные сульфонилмочевины, n (%)	4 (13)	5 (16)	0,80
Другие группы сахароснижающих препаратов, n (%)	3 (10)	5 (16)	0,51
Комбинированное лечение, n (%)	21 (68)	18 (58)	0,43
Ингибиторы АПФ, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,56
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (16)	7 (22)	0,52
β-блокаторы, n (%)	21 (68)	23 (74)	0,58
Сартаны, n (%)	6 (19)	4 (13)	0,49
Диуретики, n (%)	14 (45)	11 (35)	0,44
Статины, n (%)	15 (48)	16 (52)	0,80
25(ОН)D, нг/мл	22,6±14,6	23,7±11,1	0,34
HbA1c, %	7,6±0,8	7,7±0,9	0,65
Глюкоза, ммоль/л	7,4±2,8	7,9±1,4	0,59
Общий холестерин, ммоль/л	5,22±1,19	5,16±1,28	0,39

из которых критериям включения соответствовали 67 человек, подписавших информированное согласие. В ходе исследования 5 человек были исключены по причине отказа от продолжения участия (n=3) и заболевания ОРВИ в отчетный период (n=2); данные этих больных были исключены из анализа. Таким образом, результаты обследования 62 больных СД2, полностью закончивших исследование, легли в основу статистического анализа. Контрольные измерения ЛДФ параметров проведены на 16 испытуемых без выявленного сахарного диабета (8 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст составил 51,8±3,7 года).

Методом последовательных номеров 62 больных СД2 и ДПН были рандомизированы в две группы: группа I (n=31) и группа II (n=31). На протяжении 24 недель больные группы I получали колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 5 000 МЕ, а группы II – 1 раз в неделю колекальциферол в дозе 40 000 МЕ.

Основные клиничко-лабораторные характеристики обследованных I и II групп приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, группы больных СД2 были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и длительности СД2. Возраст пациентов в обеих группах варьировал от 36 до 63 лет. Нормальная масса тела (ИМТ до 25,0 кг/м²) наблюдалась всего у 6,4 % (n=2) в группе I и 3,2 % (n=1) – в группе II, в обеих группах подавляющее большинство составили больные СД2 с избыточной массой тела или ожирением. Длительность СД2 варьировала от 5 до 20 лет (в среднем составила 7,6±2,5 и 7,9±2,3 года соответственно). Практически все больные получали терапию бигуанидами, около 60 % находились на комбинированном лечении. Число больных СД2 на инсулинотерапии было сопоставимо в обеих группах. Статистической разницы между уровнем HbA1c у больных СД2 в группе I и группе II не выявлено (p=0,67).

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных СД2 и ДПН с контрольной группой

Table 2

Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes and PDN with control group

Параметр	Больные СД2 (n=62)	Контрольная группа (n=16)	P
Пол:			
мужчины, n (%)	31 (50)	8 (50)	1,00
женщины, n (%)	31 (50)	8 (50)	
Возраст, лет (M±SD)	51,9±5,8	51,8±3,7	0,88
ИМТ, кг/м ² (M±SD):	30,2±4,3	31,1±4,5	0,59
<25,0	3 (4,8)	4 (25)	0,03
25,0–29,9	18 (29,1)	4 (25)	0,81
30,0–34,9	32 (51,6)	6 (37,5)	0,54
35,0–39,9	9 (14,5)	2 (12,5)	0,86
25(ОН)D, нг/мл (M±SD)	20,6±13,4	32,7±21,4	0,045
HbA1c, % (M±SD)	7,6±0,8	5,1±0,3	0,001
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	7,4±2,8	5,2±0,3	0,000
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,22±1,19	4,84±1,02	0,002

У большинства больных СД2 ранее были диагностированы артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), изменения липидного профиля крови, в связи с чем сопутствующая терапия была представлена антигипертензивными, антиангинальными, гиполипидемическими препаратами. Получаемое лечение в обеих группах также было сопоставимым. Необходимо отметить, что сахароснижающая и сопутствующая терапия была постоянна на протяжении всего периода исследования.

Сравнение клинико-лабораторных показателей всех 62 больных СД2 с аналогичными показателями лиц из группы контроля приведено в табл. 2.

Больные СД2 и лица контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Вместе с тем у каждого 4-го добровольца индекс массы тела соответствовал норме, в отличие от больных СД2.

