

Васильев П.В.^{1,2}, Ерофеев Н.П.¹, Шишкин А.Н.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Vasilev P.^{1,2}, Erofeev N.¹, Shishkin A.¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² St. George City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке локальных механизмов микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы и хронической болезнью почек

Laser Doppler Flowmetry in Assessment of Local Mechanisms
of Microcirculation in Patients with Diabetes Mellitus Type 2
Complicated by Diabetic Foot Syndrome and Chronic Kidney
Disease

Резюме

Цель. Проанализировать изменения показателей низкочастотной части спектра сигнала лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у пациентов с диабетической микроангиопатией и выявить их корреляции со скоростью клубочковой фильтрации.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациента с синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2-го типа в возрасте 58–77 лет с хронической болезнью почек стадии С3–С4. У каждого пациента выполнялась регистрация ЛДФ-граммы с последующим спектральным анализом и оценкой корреляций его показателей с расчетной скоростью клубочковой фильтрации, на основании этого составлялось заключение об особенностях нарушений микроциркуляции.

Результаты. При анализе показателей вклада миогенных и нейрогенных флуксуций в общую мощность низкочастотного диапазона была отмечена отрицательная корреляция для вклада нейрогенных флуксуций и положительная – для вклада миогенных флуксуций ($p < 0,05$). Параллельно в 6 наблюдениях отмечалась тенденция к уменьшению амплитуды эндотелиальных флуксуций по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

Заключение. В ходе настоящего исследования была опробована новая методика оценки вклада компонентов низкочастотного диапазона. Установлено, что у пациентов с хронической болезнью почек стадии С3–С4 по мере снижения скорости клубочковой фильтрации отмечалось снижение вклада миогенных флуксуций и повышение вклада нейрогенных флуксуций в общую мощность низкочастотного диапазона амплитудно-частотного спектра



ЛДФ-сигнала. Вышеуказанные изменения могут быть объяснены поражением гладкомышечного слоя стенки артериол и венул с повреждением миоцитов-пейсмекеров и нарушением базального тонуса сосудов.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, сахарный диабет 2-го типа, микроциркуляция, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек.

Abstract

Purpose. To analyze changes in the low-frequency part of the spectrum of the laser Doppler flowmetry (LDF) signal in patients with diabetic microangiopathy and to identify their correlations with glomerular filtration rate.

Materials and methods. The study included 42 patients (20 men and 22 women) with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome, aged 58–77 years, with chronic kidney disease of the stage C3–C4. Each patient performed the LDF registration followed by spectral analysis and assessment of its indicators with the estimated glomerular filtration rate. The features of microcirculation disorders were revealed on the base of it.

Results. There were no significant correlations between the glomerular filtration rate and the amplitudes of myogenic and neurogenic flux motions ($p > 0.05$). However, there was a significant positive correlation between the contribution of myogenic flux motions to the low-frequency range and glomerular filtration rate; and a negative one – for the contribution of neurogenic flux motions ($p < 0.05$). In six observations, there was a tendency to decrease of the amplitude of endothelial flux motions as the glomerular filtration rate decreased.

Conclusion. In the course of this study, a new technique for assessing the contribution of the low-frequency range components was tested. In patients with chronic kidney disease of the C3–C4 stage, decrease of the glomerular filtration rate correlated with the decrease of the contribution of myogenic flux motions and increase of the contribution of neurogenic flux motions to the total power of the low-frequency part of the amplitude-frequency spectrum of the LDF signal. These changes can be explained by damage to the smooth muscle layer of the wall of arterioles and venules with damage to pacemaker myocytes and violation of the basal vascular tone.

