

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

Глазков А.А.^{1,2}, Куликов Д.А.¹, Древалъ А.В.¹, Ковалева Ю.А.¹, Шумский В.И.¹, Рогаткин Д.А.¹

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., 31/5, Российская Федерация

Актуальность. Ранним звеном патогенеза осложнений сахарного диабета (СД) являются системные микроциркуляторные нарушения. При этом в эндокринологии наблюдается дефицит методов объективной оценки состояния микроциркуляторного русла.

Цель – разработка способа диагностики микроциркуляторных нарушений у больных СД методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Материал и методы. В исследование включены 11 пациентов с СД в стадии декомпенсации (средний уровень гликированного гемоглобина составил $9,1 \pm 2,2\%$) с длительностью заболевания более пяти лет. В контрольную группу вошли 11 здоровых добровольцев. Кожную микроциркуляцию крови измеряли с помощью диагностического комплекса ЛАКК-02. Исследовали состояние кожной микроциркуляции крови в условиях проведения функциональных воздействий: окклюзионного, теплового, холодового, ортостатического (постурального), их комбинаций и различной длительности действия. Для количественных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), гипотезы о наличии различий между группами проверяли с использованием двустороннего критерия Стьюдента.

Основные результаты. В ходе исследования были разработаны функциональные диагностические пробы с применением комбинации теплового и ортостатического воздействия. Использование разработанных проб в комплексе с переводом стандартного показателя микроциркуляции, измеряемого в перфузионных единицах, в относительные значения путем деления индекса микроциркуляции в каждый момент времени на среднее значение данного индекса за базовый период позволило выявить значимые различия индекса микроциркуляции у больных СД и контрольной группы в момент комбинированного функционального воздействия: для пробы на ноге значение относительного индекса микроциркуляции составило $3,2 \pm 1,9$ в исследуемой группе и $6,3 \pm 4,6$ – в контрольной ($p=0,05$), для пробы на руке – $3,3 \pm 1,4$ и $5,3 \pm 2,8$ соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Разработанный способ продемонстрировал эффективность в выявлении микроциркуляторных нарушений у больных СД. В перспективе он может быть использован для ранней диагностики сосудистых осложнений, а также в качестве дополнительного метода контроля эффективности медикаментозной терапии СД.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, неинвазивная диагностика, сахарный диабет, осложнения сахарного диабета, функциональные пробы, ранняя диагностика, микроциркуляция, микроциркуляторные нарушения.

DEVELOPMENT OF NON-INVASIVE METHOD FOR BLOOD MICROCIRCULATION DISORDERS DIAGNOSTICS IN DIABETIC PATIENTS USING LASER DOPPLER FLOWMETRY

Glazkov A.A.^{1,2}, Kulikov D.A.¹, Dreval' A.V.¹, Kovaleva Yu.A.¹, Shumskii V.I.¹, Rogatkin D.A.¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., 129110 Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University; 31/5 Lomonosovskiy prospekt, 119192 Moscow, Russian Federation

Background: Pathogenesis of diabetes complications is due to systemic microcirculatory disturbances, while there is a deficit in instrumental methods of objective assessment of the microvasculature.

Aim: To provide diagnostics of microcirculatory disorders in patients with diabetes mellitus (DM) using laser Doppler flowmetry.

Materials and methods: The study included 11 patients with decompensated type 1 and type 2 DM (HbA1c level – $9.1 \pm 2.2\%$), the duration of the disease being more than 5 years. The control group consisted of 11 healthy volunteers. Blood microcirculation in skin was measured using LAKK-02 system. We examined the condition of blood microcirculation during the functional testing (occlusion, heat, cold, orthostatic) in different combinations and durations of action. For analysis of the quantitative data, the mean values and standard deviations were calculated ($M \pm SD$), the differences between the groups were tested using the double-sided Student's test.

Results: The diagnostic tests using a combination of thermal and orthostatic effects were developed. The said diagnostic functional testing and transformation of perfusion units into the relative values of microcirculation (by dividing perfusion index by the average value of microcirculation during the base period) revealed significant differences in microcirculation levels between

diabetic patients and the control group: for foot testing, relative microcirculation indices were 3.2 ± 1.9 in the study group and 6.3 ± 4.6 in the control group ($p=0.05$), for hand testing, the relative indexes were 3.3 ± 1.4 and 5.3 ± 2.8 , respectively ($p < 0.05$).