Анализ уровня 25(ОН)D (25-гидроксикальциферол) в сыворотке крови показал высокую встречаемость недостатка и дефицита витамина D. Так, среди всех 78 участников исследования (62 больных СД2 – группы I и II и 16 – из группы III контроля), 25(ОН) D ниже 30 нг/мл был выявлен у 65 человек (83,3 %). Эти данные согласуются с высокой распространенностью дефицита/недостатка витамина D среди взрослого населения такого мегаполиса, как Санкт-Петербург [21]. Различий в среднем уровне 25(ОН)D между группами больных СД2 и добровольцами не выявлено.

Для определения параметров кожной микроциркуляции исходно и после 24-недельной терапии препаратами витамина D был использован метод ЛДФ (комплекс «ЛАКК-М», ООО «ЛАЗМА», Россия) с выполнением окклюзионной и постуральной (ортостатической) функциональных проб. Согласно стандартной инструкции к прибору, проводили учет автоматически рассчитываемых показателей исходной (базальной) микроциркуляции и на фоне

функциональных проб. Кроме параметров микроциркуляции, оценивали массу тела, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови, уровень гликированного гемоглобина HbA1c, глюкозы и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Степень выраженности диабетической периферической нейропатии оценивали по шкале NDS.

Основной исход исследования. Сравнивали показатели кожной микроциркуляции до и после лечения различными дозами витамина D.

Дополнительный исход исследования. Вторичным результатом была оценка функциональных проб.

Анализ в подгруппах. Участники исследования были распределены следующим образом.

При соответствии критериям включения больные СД2 с ДПН были рандомизированы на две группы:

- группа I получала колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 5 000 МЕ;
- группа II получала колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ.

Группа III – контрольная группа, в которую для сравнения показателей кожной микроциркуляции были включены относительно здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с аналогичными параметрами I и II групп.

Методы регистрации исходов. Забор крови для анализов производили из кубитальной вены в утренние часы натощак после 8-часового сна. Уровни общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови изучали на автоматическом биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400 plus» (Roche Diagnostics GmbH, Швейцария). Референсные значения показателей: ОХ – 3,5–5,0 ммоль/л; глюкоза – 3,3–6,1 ммоль/л. Определение HbA1c проводили на автоматическом анализаторе Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer (США). Референсные значения HbA1c: 4,0–6,5 %, нормальным уровнем считался показатель ниже 5,6 % [11]. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови определяли методом иммунохеми-

люминесцентного анализа при помощи коммерческих лабораторных и контрольных наборов фирмы *Abbott* (США) на анализаторе Architect i2000 (*Abbott*, США). Референсные значения – 9,4–100,0 нг/мл. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, за дефицит витамина D принимали значения $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл (50 нмоль/л), за недостаточность – концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), за нормальный уровень обеспеченности витамином D – значения $25(\text{OH})\text{D}$ равное или более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [12].

Оценка наличия и степени выраженности нарушений со стороны периферической нервной системы проводилась по шкале NDS [13, 14], где значения 0–4 баллов принимали за отсутствие либо наличие минимальных признаков диабетической нейропатии, значения от 5–13 баллов – за умеренно выраженную нейропатию, при числе баллов, равном или более 14, устанавливался диагноз выраженной периферической нейропатии.

ЛДФ проводили по рекомендованным протоколом условиям: температура помещения – 21–24 °C, адаптация пациента в положении лежа на кушетке в течение 15 мин, тестируемая область не прикрыта. Промежуток от последнего приема пищи и приема медикаментов – более 2 ч, исследование назначалось в одно и то же время. Измерение показателей базальной микроциркуляции проводили на подошвенной поверхности большого пальца нижней конечности [15–17].

На первом этапе проведения ЛДФ рассчитывали показатель микроциркуляции (ПМ), исчисляемый в перфузионных единицах (пф. ед.). Проводили автоматический подсчет средних показателей ПМ: среднее значение перфузии – M (пф. ед.), средняя модуляция кровотока – σ (пф. ед.) и Kv – коэффициент вариации (%) [4]:

$$Kv = \frac{\sigma}{M} \cdot 100 \%. \quad (1)$$

Вторым этапом ЛДФ явилось проведение функциональных проб.