Keywords: laser Doppler flowmetry, type 2 diabetes mellitus, microcirculation, diabetic nephropathy, chronic kidney disease.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые осложнения сахарного диабета являются актуальной проблемой современной медицины. В 2019 году, по данным Международной федерации диабета, в мире насчитывалось 463 миллиона больных сахарным диабетом в возрасте 20–79 лет (9,3% данной возрастной группы), а к 2045 году прогнозируемая заболеваемость составит 700 миллионов [1]. Общая численность пациентов с сахарным диабетом в России на 01.01.2019 насчитывала 4 584 575 человек (3,12% населения), при этом на сахарный диабет 2-го типа приходилось 92,4% (4,24 млн). Средняя распространенность сахарного диабета 2-го типа составила 2885,7 на 100 тыс. населения. С 2000 года отмечен прирост численности пациентов с сахарным диабетом в 2,2 раза, с ежегодным увеличением не менее чем на 250–300 тыс. пациентов [2]. При этом, по данным национального эпидемиологического исследования NATION, доля невыявленного сахарного диабета 2-го типа в России в среднем составляет 54% [3].

Основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом являются сердечно-сосудистые заболевания [1, 4]. В связи с этим повышается значимость профилактики и лечения поздних (хронических) сосудистых осложнений сахарного диабета, в частности диабетической микроангиопатии.

Для диагностики диабетической микроангиопатии интенсивно исследуются возможности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5–8]. Вейвлет-анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала позволяет выявить группы колебаний (гармоники) в определенных диапазонах частот. Амплитуды данных гармоник позволяют судить о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. В частности, с помощью ЛДФ показано, что инсулинотерапия может оказывать влияние на состояние микроциркуляции даже в краткосрочном периоде [9]. В различных исследованиях было показано, что наибольшей значимостью для диагностики диабетической микроангиопатии обладает низкочастотный диапазон амплитудно-частотного спектра (0,021–0,2 Гц) [5, 8, 10]. Это объясняется тем, что флуксуции данного диапазона вызваны действием механизмов, работающих непосредственно на уровне микрососудов. К данным механизмам традиционно относят изменения тонуса гладких миоцитов сосудов, обусловленные работой гладкомышечных пейсмекеров (миогенные), пептидергическими влияниями автономных нервов (нейрогенные) и секрецией вазопрессорных и вазорелаксирующих веществ клетками эндотелия (эндотелиальные) [5]. Современные диагностические ЛДФ-системы позволяют дискриминировать данные виды флуксуций.

Широкомасштабное применение ЛДФ в диагностике микроциркуляторных расстройств осложняется не только достаточно высокой стоимостью оборудования, но и отсутствием единого алгоритмического подхода к интерпретации полученных данных. В связи с этим актуальной является разработка новых методик и числовых индексов, характеризующих изменения параметров ЛДФ у пациентов на разных стадиях развития диабетической микроангиопатии.

В ряде предшествующих исследований нами были показаны корреляции показателей ЛДФ и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [10]. Данный параметр является удобным маркером прогрессирования диабетической микроангиопатии. Это вызвано несколькими причинами. С одной стороны, диабетическая нефропатия является частным случаем диабетической микроангиопатии. С другой стороны, известно, что патология почек потенцирует прогрессирование дисфункции микроциркуляции в других органах и тканях, в частности, через дополнительную активацию локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем [11, 12]. Представляет интерес изучение взаимной зависимости изменений функции микроциркуляторного русла с помощью ЛДФ и показателей фильтрационной функции почек.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ изменений амплитудных показателей низкочастотной части спектра ЛДФ-сигнала у пациентов с манифестной диабетической микроангиопатией и выявление их корреляций с расчетной скоростью клубочковой фильтрации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа представляет собой наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование.

Критериями включения в исследование являлись установленный диагноз сахарного диабета 2-го типа, осложненного хронической болезнью почек на уровне стадии С3–С4 (при расчете СКФ по формуле СКД-EPI), и возраст старше 50 лет. В качестве критериев исключения были выбраны наличие первично-почечных заболеваний в анамнезе, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, прием нефротоксичных или иммуносупрессорных препаратов, морбидное ожирение, наличие манифестных заболеваний периферических артериальных и венозных сосудов нижних конечностей (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, варикозная болезнь вен нижних конечностей, посттромбофлебитическая болезнь) и последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в виде спастических нижнего пара- и тетрапареза.

