

**ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕАКТИВНОСТИ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ И РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ****Глазкова П.А.², Куликов Д.А.^{2,3}, Глазков А.А.², Рогаткин Д.А.²,
Куликов А.В.*⁴, Козлова К.А.², Терпигорев С.А.², Шехян Г.Г.²,
Ковалева Ю.А.², Шестакова Т.П.², Нечаева О.А.²,
Древал А.В.², Палеев Ф.Н.¹**

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.38.46.007

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии Министерства здравоохранения РФ», Москва² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Национальный научно-исследовательский институт
общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва⁴ ФГБУ науки Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН, Пущино**Резюме.** Существует предположение о важной роли нарушений микроциркуляции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Цель: изучить взаимосвязь нарушений кожной микроциркуляции и риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.

Методы: было проведено наблюдательное, одноцентровое, одномоментное, выборочное исследование. Критерии включения в исследование: пациенты с сахарным диабетом в возрасте от 30 до 74 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания периферических артерий). Всем пациентам проводили оценку реактивности кожной микроциркуляции при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии в ходе тепловой пробы. На основании медианы прироста микроциркуляции обследуемых делили на две подгруппы: подгруппа пациентов с «высокой» реактивностью и с «низкой» реактивностью микроциркуляции. Десятилетний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний оценивали при помощи Фрамингемской шкалы (модификация от 2008 г.).

Результаты: Подгруппа пациентов с «высокой» реактивностью микроциркуляции (n = 21; медиана возраста 55 [40; 59] 18 женщин; 3 мужчины) и подгруппа пациентов с «низкой» реактивностью (n = 21; медиана возраста 60 [54; 64]; 14 женщин; 7 мужчины) были сопоставимы по полу, индексу массы тела, статусу курения, типу сахарного диабета, микроциркуляторным осложнениям сахарного диабета, стажу, гликированному гемоглобину, уровню общего холестерина, уровню липопротеинов высокой плотности (p > 0,05 для всех сравнений). Пациенты с «высокой» реактивностью микроциркуляции имели значительно меньший 10-летний риск развития первого сердечно-сосудистого заболевания, оцененный по Фрамингемской шкале, чем подгруппа пациентов с «низкой» реактивностью микроциркуляции 13,9 [8,8; 22,9] % и 27,4 [18,7; 35,1] %, соответственно (p = 0,012).

Заключение: снижение реактивности кожной микроциркуляции при нагреве ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Оценка кожной микроциркуляции в перспективе может улучшить точность прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом и может быть рассмотрена в качестве дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска.

Ключевые слова: сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; риск; микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия.**RELATIONSHIP BETWEEN THE REACTIVITY OF SKIN
MICROCIRCULATION AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS****Glazkova P.A.², Kulikov D.A.^{2,3}, Glazkov A.A.², Rogatkin D.A.², Kulikov A.B.*⁴,
Kozlova K.A.², Terpigorev S.A.², Shekhyan G.G.², Kovaleva Yu.A.²,
Shestakova T.P.², Nechaeva O.A.², Dreval A.V.², Paleev F.N.¹**¹ Federal State budget organization National medical research center of cardiology
of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow² Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow³ Federal Scientific State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research
Institute of Health», Moscow⁴ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences,
Moscow**Abstract.** Background: It is suggested that microcirculation disorders play an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases, including in patients with diabetes mellitus.

Aims: The purpose of this research is to study the relationship between skin microcirculation disorders and the risk of cardiovascular diseases in diabetic patients.

Materials and methods: Study subjects included patients with diabetes mellitus aged 30 to 74 years without established cardiovascular diseases (angina pectoris, chronic heart failure, history of myocardial infarction, history of stroke, peripheral artery diseases). The reactivity of skin microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry during a heating test. Based on the median of a microcirculation growth, the subjects were divided into two subgroups: the subgroup of patients with "high" and the subgroup of patients with "low" reactivity of microcirculation. The 10-year cardiovascular risk was assessed using the Framingham Score (modification of 2008).