Окклюзионная проба. Испытуемый находился в положении лежа, ЛДФ-зонд фиксировался над выбранной точкой подошвенной поверхности большого пальца стопы. Манжета тонометра фиксировалась на голени соответствующей конечности. На 1-й минуте проводили регистрацию исходного уровня кровотока, затем, не прерывая записи, быстро нагнетали в манжету воздух и поддерживали давление максимально до 225–250 мм рт. ст., по истечении 3 мин воздух из манжеты быстро выпускался, и в течение последующих 6 мин регистрировалась реакция микроциркуляции в ходе восстановления кровотока. Измеряли $M_{\text{исх}}$ – среднее значение показателей микроциркуляции до окклюзии (пф. ед.); $M_{\text{оккл}}$ – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии («биологический ноль») (пф. ед.); $M_{\text{макс}}$ – максимальное значение микроциркуляции в процессе развития постокклюзионной гиперемии (пф. ед.); РКК – резерв капиллярного кровотока (отношение $M_{\text{макс}}$ к $M_{\text{исх}}$ выражается в процентах):

$$\text{РКК} = \frac{M_{\text{макс}} - M_{\text{исх}}}{M_{\text{исх}}} \cdot 100 \%. \quad (2)$$

Резерв капиллярного кровотока у здоровых лиц составляет от +80 до +150 % [18].

Постуральная (ортостатическая) проба – опускание ноги из горизонтального положения вниз на 1 мин с последующим возвращением в исходное (лежачее) положение. Измеряли исходный $M_{\text{исх}}$ (пф. ед.), минимальное снижение $M_{\text{мин}}$ (пф. ед.), степень снижения кровотока – ССК (%):

$$\text{ССК} = \frac{M_{\text{исх}} - M_{\text{мин}}}{M_{\text{мин}}} \cdot 100 \%. \quad (3)$$

У здоровых людей снижение уровня микроциркуляции в ходе проведения постуральной пробы достигает 30–45 % [18].

Для анализируемых числовых данных рассчитывалась Δ – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta x = \frac{X_2 - X_1}{X_1} \cdot 100 \%, \quad (4)$$

где X_1 – исходное значение, X_2 – значение через 24 недели, с указанием точного значения уровня значимости p [19].

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен 21 ноября 2017 г. на заседании Бюро Этического комитета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ.

Статистический анализ. Предварительно число включенных в исследование людей было определено, исходя из рекомендаций по проведению клинических исследований, а именно – не менее 20 человек в группе и дополнительно не менее 4 (+20 %) человек в связи с возможным исключением или отказом в ходе исследования [20].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного комплекта «Statistica 12» (*StatSoft*, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шипиро – Уилка. Для данных с нормальным распределением результаты анализа приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm SD$), в ином случае – рассчитывались медиана, 25-й и 75-й квартили. Проверка на нормальное распределение полученных данных выборок показало нормальное распределение ($p > 0,05$). Полученные категориальные данные были проанализированы с использованием теста χ^2 , а численные данные были проанализированы с помощью t -критерия Стьюдента. Значение уровня $p < 0,05$ принималось как статистически значимое.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей ИМТ, HbA1c и $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов I и II групп за 24 недели наблюдения. Анализ исходного и конечного ИМТ в группах I и II выявил следующее: ИМТ на фоне лечения снизился только в группе II (с $31,1 \pm 4,5$ до $29,1 \pm 4,1$ кг/м², $p = 0,004$) и остался без изменений в группе I (с $30,2 \pm 4,3$ до $30,4 \pm 4,2$ кг/м², $p = 0,251$).

Показатели лазерной доплеровской флоуметрии до и после 24 недель приема колекальциферола в различных дозах

Table 3

LDF results before and after the 24-week intake of different cholecalciferol doses

Показатель	Группа III (контроль)	Группа I		Группа II		p I=II через 24 недели	
		исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели		
M, пф. ед.	9,84±1,26	7,41±3,97	7,16±4,26§	6,01±1,89	7,01±2,46 ^{#§}	*	
σ, пф. ед.	2,07±0,94	1,11±0,57	1,05±0,56§	0,85±0,57	1,81±1,14 ^{#§}	*	
Kv*, %	21,98±11,31	17,68±10,14	18,89±10,83§	16,65±10,99	27,96±16,38 ^{#§}	*	
Δ ₁		Δ ₁ = +6,8 %, p=0,74		Δ ₁ = +68,3 %, p<0,001			
Δ ₂		Δ _{2исх} = -5,8 %, p=0,87; Δ _{2фин} = +48 %, p=0,03					

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения; M – среднее значение перфузии; σ – среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока; Δ₁ – разница в группах до и после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; Δ_{2исх} – разница между группами I и II до приема колекальциферола с точным значением p; Δ_{2фин} – разница между группами I и II после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; * – p<0,05 между группами; [§] – p<0,05 – по сравнению с предыдущими результатами в одной и той же группе; [§] – p<0,05 по сравнению с данными группы контроля.