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия) среди пациентов, получающих лечение на базе 2-го и 4-го хирургических отделений. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

В исследование были включены 42 пациента (20 мужчин и 22 женщины) с синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета

Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Основная группа	
Количество обследуемых	N=42 (20 мужчин, 22 женщины)	
Средний возраст	67,6±6,7 года (58–77 лет)	
Продолжительность СД	>5 лет (в среднем 7 лет)	
Сахароснижающая терапия – количество пациентов		
Пероральные препараты	37	
Инсулинотерапия	5	
рСКФ (CKD-EPI)	29–59 мл/мин (среднее значение – 50 мл/мин)	
Стадия ХБП	C3–C4 A2 (KDIGO)	
Форма синдрома диабетической стопы	Нейропатическая	Нейроишемическая
	14	28
Сердечно-сосудистые заболевания – количество пациентов		
Гипертоническая болезнь	42	
Ишемическая болезнь сердца	34	
Цереброваскулярная болезнь	36	
Назначенная кардиоваскулотропная терапия		
регулярный прием препаратов	28	
В том числе по группам препаратов		
иАПФ/БРА	24	
Антиагреганты	22	
Статины	18	
Бессистемный прием препаратов	5	
Данные не предоставлены	7	

Characteristics of investigated patients

Parameter	Main group	
Number of participants	N=42 (20 men, 22 women)	
Average age	67.6±6.7 years (58–77 years)	
Duration of diabetes	>5 years (7 years on average)	
Hypoglycemic therapy – number of patients		
Medications per os	37	
Insulin therapy	5	
eGFR (CKD-EPI)	29–59 ml/min (average – 50 ml/min)	
CKD stage	C3–C4 A2 (KDIGO)	
Form of diabetic foot syndrome	Neuropathic	Neuroischemic
	14	28
Cardiovascular diseases – number of patients		
Essential arterial hypertension	42	
Ischemic heart disease	34	
Cerebrovascular disease	36	
Cardiovascular drugs admission		
regular	28	
Groups of drugs		
ACE inhibitors/ARB	24	
Antiaggregants	22	
Statins	18	
Unsystematic intake	5	
No data	7	

2-го типа. У всех обследованных пациентов имелись различные сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь. Сводная характеристика группы обследованных приведена в таблице.

Выбор пациентов с синдромом диабетической стопы был неслучаен. С нашей точки зрения, данная группа пациентов является удобной «отправной точкой» для определения «реперных точек» диагностических критериев оценки микроциркуляции, так как имеет манифестные проявления диабетической микроангиопатии.

В ходе предыдущих исследований [10] при сравнении ЛДФ-грамм у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы и у пациентов контрольной группы (с достоверно исключенным сахарным диабетом) был выявлен ряд особенностей: снижение вклада медленных флаксмоций, перераспределение баланса регуляции в пользу системных факторов с преобладанием дыхательных флаксмоций над пульсовыми. С нашей точки зрения, данные феномены являются «опорными», «векторными» для ЛДФ-диагностики диабетической микроангиопатии. В связи с этим на данном этапе исследований для ориентира и «прообраза» контрольной группы были использованы данные вышеуказанного исследования.

Лазерная доплеровская флоуметрия проводилась с помощью диагностической системы «ЛАЗМА МЦ-1» (ООО НПП «Лазма», Россия) с длиной волны зондирующего излучения 780 нм. У каждого пациента выполнялась 10-минутная регистрация ЛДФ-граммы в положении лежа на спине. Датчик размещался на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневого промежутка, на удалении от проекционных линий крупных артерий.

После записи ЛДФ-граммы выполнялся спектральный анализ с помощью оригинального программного обеспечения. При этом вычислялись амплитуды эндотелиальных, миогенных, нейрогенных, дыхательных и пульсовых флуксуций. После вычисления амплитуд производилось их нормирование по отношению к среднему значению показателя микроциркуляции. На основании полученных данных выполнялся расчет показателей вклада соответствующего частотного диапазона (миогенного, нейрогенного, эндотелиального) в общую мощность диапазона флуксуций, обусловленных локальными механизмами модуляции. Вклад каждого из компонентов ($v: v_m, v_n, v_z$) определялся как процентное отношение квадрата амплитуды компонента (A) к общей мощности диапазона локальных флуксуций (M), представляющей собой сумму квадратов нормированных амплитуд всех 3 компонентов:

$$M = A^2_m + A^2_n + A^2_z$$

$$v = A^2 / M \times 100\%$$

У всех пациентов также рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI. Далее проводился анализ корреляций полученных показателей с расчетной скоростью клубочковой фильтрации, на основании которого составлялось заключение об особенностях нарушений микроциркуляции.