Conclusion: The developed method has demonstrated the efficacy of detection of microcirculatory disorders in patients with diabetes. In future, it can be used for the early diagnosis of diabetic vascular complications and as an additional method for monitoring the effectiveness of DM treatment.

Keywords: laser Doppler flowmetry, non-invasive diagnostics, diabetes mellitus, complications of diabetes, functional tests, early diagnosis, microcirculation, microcirculatory disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская, социальная и экономическая значимость сахарного диабета (СД) в первую очередь определяется высокой распространенностью этого заболевания, а также частотой развития у пациентов инвалидизирующих и снижающих качество жизни осложнений. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2013 г. в мире насчитывалось 382 млн больных СД, а затраты на лечение составили 548 млрд долларов США, что составляет 11% от международного финансирования здравоохранения. Российская Федерация находится на пятом месте в мире по абсолютному числу больных СД [1].

На момент постановки диагноза СД 2-го типа у 40% пациентов уже имеются осложнения [2]. Системные микроциркуляторные нарушения играют ключевую роль в патогенезе осложнений СД [3]. В клинической диабетологии наблюдается дефицит методов объективной оценки состояния микроциркуляторного русла [4]. Большинство используемых в настоящий момент тестов являются либо субъективными (офтальмоскопия, капилляроскопия и др.), либо инвазивными. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) дает возможность неинвазивно исследовать микроциркуляторное русло [5]. К сожалению, существующие методики использо-

вания ЛДФ вследствие высокой физиологической вариативности параметров кровотока и технологических (конструктивных) особенностей приборов дают противоречивые результаты, не позволяющие применять эти методики в клинической практике. Исследование базового уровня кровотока неинформативно вследствие высокой индивидуальной вариативности данного параметра. Одним из возможных способов повышения информативности исследования является использование функциональных проб, однако результаты работ с применением традиционных функциональных проб также противоречивы [6, 7].

Цель работы – разработка способа диагностики микроциркуляторных нарушений у больных СД методом лазерной доплеровской флоуметрии. Задачи исследования: создание информативных и специфичных для СД функциональных проб, разработка алгоритма обследования пациентов и способа дальнейшей обработки данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 11 пациентов с СД 1-го и 2-го типов в стадии декомпенсации с длительностью заболевания более пяти лет. Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 16,5$ года, средний уровень гликированного гемоглобина – $9,1 \pm 2,2\%$. Кон-

Глазков Алексей Андреевич – лаборант лаборатории медико-физических исследований МОНИКИ, студент факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. **Куликов Дмитрий Александрович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований МОНИКИ. **Древал Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области. **Ковалева Юлия Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ. **Шумский Вячеслав Иванович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. МОНИКИ, заслуженный врач РФ. **Рогаткин Дмитрий Алексеевич** – д-р техн. наук, зав. лабораторией медико-физических исследований МОНИКИ.

Для корреспонденции: Глазков Алексей Андреевич – 140180, Московская обл., г. Жуковский, ул. Грищенко, 4-41, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 250 30 09. E-mail: staaglz@gmail.com

Glazkov Aleksey Andreevich – laboratory worker, Laboratory of Medical and Physics Research, MONIKI; student of the Faculty of Fundamental Medicine, MSU. **Kulikov Dmitry Aleksandrovich** – MD, PhD, senior researcher, Laboratory of Medical and Physics Research, MONIKI. **Dreval Aleksandr Vasil'evich** – MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Endocrinology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; the Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI; the Chief Endocrinologist of the Moscow Region. **Kovaleva Yuliya Aleksandrovna** – MD, PhD, senior researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Shumskii Vyacheslav Ivanovich** – MD, PhD, Professor, chief researcher, MONIKI; Honored Physician of Russian Federation. **Rogatkin Dmitry Alekseevich** – PhD, the Head of the Laboratory of Medical and Physics Research, MONIKI.