Анализ исходного и конечного уровней HbA1c в группах I и II выявил различия, а именно – в группе II наблюдалось снижение HbA1c (7,6±0,8 и 7,4±1,2 % соответственно, p=0,013) и отсутствие изменений данного показателя в группе I (7,7±0,9 и 7,8±1,0 % соответственно, p=0,134).

Анализ исходного и конечного уровня 25(OH)D выявил прирост концентрации в обеих группах. Через 24 недели приема колекальциферола у больных СД2 в группе I, получавших витамин D в дозе 5 000 МЕ 1 раз в неделю, уровень 25(OH)D повысился с 22,6±14,6 до 28,5±13,2 нг/мл (p<0,001), а в группе II, получавших 40 000 МЕ в неделю, – соответственно с 23,7±11,1 до 77,4±27,2 нг/мл (p<0,001). Несмотря на прирост 25(OH)D в обеих группах, только у лиц, получавших витамин D в больших дозах, у всех больных уровень 25(OH)D достиг нормы, в то время как в группе I большинство больных остались с недостатком или дефицитом витамина D.

Исследование базальных показателей микроциркуляции методом ЛДФ. Метод ЛДФ был выбран как метод, имеющий неоспоримое преимущество в виде неинвазивности. При изучении литературы и инструкции к используемому аппарату ЛАКК-М (ООО «ЛАЗМА», Россия) нами были выбраны в качестве регистрируемых параметров базальной микроциркуляции показатели M, σ и Kv. В связи с выраженной физиологической вариабельностью M и σ, для статистического анализа конечных точек был выбран показатель Kv. Считается, что относительный разброс результатов измерений Kv наименее подвержен индивидуальной физиологической изменчивости [4, 22]. Результаты исследования базальных показателей ЛДФ приведены в табл. 3.

При сравнении исходных значений показателей M, σ и Kv в группе I и группе II статистически значимых отличий не выявлено (p_{M-I-II}=0,08; p_{σ-I-II}=0,08; p_{Kv-I-II}=0,74). В то же время при сравнении параметров групп I и II с данными контрольной группы III уста-

новлено, что у пациентов СД2 и ДПН показатели микроциркуляции оказались значимо ниже (p_{M-I-II}=0,03; p_{M-II-III}<0,004; p_{σ-I-II}=0,02; p_{σ-II-III}<0,001; p_{Kv-I-II}=0,002; p_{Kv-II-III}<0,003).

Исследование параметров кожной микроциркуляции через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах выявило значимые отличия между группами. В группе I, получавших колекальциферол в дозе 5000 МЕ в неделю, разница (Δ) между исходным и конечным показателями Kv составила всего +6,8 %, что статистически было незначимо (p=0,74). В группе II разница (Δ) между исходным и конечным показателями Kv составила +68,3 %, что свидетельствовало о значимом изменении этого показателя (p<0,001). Анализ не выявил разницы (Δ) между исходными значениями Kv группы I и группы II (p=0,87). Напротив, разница (Δ) между конечными значениями Kv группы I и группы II была существенной (+48 % в пользу группы II, p=0,03). Увеличение значения Kv на фоне наблюдения отражает улучшение состояния микроциркуляции [4]. Корреляционный анализ выявил значимую связь между конечным на фоне терапии уровнем 25(OH)D и Kv (r=0,51; p=0,04) у больных СД2 в группе II, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю, и не выявил ассоциации между этими параметрами в группе I. Полученные результаты могут подтверждать участие витамина D в регуляции микрососудистого русла кожи при исключении других факторов [23].

Таким образом, применение метода ЛДФ позволило выявить значимые отличия базальных показателей кожной микроциркуляции между исследуемыми группами и группой контроля как в начале, так и в ходе исследования.

Проведение функциональных проб с использованием метода ЛДФ. Помимо изучения динамики изменений параметров базальной микроциркуляции кожи, нами были проведены две функциональные пробы – постуральная и окклюзионная.