Для проведения статистической обработки использовался пакет программ GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Соответствие распределений в анализируемых выборках нормальному проверялось при помощи критерия Шапиро – Уилка. Поскольку полученные выборки не соответствовали закону нормального распределения, для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе амплитудно-частотных спектров ЛДФ-сигнала у всех обследованных были выявлены амплитудные пики в нейрогенном (0,021–0,046 Гц), миогенном (0,047–0,145 Гц), дыхательном (0,2–0,4 Гц) и пульсовом (0,8–1,6 Гц) диапазонах. Эндотелиальные флуксуции были выявлены только у 6 обследованных.

Вначале нами был проведен анализ корреляций между скоростью клубочковой фильтрации и амплитудами миогенных и нейрогенных флуксуций, не нормированными по средней величине показателя микроциркуляции. При этом значимых корреляций выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 1).

Следующим этапом стал корреляционный анализ амплитуд соответствующих диапазонов, нормированных по среднему значению показателя микроциркуляции. При этом также не было выявлено каких-либо достоверных взаимосвязей ($p > 0,05$) (рис. 2).

При анализе показателей вклада миогенных и нейрогенных флуксуций в общую мощность низкочастотного диапазона была отмечена отрицательная корреляция для вклада нейрогенных флуксуций и положительная – для вклада миогенных флуксуций ($p < 0,05$) (рис. 3).

Достоверно проанализировать корреляции вклада эндотелиальных флуксуций не представилось возможным ввиду малого числа

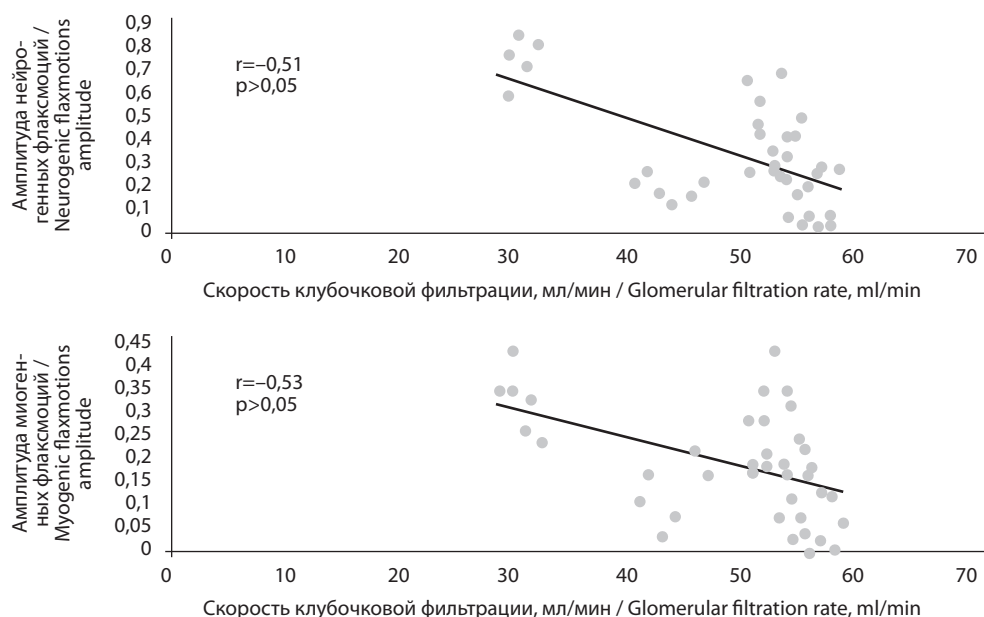


Рис. 1. Корреляция амплитуд миогенных и нейрогенных флаксмоций со скоростью клубочковой фильтрации

Fig. 1. Correlations between myogenic and neurogenic fluxmotions amplitudes and estimated glomerular filtration rate