Correspondence to: Glazkov Aleksey Andreevich – 4-41 Grishchenko ul., 140180 Zhukovskiy, Moskovskaya oblast', Russian Federation. Тел.: +7 (916) 250 30 09. E-mail: staaglz@gmail.com

трольную группу составили 11 здоровых добровольцев, средний возраст – 22,6±2 года. Кожную микроциркуляцию крови регистрировали с использованием комплекса ЛАКК-02, частота измерений (ν) – 20 Гц. Исследовали состояние кожной микроциркуляции крови в условиях проведения функциональных воздействий: окклюзионного, теплового, холодного, ортостатического (постурального), их комбинаций и различной длительности действия. В ходе анализа индекс микроциркуляции переводили из стандартных значений в перфузионных единицах (п.е.) в относительные путем деления индекса микроциркуляции в каждый момент времени на среднее значение данного индекса за базовый период. Для количественных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), гипотезы о наличии различий между группами проверяли с использованием двустороннего критерия Стьюдента. На рисунке приведены средние показатели стандартных и относительных значений и стандартные ошибки среднего индекса микроциркуляции в каждый момент времени.

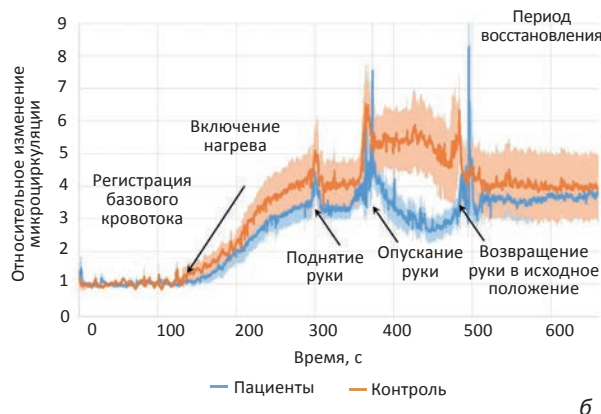
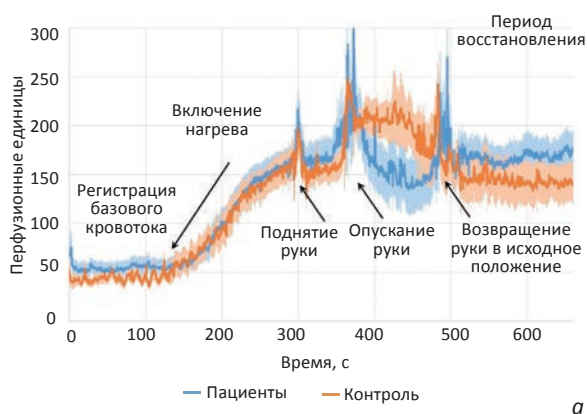
РЕЗУЛЬТАТЫ

Были изучены различные виды функциональных воздействий: окклюзионное, тепловое, холодное, ортостатическое (постуральное). Исходя из патогенеза осложнений СД, особое внимание было уделено тепловому воздействию, поскольку при этом заболевании в первую очередь повреждаются немиелинизированные ноцицептивные С-волокна, которые активируются при нагревании выше 41 °С [8]. Наибольшая информативность проб (различия показателей микроциркуляции у пациентов с СД и здоровых добровольцев) была достигнута при

комбинации теплового и ортостатического воздействий.

Разработанные пробы включают в себя регистрацию базового уровня кровотока, нагрев кожных покровов в точке измерения до 42±1 °С, после которого следует постуральное воздействие, осуществляемое путем смены положения тела/конечности пациента, и затем – регистрация кровотока в период восстановления (в исходном положении). Каждому обследуемому последовательно проводили измерения микроциркуляции крови на волосистой коже тыльной части кисти и стопы. По результатам проведения проб на ногах средние значения индекса микроциркуляции в момент комбинации постурального и температурного (сочетание нагревания и изменения положения тела – опускания ног) воздействия составили 155,5±73,2 п.е. в группе больных СД и 167,4±70,8 п.е. в контрольной группе ($p > 0,05$). Для проб на руках в момент сочетания нагревания и изменения положения конечности (опускания руки) эти значения составили 162,1±87,4 и 202,8±62,1 п.е. ($p > 0,05$) соответственно. Для повышения информативности исследования у каждого испытуемого значения индекса микроциркуляции были переведены из стандартных (п.е.) в относительные путем деления индекса микроциркуляции в каждый момент времени на среднее значение данного индекса за базовый период, а затем для каждого пациента рассчитывали среднее значение относительного индекса (I_{rel}) микроциркуляции в момент комбинации температурного и ортостатического воздействий следующим образом:

$$I_{rel} = \frac{\sum_{i=vt_1}^{vt_2} I_m(i)}{vt_2 - vt_1}$$



Графики зависимости средних стандартных (а) и относительных (б) значений индекса микроциркуляции от времени при выполнении постурально-тепловой пробы на руке в контрольной и исследуемой группах

где I_{rel} – среднее значение индекса микроциркуляции в относительных значениях в момент комбинации функциональных воздействий;

$I_m(i)$ – значение индекса микроциркуляции в п.е. в момент текущего измерения;

I_b – среднее значение индекса микроциркуляции в п.е. за базовый период;

t_1 и t_2 – временные точки, ограничивающие период комбинации двух воздействий;

ν – частота регистрации параметров кровотока.