Таблица 4

Параметры микроциркуляции нижних конечностей у больных сахарным диабетом II типа и ДПН на фоне приема различных доз колекальциферола (результаты постуральной (ортостатической) пробы)

Table 4

Parameters of microcirculation from type 2 diabetic patients with polyneuropathy before and after intake of different cholecalciferol doses (results of postural (orthostatic) test)

Показатель	Группа III (контроль)	Группа I		Группа II		p I=II через 24 недели
		исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели	
M _{исх} , пф. ед.	10,63±1,85	7,75±1,8	7,78±2,3 [§]	6,69±1,51	7,97±2,13 ^{§§}	*
M _{мин} , пф. ед.	5,55±1,37	6,10±1,52	6,13±2,26	5,36±1,47	5,07±1,72 [#]	*
ССК, %	47,26±8,88	24,82±9,27	23,87±9,1 [§]	23,4±12,68	51,88±36,71 ^{§§}	*
Δ ₁		Δ ₁ =-3,8 %, p=0,12		Δ ₁ =+121,7 %, p=0,00		
Δ ₂		Δ _{2исх} =-5,7 %, p=0,60; Δ _{2фин} =+117,3 %, p<0,001				

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения; $M_{исх}$ – показатель исходного значения перфузии; $M_{мин}$ – показатель минимальной перфузии; ССК – степень снижения кровотока, %; $\Delta_{2исх}$ – разница между группами до приема колекальциферола с точным значением p; $\Delta_{2фин}$ – разница между группами после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; * – $p<0,05$ между группами; # – $p<0,05$ по сравнению с предыдущими результатами; § – $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

Постуральная (ортостатическая) проба. Первой выполняли постуральную (ортостатическую) пробу. Проблем с ее выполнением не возникло. Результаты динамики изменений ССК приведены в табл. 4.

Сравнение результатов постуральной пробы убедительно продемонстрировало меньшие значения ССК у пациентов СД2 и ДПН (группы I и II) по сравнению с контрольной группой III ($p_{I-III}=0,003$; $p_{II-III}=0,005$). В начале исследования $M_{исх}$ в группах I и II выявились значимо ниже, чем в группе III ($p_{I-III}=0,001$; $p_{II-III}=0,002$). Однако отличий в $M_{мин}$ между группами I, II и III не выявлено ($p_{I-III}=0,026$; $p_{II-III}=0,689$). В группе I разница (Δ) между исходным и конечным показателями ССК оказалась незначима (3,8 %, $p=0,121$). В группе II разница (Δ) между исходным и конечным показателями ССК продемонстрировала значимый прирост (+121,7 %, $p<0,001$). Мы не выявили разницу (Δ) между исходными значениями ССК группы I и группы II (–5,7 %, $p=0,5951$), но установили значимый прирост между начальными и конечными показателями ССК между группой I и группой II (+117,3 %, $p<0,001$). Результаты постуральной (окклюзионной) пробы позволили выявить значимые отличия в ССК между исследуемыми группами и группой контроля как в начале, так и в ходе проведения исследования.

Окклюзионная проба. В ходе выполнения окклюзионной пробы у больных СД2 возникли некоторые трудности. При пережатии манжетой нижней конечности у некоторых больных возникали выраженные болевые ощущения, что являлось показанием для прекращения данного теста. В связи с этим давление в манжете не доводили до рекомендуемых 225–250 мм рт. ст., а прекращали нагнетать воздух при достижении окклюзии. После такой коррекции, благодаря снижению выраженности болевого синдрома, больным удалось выполнить исследование. Результаты окклюзионной пробы приведены в табл. 5.

Исходные результаты окклюзионной пробы показали значимо меньшие значения РКК в группах I и II

по сравнению с группой III ($p_{I-III}=0,003$; $p_{II-III}=0,004$). Уровни $M_{исх}$ в начале исследования в группах I и II были значимо ниже, чем в группе III ($p_{I-III}=0,004$; $p_{II-III}<0,001$). В ходе выполнения пробы показатели $M_{макс}$ в группах I и II продемонстрировали значительное повышение, однако уровней группы III не достигли ($p=0,012$; $p=0,003$). Разницы между начальными и конечными показателями РКК в группе I выявлено не было (–12,4 %, $p=0,056$). Между тем в группе II прирост РКК составил 120 % ($p<0,001$).

Изучение прироста исходных показателей РКК не выявил различий между группой I и II ($\Delta_{2исх}=18,9 \%$, $p=0,1144$). Конечные же результаты РКК отличаются значимо в группе II ($\Delta_{2фин}=198 \%$, $p<0,001$). Результаты окклюзионной пробы позволили выявить значимые отличия в РКК между исследуемыми группами и группой контроля.