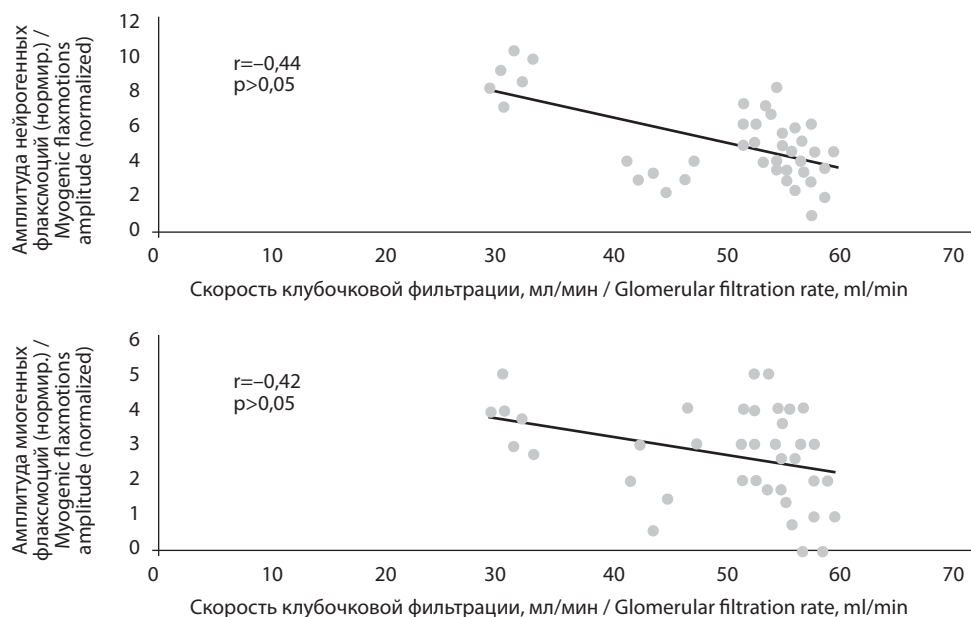


Рис. 2. Корреляция нормированных амплитуд миогенных и нейрогенных флаксмоций со скоростью клубочковой фильтрации

Fig. 2. Correlations between normalized myogenic and neurogenic fluxmotions amplitudes and estimated glomerular filtration rate

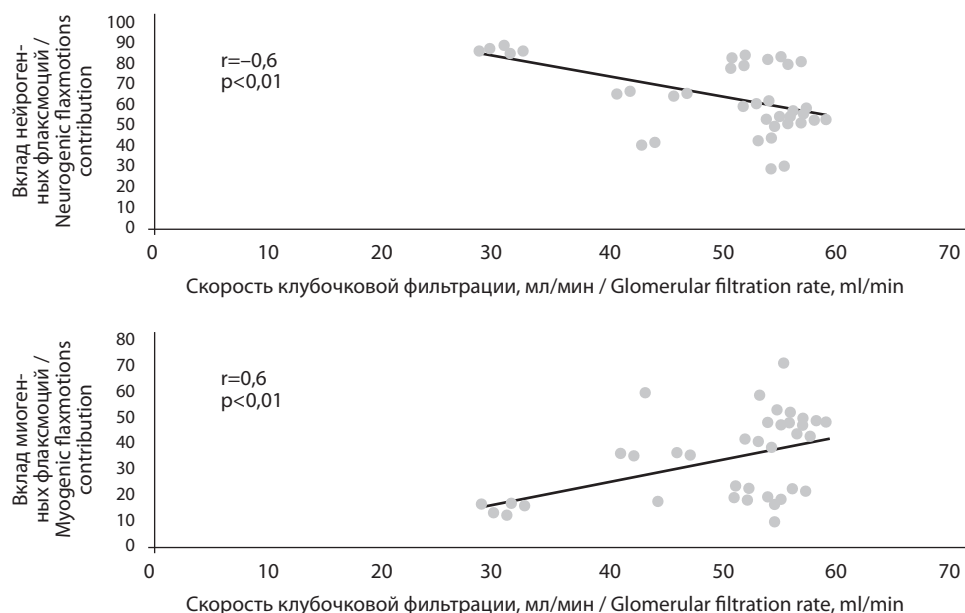


Рис. 3. Корреляция вклада амплитуд миогенных и нейрогенных флаксмоций в общую мощность низкочастотного диапазона со скоростью клубочковой фильтрации