Results: The subgroup of patients with "high" reactivity of microcirculation (n=21; median age 55 [40; 59]; 18 females; 3 males) and the subgroup of patients with "low" reactivity (n = 21; median age 60 [54; 64]; 14 females; 7 males) were comparable in sex, body mass index, smoking status, type of diabetes, microcirculatory complications of diabetes, diabetes duration, glycosylated hemoglobin level, total cholesterol level, high-density lipoprotein level (p > 0.05 for all comparisons). Patients with "high" microcirculation reactivity had significantly lower 10-year risk of the first cardiovascular disease, estimated according to Framingham score, than the subgroup of patients with "low" microcirculation reactivity (13.9 [8.8; 22.9] % and 27.4 [18.7; 35.1] %, respectively; p = 0.012).

Conclusions: Reduced reactivity of skin microcirculation during heating is associated with increased risk of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus. Evaluation of skin microcirculation in prospect may improve the accuracy of cardiovascular disease prediction in diabetic patients and may be considered as an additional cardiovascular risk factor.

Keywords: diabetes mellitus; cardiovascular diseases; risk; microcirculation; laser-Doppler flowmetry.

* e-mail: zdolsk2@gmail.com

Обоснование

Роль нарушений микроциркуляции крови (МЦК) в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) активно обсуждается [1]. МЦК — это процесс движения крови по сосудам малого диаметра [2]. Нет единого мнения о том, какие именно сосуды попадают под это определение, однако в научной литературе часто под МЦК понимают циркуляцию крови по сосудам диаметром менее 150 мкм, таким образом, это звено сосудистого русла включает в себя артериолы, капилляры, венулы [3; 4]. Кожа является удобным органом для неинвазивной, количественной оценки состояния МЦК [5; 6].

Одним из методов, позволяющих исследовать кожную МЦК (перфузию тканей кровью, состоятельность регуляторных механизмов за счёт применения функциональных проб), является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [7]. Чаще всего в оценке кожной микроциркуляции прибегают к исследованию способности сосудов кожи к вазодилатации в ответ на локальный нагрев и временную артериальную окклюзию (тепловая и окклюзионная функциональные пробы) [1].

Показано, что нарушения МЦК в коже выявляются у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью [8–12]. Более того, ряд публикаций демонстрирует, что эти нарушения могут быть зарегистрированы на самых ранних стадиях заболевания или даже предшествовать ему [13; 14].

Известно, что такие сердечно-сосудистые факторы риска как курение [15], ожирение [16], возраст [17] тоже ассоциированы с изменениями кожной МЦК. Именно поэтому в последнее время все чаще нарушение МЦК рассматривается не только как поражение органа-мишени, но и как патогенетическое звено в развитии ССЗ [1].

Большое количество работ посвящено изучению кожной МЦК у пациентов с сахарным диабетом (СД) [6; 7; 18]. Показана ассоциация между нарушениями кожной МЦК и такими осложнениями СД как ретинопатия, нефропатия, диабетическая стопа [19–21]. Более того, ряд исследований показывает, что нарушения кожной МЦК могут выявляться уже на стадии предиабета [18; 22]. Наличие СД значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности [23]. Известно, что ССЗ — основная причина смертности пациентов с СД. Частота артериальной гипертензии среди пациентов с СД значительно больше, чем во всей популяции, СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий [4; 24].

На сегодняшний день нет однозначного и всеобъемлющего объяснения такой сердечно-сосудистой «уязвимости» пациентов с СД. Нарушения МЦК могут быть рассмотрены в качестве фактора, обуславливающего агрессивное течение ССЗ у этой группы пациентов [4; 25].

Цель

Целью данной работы стало изучение взаимосвязи нарушений кожной МЦК и риска ССЗ у пациентов с СД.

Методы

Дизайн исследования — наблюдательное, одноцентровое, одномоментное, выборочное исследование. В исследование включали пациентов с установленным СД 1 или 2 типа в возрасте от 30 до 74 лет, проходивших стационарное или амбулаторное лечение на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Критерии не включения: установленные сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания периферических артерий), анемия с гемоглобином менее 90 г/л, наличие дерматологических заболеваний/нарушения целостности кожного покрова в области предплечья (в месте измерения кожной МЦК).