Нами также проведено сравнение исходных показателей микроциркуляции, полученных в ходе исследования. Учитывая то, что изучение базальной микроциркуляции, проведение постуральной (ортостатической) и окклюзионной проб выполнялись последовательно в один день, то показатели перфузии (показатель M при определении базальной микроциркуляции, $M_{исх}$ в постуральной и $M_{исх}$ в окклюзионной пробах) должны быть сопоставимыми и значимо не отличаться друг от друга. Статистический анализ подтвердил отсутствие различий данных параметров как в группе I, где показатель перфузии M при определении базальной микроциркуляции составил 7,41±3,97 пф. ед., показатель перфузии $M_{исх}$ в ортостатической пробе – 7,75±1,8 пф. ед. ($p=0,583$), показатель перфузии $M_{исх}$ в окклюзионной пробе – 7,10±1,72 пф. ед. ($p=0,134$). Аналогичные результаты получены и в группе II: $M=6,01\pm1,89$ пф. ед., $M_{исх}$ в ортостатической пробе – 6,69±1,51 пф. ед. ($p=0,07$); $M_{исх}$ в окклюзионной пробе – 6,49±2,10 пф. ед. ($p=0,15$). Сравнение обсуждаемых показателей между группами также не выявило значимых отличий исходных

Резерв капиллярного кровотока нижних конечностей у больных СД2 и ДПН
(результаты окклюзионной пробы)

Table 5

The reserve of capillary blood flow according to the results of the occlusal test

Показатель	Группа III (контроль)	Группа I		Группа II		Р I=II через 24 недели
		исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели	
M _{исх} , пф. ед.	9,09±1,77	7,10±1,72	6,74±1,75\$	6,49±2,10	7,54±2,89#§	*
M _{макс} , пф. ед.	17,33±3,63	9,73±2,25	8,97±3,6\$	9,59±3,15	14,57 ±3,63#§	*
РКК, %	95,1±34,6	40,85±20,3	35,79±17,1\$	48,57±18,56	106,84±44,8#§	*
Δ ₁		Δ ₁ =12,4 %, p=0,05		Δ ₁ =+120 %, p<0,001		
Δ ₂		Δ _{2исх} = 8,9 %, p=0,11; Δ _{2фин} = +198 %, p<0,001				

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения; $M_{исх}$ – показатель перфузии до пробы; $M_{макс}$ – максимальный показатель перфузии; РКК – резерв капиллярного кровотока, %; Δ_1 – разница в группах до и после 24 недель приема колекальциферола с точным значением р; $\Delta_{2исх}$ – разница между группами до приема колекальциферола с точным значением р; $\Delta_{2фин}$ – разница между группами после 24 недель приема колекальциферола с точным значением р; * $p<0,05$ между группами; # – $p<0,05$ – по сравнению с предыдущими результатами; \$ – $p<0,05$ по сравнению с группой контроля.

параметров ($M_{грI-грII}$, $p=0,14$, $M_{исх\ пост\ грI-грII}$, $p=0,39$, $M_{исх\ окк\ грI-грII}$, $p=0,22$). Таким образом, полученные в ходе ЛДФ исследования продемонстрировали устойчивые показатели кожной микроциркуляции.

Известно, что в патогенезе развития осложнений СД важную роль играет гипергликемия и маркеры воспаления [7, 24]. На сосудистую стенку непосредственно оказывают влияние как процесс гликирования белков, так и повышение активности некоторых маркеров иммунного воспаления. Эти процессы по отдельности и в сочетании ухудшают эластичность сосудов и микроциркуляцию, чем способствуют формированию микрососудистых осложнений. Изменения кожной микроциркуляции, фиксируемые методом ЛДФ, являются отражением сложных и многочисленных метаболических реакций в тканях, направленных на поддержание гемодинамического гомеостаза. Поэтому все чаще метод ЛДФ используется для изучения эндотелиальной и нейроваскулярной регуляции микрососудистой функции, а также ее реакции на лекарственные препараты [25]. Используемый нами метод ЛДФ позволил оценить уровень микроциркуляции кожи и показал, что параметры базальной микроциркуляции, двух физиологических проб значимо снижены у больных СД II типа с длительностью заболевания более 5 лет по сравнению с аналогичными параметрами у лиц без СД. Выявленное снижение показателей микроциркуляции, постуральной (ортостатической) и окклюзионной проб у больных СД, возможно, объясняется ригидностью стенок сосудов в условиях активации оксидативного стресса, глюкозотоксичности, повреждения иннервации у больных СД. Дополнительно нами было установлено, что некоторые пациенты с СД плохо переносят окклюзионную пробу из-за возникающего на фоне нагнетания манжеты воздухом до рекомендуемых инструкцией 220–250 мм рт. ст. выраженного болевого синдрома в нижней конечности, что суживает диапазон применения окклюзионной пробы у пациентов с СД с выраженной ДПН.