Fig. 3. Correlations between contribution of myogenic and neurogenic fluxmations amplitudes into full capacity of low-frequency spectral region and estimated glomerular filtration rate

наблюдений, в которых фиксировались амплитудные пики в эндотелиальной области спектра. Тем не менее в имеющихся шести наблюдениях отмечалась тенденция к уменьшению амплитуды эндотелиальных флаксмоций по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе выявлена корреляционная зависимость детализированных компонентов низкочастотного диапазона флаксмоций от расчетной скорости клубочковой фильтрации. Выявленные отрицательная корреляция вклада нейрогенных флаксмоций и положительная – миогенных флаксмоций свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования хронической болезни почек отмечается снижение эффективности миогенной модуляции кровотока и усиление роли нейрогенной модуляции. Следовательно, данные лазерной доплеровской флоуметрии согласуются с представлениями о патогенезе диабетической микроангиопатии. Таким образом, лазерная доплеровская флоуметрия позволяет выявить прогрессирующий характер диабетической микроангиопатии.

Выявленные в ходе настоящего исследования феномены могут быть объяснены в рамках существующих представлений о патогенезе диабетической микроангиопатии. Развитие диабетической микроангиопатии сопровождается морфологической перестройкой (ремоделингом)

стенки сосудов микроциркуляторного русла. На уровне артериол и венул данное поражение преимущественно затрагивает средний слой сосудистой стенки (tunica media) и характеризуется уменьшением количества гладких миоцитов и замещением их элементами соединительной ткани [11, 12]. Важно отметить, что повреждение затрагивает не только рабочие миоциты, но и видоизмененные клетки-пейсмейкеры, отвечающие за автоматизм гладкой мускулатуры и поддержание базального тонуса пораженных кровеносных сосудов. В результате изменяется паттерн базального тонуса сосуда и развивается дисфункция миогенного компонента модуляции микроциркуляторного кровотока. Проявлением этого является снижение вклада миогенного компонента в общую мощность низкочастотного диапазона флуксуций.

Параллельно наблюдаемое возрастание вклада нейрогенных флуксуций может быть объяснено тем, что по мере усиления дисфункции миогенного механизма отмечается увеличение роли нейрогенного компонента, обусловленного регуляторными воздействиями автономных нервных волокон. Дополнительно стоит отметить, что прогрессирование диабетической микроангиопатии, по данным литературы, характеризуется не только перестройкой мышечного слоя сосудистой стенки, но и развитием эндотелиальной дисфункции [12]. Таким образом, за счет нейрогенного компонента происходит замещение как миогенного, так и эндотелиального фактора модуляции микроциркуляторного кровотока.

Наблюдаемые выше изменения приводят к ухудшению регуляции микроциркуляторного кровотока. Фактическое прогрессирующее «выключение» миогенного компонента неизбежно должно сказаться на адаптивных возможностях регуляции микроциркуляции в условиях изменяющихся метаболических потребностей органов и тканей. Исследования с помощью лазерной доплеровской флоуметрии могут дать полезный инструмент для ранней диагностики подобных нарушений и мониторинга эффективности проводимого лечения.

Особенность полученных результатов заключается в том, что у большей части обследованных не были выявлены гармоники в эндотелиальном диапазоне флуксуций. Для объяснения данного факта могут быть предложены две гипотезы.

Первая гипотеза базируется на том, что причиной отсутствия эндотелиальных флуксуций является выраженная эндотелиальная дисфункция. Данный патологический процесс при сахарном диабете характеризуется, в частности, нарушением эндотелийзависимой релаксации сосудов, в первую очередь вследствие ингибирования NO-синтаз [12]. Конечная стадия перестройки эндотелия характеризуется гибелью клеток, их десквамацией и замедлением регенерации. Было показано, что снижение регенерации эндотелия также обусловлено нарушением работы NO-синтаз: нарушение работы данных ферментов и снижение концентрации NO в предшественниках эндотелиальных клеток приводит к снижению их количества и пролиферативной активности, способности к миграции и образованию сосудистых трубочек.