Всем пациентам проводили оценку реактивности кожной МЦК, на основании этого обследуемых делили на две подгруппы: подгруппа пациентов с «высокой» реактивностью МЦК и подгруппа пациентов с «низкой» реактивностью МЦК. Также всем участникам исследования оценивали риск развития ССЗ при помощи Фрамингемской шкалы (2008 год) [26].

Оценка реактивности кожной микроциркуляции

Оценку кожной МЦК проводили методом ЛДФ при помощи прибора ЛАКК-02 (ООО «НПП «Лазма», Россия). Показатель перфузии, измеренный методом ЛДФ, выражается в перфузионных единицах (ПЕ), он характеризует изменение потока крови в единицу времени в зондируемом объеме (около 1 мм³) и позволяет косвенно оценивать МЦК в анализируемом участке. Перфузию измеряли в ходе тепловой пробы, локальный нагрев проводили при помощи прибора ЛАКК-ТЕСТ (ООО НПП «Лазма», Россия). Прибор ЛАКК-ТЕСТ имеет нагревательный элемент с разъемом, позволяющим установить оптоволоконный датчик для измерения кожной МЦК прибора ЛАКК-02, что даёт возможность одновременно проводить нагрев и измерение МЦК в одной локализации.

Перед проведением процедуры каждый обследуемый в течение 15 минут сидел в расслабленном состоянии и адаптировался к условиям помещения (температура помещения 21–24 °С), после чего проводили оценку кожной МЦК. На тыльной поверхности предплечья правой руки на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава фиксировали нагревательный элемент и оптоволоконный датчик. Во время исследования пациент находился в сидячем положении, ноги не скрещены, руки — на горизонтальной поверхности ладонями вниз таким образом, что предплечья находились на уровне сердца. Первые 2 минуты проводилась регистрация базовой МЦК, температура нагревательного элемента в

этот период составляла $32,2^{\circ}\text{C}$ (I интервал 0–120 секунд). После чего на 120-й секунде включали локальный нагрев до температуры $42\pm 0,3^{\circ}\text{C}$, скорость нагрева составляла 2°C в секунду, через 5 минут после включения нагрева измерение останавливали (II интервал 121–420 секунд). Общее время проведения измерения составляло 7 минут (Рис. 1).

Далее рассчитывали параметры: базовая перфузия (БП), локальная тепловая гиперемия (ЛТГ), индекс тепловой гиперемии (ИТГ).

БП рассчитывали, как среднее значение перфузии в интервале I;

ЛТГ рассчитывали, как среднее значение участка максимальной перфузии в ответ на нагрев длительностью не менее 30 секунд;

ИТГ вычисляли по формуле: $\text{ИТГ} = \text{ЛТГ}/\text{БП} \times 100\%$.

На основании ИТГ все участники исследования были поделены на две подгруппы: подгруппа с «высокой» реактивностью МЦК и подгруппа с «низкой» реактивностью МЦК, деление проводилось по медиане ИТГ.

Оценка риска развития ССЗ

Риск развития ССЗ оценивали по Фрамингемской шкале (модификация 2008 года). Эта система определения сердечно-сосудистого риска позволяет оценивать общий 10-летний риск развития первого ССЗ. Под ССЗ понимается ИБС (сердечная смерть, инфаркт миокарда, коронарная недостаточность, стенокардия), инсульт (ишемический или геморрагический), транзиторная ишемическая атака, заболевания периферических артерий (перемежающаяся хромота), сердечная недостаточность. Шкала включает в себя оценку пола, возраста, общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), систолического артериального давления (САД), статуса курения, приема антигипертензивной терапии, наличия СД и подходит для лиц без установленных ССЗ в возрасте от 30 до 74 лет [26].