Мы изучали влияние приема как физиологических, так и больших доз витамина D, на метаболические процессы и изменение микроциркуляции. Нами установлена высокая встречаемость – в 83 % случаев – дефицита/недостаточности витамина D как у больных СД, так и в группе контроля, что соответствует ранее опубликованным данным [21]. Сегодня различные отечественные и международные ассоциации рекомендуют обязательный прием профилактических доз витамина D независимо от пола и возраста [12]. Прием таких малых доз колекальциферола (5000 МЕ в неделю) на протяжении 24 недель не только не позволил достичь адекватного уровня обеспеченности витамином D среди больных СД, но и не повлиял на показатели микроциркуляции. В то же время добавление к основной сахароснижающей и сопутствующей терапии колекальциферола в супрафизиологической дозе (40 000 МЕ в неделю) на протяжении тех же 24 недель позволило достичь адекватного уровня сыровоточного 25(OH)D у всех больных, снизить ИМТ и уровень HbA1c, а также улучшить показатели микроциркуляции до и на фоне проведения функциональных проб. Эффект больших доз витамина D можно частично объяснить тем, что сосудистые эндотелиальные клетки содержат рецептор витамина D, через который происходит его прямое защитное воздействие на эндотелий [24, 26]. Вторым возможным механизмом влияния витамина D на микрососудистое русло может быть стимуляция выработки трансмембранного белка α -Kloto. Известно, что дефицит α -Kloto в сыворотке ассоциирован с сердечно-сосудистыми осложнениями и снижается с возрастом [27]. Помимо этого, улучшение гликемического профиля на фоне терапии, а также, возможно, положительное влияние витамина D на системные про- и противовоспалительные маркеры способствуют улучшению микроциркуляции у больных СД. В ранее проведенных исследованиях было показано, что методом ЛДФ можно обнаружить изменения в микроциркуляторном русле кожи у больных

СД2 и ДПН [3]. Нами установлено, что метод ЛДФ применим как для исходного определения, так и для динамического наблюдения за изменениями базовых показателей ЛДФ-исследования, включая использование функциональных проб.

Выводы

1. Метод ЛДФ позволил выявить снижение показателей кожной микроциркуляции при исходном исследовании и в ходе проведения функциональных проб (ортостатической и окклюзионной) у больных СД2 и ДПН по сравнению с группой контроля без СД2. С учетом лучшей переносимости можно рекомендовать использование постуральной (ортостатической) пробы для оценки параметров кожной микроциркуляции у пациентов СД2 типа и ДПН.

2. Прием колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю на протяжении 24 недель приводит к нормализации уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у 100 % больных, в то время как прием в дозе 5000 МЕ в неделю ассоциирован с незначительным повышением концентрации 25(ОН)D и сохранением недостатка и дефицита витамина D в большинстве случаев.

3. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю на протяжении 24 недель у больных СД2 и ДПН ассоциирована с положительной динамикой показателей ЛДФ кожной микроциркуляции, снижением ИМТ и уровня HbA1c. В то же время терапия в дозе 5000 МЕ в неделю на протяжении 24 недель не оказывает влияние на показатели ЛДФ, ИМТ и уровня HbA1c.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2017 Jan 19;16(1). Doi: 10.1186/s12933-016-0487-1.
2. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
3. Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. LDF method capabilities in the estimation of age-related features of the microcirculation system functioning. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):80–6. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86.
4. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казан. мед. журн. – 2014. – Т. 95, № 1. С. 63–69. [Barhatov IV. *Primenenie lazernoj dopplerovskoj floumetrii dlja ocenki narushenij sistemy mikrocirkuljacii krovi cheloveka*. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2014; 95(1):63–69. (In Russ.)].
5. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. и др. Оптическая неинвазивная диагностика функционального

состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32. [Zharkih EV, Makovik IN, Potapova EV, Drjomin VV, Zherebcov EA, Zherebcova AI, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. *Opticheskaja neinvazivnaja diagnostika funkcional'nogo sostojanija mikrocirkuljatornogo rusla pacientov s narusheniem perifericheskoy mikrogemodinamiki*. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):23–32. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32.