На рисунке представлены графики зависимости индекса микроциркуляции от времени для пробы на руках в стандартных и относительных значениях.

Среднее значение относительного индекса микроциркуляции (I_{rel}) в момент комбинации теплового и постурального воздействий для пробы на ногах составило $3,2 \pm 1,9$ в группе больных СД и $6,3 \pm 4,6$ в контрольной группе ($p=0,05$). Для пробы на руках среднее значение этого индекса составило $3,3 \pm 1,4$ и $5,3 \pm 2,8$ ($p < 0,05$) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включали пациентов с длительным «стажем» заболевания и высоким уровнем гликированного гемоглобина. Использование в качестве группы контроля молодых относительно здоровых добровольцев обусловлено необходимостью поиска типичных изменений микроциркуляции, развивающихся в условиях хронической гипергликемии. Разработаны пробы, позволяющие зарегистрировать наиболее значимые различия состояния системы микроциркуляции у пациентов с хронической гипергликемией в сравнении с группой интактного контроля. Однако даже использование этих проб требует специальной обработки данных (исследования именно относительных значений микроциркуляции) для получения статистически значимых результатов.

Анализ опубликованных в ведущих научных изданиях работ показывает, что исследование кожной микроциркуляции крови может быть использовано в ранней и даже доклинической диагностике микрососудистых осложнений СД [9, 10, 11]. Кроме того, с учетом патогенетической роли микроциркуляторных нарушений в развитии инсулинорезистентности, а также влияния хронической гипергликемии на состояние кожной микроциркуляции крови можно

предполагать перспективность данного подхода и для оценки эффективности медикаментозной терапии СД [12, 13].

Профилактика развития осложнений и качественный контроль эффективности лечения позволят значительно снизить частоту инвалидизации и летальности больных СД, улучшить их качество жизни.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6th edition. International Diabetes Federation; 2013. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет 2013;(3):4-10. [Dedov I.I. Innovative technologies for treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Sakharnyy diabet 2013;(3):4-10 (in Russian)].
3. Rask-Madsen C., King G.L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. Cell Metab 2013;17(1):20-33.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
5. Fredriksson I., Larsson M., Nyström F.H., Länne T., Ostgren C.J., Strömberg T. Reduced arteriovenous shunting capacity after local heating and redistribution of baseline skin blood flow in type 2 diabetes assessed with velocity-resolved quantitative laser Doppler flowmetry. Diabetes 2010;59(7):1578-84.
6. Rendell M., Bamisedun O. Diabetic cutaneous microangiopathy. Am J Med 1992;93(6):611-8.
7. Colberg S.R., Parson H.K., Nunnold T., Herriott M.T., Vinik A.I. Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes. Microvasc res 2006;71(2):121-7.
8. Stansberry K.B., Peppard H.R., Babyak L.M., Popp G., McNitt P.M., Vinik A.I. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. Diabetes Care 1999;22(9):1549-54.
9. Jörneskog G., Kalani M., Kuhl J., Båvenholm P., Katz A., Allstrand G., Alvarsson M., Efendic S., Ostenson C.G., Pernow J., Wahren J., Brismar K. Early microvascular dysfunction in healthy normal-weight males with heredity for type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(6):1495-7.
10. Czernichow S., Greenfield J.R., Galan P., Bastard J.P., Charnaux N., Samaras K., Safar M.E., Blacher J., Hercberg S., Levy B.I. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. J Hypertens 2010;28(2):325-32.
11. Clark M.G. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295(4):E732-50.
12. Franklin V.L., Khan F., Kennedy G., Belch J.J., Greene S.A. Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes. Diabetologia 2008;51(2):353-60.
13. Jarnert C., Kalani M., Rydén L., Böhm F. Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction (DADD) study. Diab Vasc Dis Res 2012;9(4):287-95.