Этическая экспертиза

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации (пересмотр от 2013 г.) и был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (Протокол № 11 от 12 декабря 2017 года).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica 12 (Statsoft inc., USA). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [UQ; LQ]). Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты, сравнение качественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Статистически значимыми признавали раз-

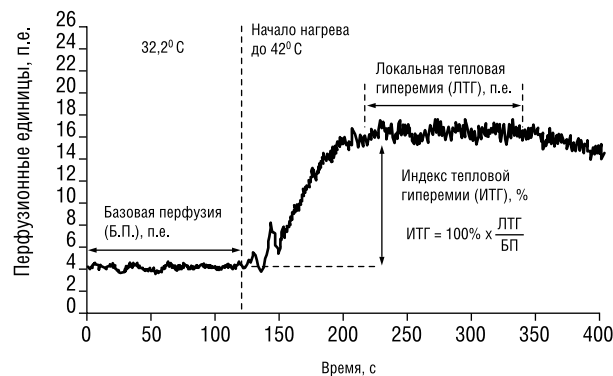


Рис. 1. Пример микроциркуляторной кривой и схема проведения тепловой пробы.

личия при вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 42 пациента. По результатам измерения МЦК всем участникам был рассчитан параметр ИТГ, отражающий процент прироста кожной МЦК в ответ на нагрев, медиана ИТГ составила 421 [276; 594] %. По этому параметру все обследуемые были поделены на две равные подгруппы: подгруппа пациентов с «высокой» реактивностью ($n = 21$) и подгруппа с «низкой» реактивностью МЦК ($n = 21$) (табл. 1).

Характеристика каждой из подгрупп и общей группы представлена в таблице 2.

В исследование было включено больше женщин, чем мужчин (10 мужчин и 32 женщины); средний возраст общей группы 57,5 лет. Обе подгруппы были сопоставимы по полу, индексу массы тела, статусу курения, типу СД, микроциркуляторным осложнениям СД, стажу СД, гликированному гемоглобину, ОХ, ЛПВП, терапии. Как было упомянуто выше, все эти факторы могут оказывать влияние на реактивность МЦК. Отсутствие значимых различий в этих параметрах между подгруппами позволяет предположить, что влияние данных факторов на ассоциацию между реактивностью микроциркуляторного русла и риском ССЗ в данном исследовании было минимально.

Табл. 1. Результаты оценки реактивности кожной микроциркуляции у пациентов

	Общая группа ($n = 42$) Me [UQ; LQ]	Подгруппа с «высокой» реактивностью МЦК ($n = 21$) Me [UQ; LQ]	Подгруппа «низкой» реактивностью МЦК ($n = 21$) Me [UQ; LQ]	р сравнение подгрупп
БП, ПЕ	3,9 [2,8; 5,3]	2,8 [2; 3,7]	5,3 [4,2; 7,3]	<0,001*
ЛТГ, ПЕ	16,6 [13; 20,6]	17,6 [14; 19,9]	16,2 [12,3; 20,6]	0,421
ИТГ, %	421 [276; 594]	594 [542; 742]	276 [244; 319]	<0,001*

Примечание: БП — базовая перфузия; ИТГ — индекс тепловой гиперемии; ЛТГ — локальная тепловая гиперемия; * — статистически значимые различия.