6. Liu E, Meigs JB, Pittas AG et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1627–1633. Doi: 10.3945/ajcn.2009.28441.

7. He R, Hu Y, Zeng H et al. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2). Doi: 10.1002/dmrr.2820.

8. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1c in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci*. 2017;33(4):881–885. Doi: 10.12669/pjms.334.12288.

9. Basit A, Basit KA, Fawwad A et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000148. Doi: 10.1136/bmjdr-2015-000148.

10. Stepanova AP, Karonova TL, Jude EB. Vitamin D Supplementation and Microcirculation Parameters in Diabetic Patients with Neuropathy. *Diabetes*. 2018;67(Suppl 1):556. Doi: 10.2337/db18-556-p.

11. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й вып. // Сахар. диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. *Standards of specialized diabetes care*. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/dm20171s8.

12. Пугарова Е. А., Рожинская Л. Я., Беляя Ж. Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaia LIa, Belaia Zhe et al. *Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults*. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/probl201662460-84.

13. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150–154.

14. Жукова Л. А., Лебедев Т. Ю., Гуламов А. А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение: метод. рекомендации. – М., 2003. [Zhukova LA, Lebedev TYu, Gulamov AA. *Quantitative assessment of severity of neuropathy of patients with diabetes mellitus, its prevention and treatment*. *Methodological recommendations*. Moscow. 2003. (In Russ.)].

15. Jasik M, Karnafel W, Liebert A, Juskowa J, Maniewski R. Multichannel laser doppler evaluation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000 Sep;50:128. Doi: 10.1016/s0168-8227(00)81894-x.

16. Козлов В. И., Морозов М. В., Гурова О. А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела //

Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1 (41). – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2012;11(1):58–61 (In Russ.)].

17. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: ЛИБРОКОМ, 2013. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem: kolebaniya, informatsiya, nelineynost'. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow, LIBROKOM. 2013. (In Russ.)].

18. Козлов В. И. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей. – М., 2012. – 32 с. [Kozlov VI et al. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v ocenke sostojaniya i rasstrojstv mikrocirkuljacii krovi. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. Moscow. 2012:32. (In Russ.)].

19. Сизова Т. М. Статистика: учеб. пособие. – СПб.: СПб ГУИТМО, 2005. – 80 с. [Sizova TM. Statistika. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg, SPb GUITMO. 2005:80. (In Russ.)].

20. Enderlein G, Pocock, S. J.: Clinical Trials – a practical approach. Chichester – New York – Brisbane – Toronto – Singapore, John Wiley & Sons. 1983:265. Doi: 10.1002/bimj.4710270604.

21. Karonova T, Andreeva A, Nikitina I, Belyaeva O, Mokhova E, Galkina O, Vasilyeva E, Grineva E. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2016;164:230–234. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.026.

22. Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альманах клин. медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 249–259. [Lapitan DG, Rogatkin DA. Funktsional'nye issledovaniya sistemy mikrocirkuljacii krovi metodom lazernoj doplerovskoj floumetrii v klinicheskoy medicine: problemy i perspektivy. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2016;44(2):249–259. (In Russ.)].

23. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. Annals of Nutrition and Metabolism. 2018;72(2):87–95. Doi: 10.1159/000486536.

24. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии / А. П. Степанова, Т. Л. Каронова, А. А. Быстрова, В. Б. Бреговский //

Сахар. диабет. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 301–306. [Stepanova AP, Karonova TL, Byistrova AA, Bregovsky VB. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. Diabetes Mellitus. 2018;21(4):301–306. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/dm9583.

25. Cracowski J-L, Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. Microcirculation. 2016 Jul;23(5):337–344. Doi: 10.1111/micc.12257

26. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. Journal of the American Heart Association. 2018 Oct 2;7(19):e02709. Doi: 10.1161/jaha.117.004294.

27. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. Heart. 2013 Oct 28;100(1):34–40. Doi: http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304746.

Информация об авторах

Степанова Анна Павловна – аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: annstepanova12@gmail.com.

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: karonova@mail.ru.

Галагуза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Authors information

Stepanova Anna P. – MD, PhD student, faculty therapy department of Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: annstepanova12@gmail.com

Karonova Tatiana L. – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor of faculty therapy department of Pavlov University, professor Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: karonova@mail.ru.

Galagudza Mikhail M. – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Corresponding Member, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.