Табл. 2. Характеристика обследуемых

	Общая группа (n = 42)	Подгруппа с «высокой» реактивностью МЦК (n = 21)	Подгруппа с «низкой» реактивностью МЦК (n = 21)	p-сравнение групп
Пол**, n (%) (мужской / женский)	10 (24%) / 32 (76%)	3 (14%) / 18 (86%)	7 (33%) / 14 (67%)	0,147
Возраст**, лет Me [UQ; LQ]	57,5 [50; 62]	55 [40; 59]	60 [54; 64]	0,023*
ИМТ, кг/м ² Me [UQ; LQ]	31,7 [27,4; 37,4]	28,7 [26,5; 36,5]	34,7 [28,5; 38,2]	0,201
Курение**, n (%)	11 (26%)	8 (38%)	3 (14%)	0,079
САД**, мм рт.ст. Me [UQ; LQ]	130 [115; 140]	125 [115; 130]	140 [120; 148]	0,029*
Тип СД, n (%) (СД 1 тип/СД 2 тип)	9 (21%) / 33 (79%)	6 (29%) / 15 (71%)	3 (14%) / 18 (86%)	0,259
Стаж СД Me [UQ; LQ]	12 [8; 18]	9,5 [7,3; 17,3]	15 [9; 19]	0,166
Микроциркуляторные осложнения:				
ДР, n (%)	10 (24%)	4 (19%)	6 (29%)	0,469
ДН, n (%)	15 (36%)	7 (33%)	8 (38%)	0,747
HbA1c, %	8,6 [7,8; 10]	8,5 [7,5; 9,6]	8,9 [7,9; 10]	0,19
Гемоглобин, г/л Me [UQ; LQ]	135,3 [128,8; 143]	135 [124,9; 141,2]	136,8 [130; 149,2]	0,419
ОХ**, ммоль/л Me [UQ; LQ]	5,2 [4,5; 6]	5,45 [4,5; 6,2]	4,9 [4,6; 5,5]	0,134
ЛПВП**, ммоль/л Me [UQ; LQ]	1,3 [0,94; 1,49]	1,42 [1,03; 1,51]	1,13 [0,9; 1,33]	0,138
ЛПНП, ммоль/л Me [UQ; LQ]	3,34 [2,7; 4,1]	3,5 [3; 4,6]	3 [2,6; 3,5]	0,037*
Получающие гипотензивную терапию**, n (%)	32 (76%)	14 (67%)	18 (86%)	0,147
Риск по Фрамингемской шкале Me [UQ; LQ]	20,2 [10,1; 32,4]	13,9 [8,8; 22,9]	27,4 [18,7; 35,1]	0,012*

Примечание: ДН — диабетическая нефропатия; ДР — диабетическая ретинопатия; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МЦК — микроциркуляция; ОХ — общий холестерин; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; HbA1c — гликированный гемоглобин; * — статистически значимые различия; ** — параметры, входящие в расчет риска по Фрамингемской шкале.

Подгруппа пациентов с «низкой» реактивностью была значимо старше, имела более высокий уровень САД и меньший уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Стоит отметить, что возраст и САД учитываются в оценке риска по Фрамингемской шкале. Оба этих параметра являются важными факторами сердечно-сосудистого риска [27], и, как было описано выше, возраст и повышение АД ассоциированы с микроциркуляторными нарушениями [8; 17]. На основании Фрамингемской шкалы её авторами была разработана система оценки сосудистого возраста. Этот параметр является более интуитивно понятным для пациентов, чем риск по Фрамингемской шкале. Однако, стоит заметить, что оценка сосудистого возраста производится на основании тех же параметров, что применяются во Фрамингемской шкале. Другими словами, сосудистый возраст опирается на оценку календарного возраста и учет сопутствующих факторов риска [28]. Таким образом, эта система практически не предполагает объективной инструментальной оценки сосудистой функции. Исследование кожной МЦК — это параметр, который потенциально может дополнить и объективизировать систему оценки сосудистого возраста. Данное исследование показало, что возраст, являясь важным фактором сердечно-сосудистого риска, ассоциирован со снижением реактивности кожной МЦК. Неизвестно, являются ли изменения кожной МЦК просто одним из проявлений возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, или это один из механизмов, через

которые осуществляется связь календарного возраста и повышенного риска ССЗ.

Также стоит отметить, что уровень ЛПНП у пациентов с «низкой» реактивностью МЦК был значимо ниже, чем у пациентов с «высокой» реактивностью. ЛПНП являются основной атерогенной фракцией липидов, и снижение этого параметра — главная цель гиполипидемической терапии [29]. Ряд исследований показывает отрицательную корреляцию уровня ЛПНП и реактивности кожной МЦК [30; 31], что противоречит полученному нами результату. Однако, стоит отметить, что в приведенных работах применялись другие алгоритмы оценки реактивности кожной МЦК. Более низкий уровень ЛПНП у пациентов с «низкой» реактивностью МЦК требует дальнейшего изучения, на полученный результат мог оказать влияние прием гиполипидемической или другой лекарственной терапии, что в данном исследовании не анализировалось.

Подгруппа пациентов с «высокой» реактивностью МЦК имела значимо меньший 10-летний риск ССЗ по Фрамингемской шкале, чем подгруппа пациентов «низкой» реактивностью ($p = 0,012$) (Рис. 2).

Фрамингемская шкала была создана на основании данных, полученных во Фрамингемском исследовании сердца (Framingham Heart Study), которое является «краеугольным камнем» в современной превентивной кардиологии, поскольку открыло эру оценки факторов сердечно-сосудистого риска [28; 32]. В отличие от активно

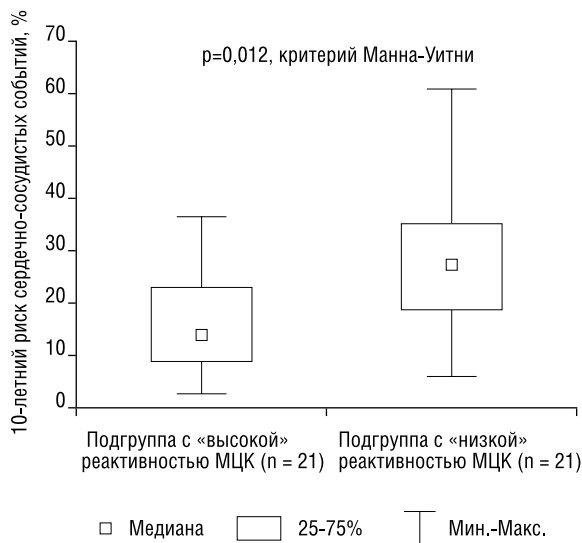


Рис. 2. Сравнение 10-летнего риска появления первого ССЗ у пациентов с «высокой» и «низкой» реактивностью микроциркуляции.

используемой сегодня шкалы SCORE, Фрамингемская шкала позволяет прогнозировать сердечно-сосудистый риск как для пациентов с СД, так и для лиц без нарушений углеводного обмена [33]. На сегодняшний день имеется несколько модификаций данной шкалы, выбранная нами для работы модификация 2008 г. позволяет оценивать 10-летний риск развития ССЗ [26]. Данный прогностический инструмент фигурирует в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике, Канадских рекомендациях по ССЗ и в других рекомендациях [33; 34]. Стоит отметить, что применение Фрамингемской шкалы имеет ряд ограничений. Главное из которых, состоит в том, что результаты Фрамингемского исследования, положенные в основу шкалы, были получены на популяции людей, проживающих в Америке, и результаты данного исследования должны быть с осторожностью интерпретированы на другие популяции [32].

Как было упомянуто выше, среди параметров, учитываемых в оценке риска ССЗ по Фрамингемской шкале, группы значимо отличались по возрасту и уровню САД. Известно, что оба этих параметра сами по себе ассоциированы с микроциркуляторными нарушениями [8; 17]. На настоящий момент нельзя однозначно сказать, какой из факторов внес наибольший вклад в снижение реактивности кожной микроциркуляции.

В данном исследовании кожная МЦК оценивалась в ходе теплового теста. Оценка локальной тепловой гиперемии часто применяется в научных работах, поскольку тест является неинвазивным, обладает хорошей воспроизводимостью и позволяет оценивать различные механизмы, вызывающие вазодилатацию. Известно, что в локальной тепловой гиперемии задействовано несколько механизмов, в том числе аксон-рефлекс и выделение NO-эндотелием [6; 35]. Механизм вазодилатации кожных

сосудов в ответ на нагрев изучен не полностью, однако принято считать, что основной вклад в быстрый ответ сосудов вносит именно нейрогенное расширение сосудов (аксон-рефлекс) [35].

Параметр ИТГ, на основании которого проводилось деление на подгруппы, отображает степень быстрой вазодилатации в ответ на тепловое воздействие, выраженную в процентах. Нами был использован разработанный ранее алгоритм измерения кожной МЦК с применением быстрого нагрева со скоростью 2 °C в секунду [36]. Температура нагрева в $42 \pm 0,3$ °C ниже, чем температура, при которой регистрируется максимальная вазодилатация (43–44 °C), однако именно эта температура была выбрана нами, поскольку она легко переносится испытуемыми [6; 35]. В большинстве исследовательских работ используется меньшая скорость нагрева, и, в связи с этим, увеличивается время достижения максимальной температуры и время проведения пробы. Так, по данным литературы среднее время проведения тепловой пробы составляет 20–50 мин. [6]. Получение информативного результата при проведении 7-ми минутной пробы делает описанный нами алгоритм значительно более удобным для использования в клинической практике.

Как видно из таблицы 1, наибольший вклад в разницу ИТГ между двумя подгруппами внес уровень БП, при этом параметр ЛТГ значимо не различался между двумя группами. Другими словами, пациенты с низким уровнем БП, вероятно имели больший тонус сосудов, что позволяло добиться большей вазодилатации в ответ на стимул. Стоит отметить, что в предыдущих исследованиях нами было показано, что БП, косвенно отражающая тонус сосудов системы МЦК кожи, значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией, чем у здоровых добровольцев [37]. Таким образом, оценка тонуса сосудов системы МЦК также может быть важным параметром, связанным с риском ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

Известны научные работы, демонстрирующие схожие результаты на других группах обследуемых. Так Kruger A и соавторы описывают корреляцию параметров кожной МЦК и риска ССЗ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью; в исследовании Ijzerman R.G. выявлена ассоциация между кожной МЦК и сердечно-сосудистым риском у здоровых добровольцев [38; 39].

Нами было показано, что снижение реактивности кожной МЦК при нагреве ассоциировано с повышенным риском ССЗ у пациентов с СД. Оценка кожной МЦК в перспективе может улучшить точность прогнозирования ССЗ у пациентов с СД. Исследование кожной МЦК может применяться для объективной, количественной, динамической оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД и рассмотрено как дополнительный фактор риска ССЗ.

Заключение

Множество научных работ демонстрирует снижение реактивности кожной МЦК в ответ на разные виды воздействий у пациентов с ССЗ, кроме того, ряд авторов расценивает микроциркуляторные нарушения не просто проявлением, а патогенетическим звеном этих заболеваний. Однако, на сегодняшний день, исследование МЦК широко не применяется в клинической практике для оценки сердечно-сосудистого риска.

Полученные нами данные демонстрируют, что сниженная реактивной кожной МЦК в ответ на нагрев ассоциирована с более высоким риском ССЗ у пациентов с СД. Применение оценки состояния кожной МЦК может улучшить точность прогноза сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД, и перспективно изучение этого параметра как дополнительного фактора риска ССЗ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации, внутренний номер гранта МК-1786.2020.7 (соглашение № 075-15-2020-354).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Strain WD, Adingupu DD, Shore AC. Microcirculation on a large scale: techniques, tactics and relevance of studying the microcirculation in larger population samples. *Microcirculation*. 2012;19(1):37–46. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00140.x.
- Фундаментальная и клиническая физиология. / Под ред. Камкина А.Г., Каменского А.А. — М.: Академия, 2004. [Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya. Ed by Kamkin A.G., Kamenskii A.A. Moscow: Academia; 2004. (In Russ.)]
- Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*. 2006;48(6):1012–1017. Doi: 10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72.
- Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):57. Doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370–372. Doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
- 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):11. Doi: 10.1186/s12933-016-0487-1.
- Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №4. — С. 279–285. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, et al. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279–285. (In Russ.)] Doi: 10.14341/DM8014.
- Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, et al. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(5):33. Doi: 10.1007/s11906-015-0543-3.
- Strain WD, Hughes AD, Mayet J, et al. Attenuation of microvascular function in those with cardiovascular disease is similar in patients of Indian Asian and European descent. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:3. Doi: 10.1186/1471-2261-10-3.
- Çekiç EG, Başaran Ö, Filiz Başaran N, et al. Cutaneous microvascular reactivity and aortic elasticity in coronary artery disease: comparison of the laser Doppler flowmetry and echocardiography. *Microvasc Res*. 2017;109:19–25. Doi: 10.1016/j.mvr.2016.09.003.
- Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, et al. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):383–391. Doi: 10.3233/CH-16206.
- Edvinsson ML, Uddman E, Andersson SE. Deteriorated function of cutaneous microcirculation in chronic congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8(2):82–87. Doi: 10.3724/SP.J.1263.2011.00082.
- Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension*. 1999;34(4):655–658. Doi: 10.1161/01.hyp.34.4.655.
- Antonios TF, Rattray FM, Singer DR, et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart*. 2003;89(2):175–178. Doi: 10.1136/heart.89.2.175.
- Ijzerman RG, Serne EH, Van Weissenbruch MH, et al. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci*. 2003;104(3):247–252. Doi: 10.1042/CS20020318.
- Altintas AA, Aust MC, Krämer R, et al. In vivo reflectance-mode confocal microscopy assessments: impact of overweight on human skin microcirculation and histomorphology. *J Biomed Opt*. 2016;21(3):036009. Doi: 10.1117/1.JBO.21.3.036009.
- Grinevich A, Tankanag A, Tikhonova I, Chemeris N. A new approach to the analysis of skin blood flow oscillations in human. *Microvasc Res*. 2019;126:103889. Doi: 10.1016/j.mvr.2019.103889.
- Hsiu H, Hu HF, Tsai HC. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvasc Res*. 2018;115:1–7. Doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004.
- Nguyen TT, Shaw JE, Robinson C, et al. Diabetic retinopathy is related to both endothelium-dependent and -independent responses of skin microvascular flow. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1389–1393. Doi: 10.2337/dc10-1985.
- Brooks BA, McLennan SV, Twigg SM, Yue DK. Detection and characterisation of microcirculatory abnormalities in the skin of diabetic patients with microvascular complications. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2008;5(1):30–35. Doi: 10.3132/dvdr.2008.006.
- Томельová J, Gruberová J, Lacigova S, et al. Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: Relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(11):968–975. Doi: 10.1089/dia.2013.0083.
- Hu HF, Hsiu H, Sung CJ, Lee CH. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med Sci*. 2017;32(2):327–334. Doi: 10.1007/s10103-016-2117-2.
- Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т.22. — №1S1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.)] Doi: 10.14341/DM221S1.
- Houben AJ, Eringa EC, Jonk AM, et al. Perivascular fat and the microcirculation: relevance to insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012;6(1):80–90. Doi: 10.1007/s12170-011-0214-0.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(6):743–753. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(11):687–698. Doi: 10.1038/s41569-019-0202-5.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Binggeli C, Spieker LE, Corti R, et al. Statins enhance postischemic hyperemia in the skin circulation of hypercholesterolemic patients: a monitoring test of endothelial dysfunction for clinical practice? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):71–77. Doi: 10.1016/s0735-1097(03)00505-9.
- Kenney WL, Cannon JG, Alexander LM. Cutaneous microvascular dysfunction correlates with serum LDL and sLOX-1 receptor concentrations. *Microvasc Res*. 2013; 85(1):112–117. Doi: 10.1016/j.mvr.2012.10.010.

32. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т.85. — №9. — С. 4–10. [Boitsov SA, Shaľnova SA, Deev AD, Kalinina AM. Simulation of a risk for cardiovascular diseases and their events at individual and group levels. *Ter Arkh*. 2013;85(9):4–10. (In Russ).]
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
34. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25(10):567–579. Doi: 10.1016/s0828-282x(09)70715-9.
35. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol*. 2001;91(4):1619–1626. Doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1619.
36. Глазкова П.А., Терпигорев С.А., Куликов Д.А., и др. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т.25. — №1. — С. 74–83. [Glazkova PA, Terpigorev SA, Kulikov DA, et al. Increasing the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension. *Arterial'naya gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2019;25(1):74–83. (In Russ).] Doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83.
37. Рогаткин Д.А., Глазкова П.А., Куликов Д.А., и др. Увеличивается ли тонус сосудов системы микроциркуляции при артериальной гипертонии? // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т.47. — №7. — С. 662–668. [Rogatkin DA, Glazkova PA, Kulikov DA, et al. Is the microvasculature tone increasing with arterial hypertension? *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(7):662–668. (In Russ).] Doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-073.
38. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int*. 2006;70(1):157–164. Doi: 10.1038/sj.ki.5001511.
39. IJzerman RG, De Jongh RT, Beijk MA, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(7):536–542. Doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x.