Дополнительным фактором снижения эндотелиальной активности является снижение скорости движения крови в капиллярах с тенденцией к развитию стаза. Как известно, характер ответа эндотелия зависит

от величины, направления и постоянства напряжения сдвига, создаваемого движущейся кровью, которое напрямую связано со скоростью сдвига, скоростью потока, вязкостью крови и формой (кривизной) сосуда. Физиологические значения напряжения сдвига позволяют поддерживать целостность интимы, являясь при этом фактором «выживания» эндотелия [14]. При развитии стаза действие напряжения сдвига на эндотелий резко снижается, что затрудняет его регенерацию. В таком случае можно предположить, что вклад эндотелиального фактора в общую картину ЛДФ-спектра и его низкочастотный диапазон резко снижены, возможности диагностической системы не позволяют его зафиксировать.

Вторая гипотеза основана на том, что отсутствие детекции эндотелиальных флаксмоций у большей части обследованных пациентов объясняется необходимостью подбора оптимального протокола проведения исследования, в частности увеличением времени исследования. Данное предположение подтверждается тем, что эндотелиальные флаксмоции имеют наименьшую частоту, а соответственно, наибольший период, и они могут попасть за пределы временного интервала фиксации. С нашей точки зрения, более полное раскрытие возможностей лазерной доплеровской флоуметрии в оценке эндотелиальной дисфункции требует одновременного исследования доклинических маркеров эндотелиальной дисфункции (например таких, как молекулы адгезии ICAM и VCAM, оксид азота, эндотелины) и применения комплекса функциональных проб, обладающих доказанным влиянием на те или иные факторы модуляции микроциркуляции, что является задачей планирующихся дальнейших исследований.

Отдельного внимания заслуживает тезис об увеличении роли нейрогенного пептидергического компонента. Согласно представлениям о патогенезе осложнений сахарного диабета, по мере прогрессирования сахарного диабета должна развиваться дисфункция и нейрогенного механизма вследствие диабетической нейропатии [11, 12]. Характер результирующей этих двух процессов – нейрогенной дисфункции и усиления нейрогенного компонента, с нашей точки зрения, требует дальнейшего изучения.

Ограничения результатов данного исследования объясняются небольшим размером группы обследованных, а также узкой направленностью задач (выявлением корреляции лишь с одним биохимическим параметром). Вторым ограничивающим фактором является то, что в качестве опорных данных использованы результаты предшествующего исследования.

Отдельно хотелось бы остановиться на выборе оптимальных кандидатов для включения в контрольную группу. С нашей точки зрения, для сравнения выявленных корреляций с контрольной группой необходимо проводить ЛДФ-исследование у пациентов с достоверно исключенным сахарным диабетом, хронической болезнью почек и снижением скорости клубочковой фильтрации на аналогичном уровне, вызванными иными причинами, поскольку характер взаимосвязи вклада миогенного и нейрогенного компонента в общую мощность низкочастотного диапазона для лиц с сохранной фильтрационной функцией почек в настоящий момент не исследован. Сложность заключается в том, что

наличие хронической болезни почек, не связанной с диабетической нефропатией, предполагает наличие иных патологических факторов, влияние которых на спектр ЛДФ-сигнала на данный момент исследовано недостаточно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования была опробована новая методика оценки вклада компонентов низкочастотного диапазона. Результаты применения данной методики указывают на ее способность выявлять характер дисфункции отдельных механизмов модуляции микроциркуляции. В ходе исследования установлено, что у пациентов с хронической болезнью почек стадии С3–С4 по мере снижения скорости клубочковой фильтрации отмечалось снижение вклада миогенных флаксмоций и повышение вклада нейрогенных флаксмоций в общую мощность низкочастотного диапазона амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала. Вышеуказанные изменения могут быть объяснены в рамках существующих представлений о патогенезе диабетической микроангиопатии, а именно поражением гладкомышечного слоя стенки артериол и венул с повреждением миоцитов-пейсмейкеров и нарушением базального тонуса сосудов. Полученные результаты могут быть дополнительным аргументом в пользу дальнейшей разработки усовершенствованных методик применения ЛДФ для задач ранней неинвазивной диагностики микроциркуляторных расстройств у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и мониторинга эффективности проводимой терапии.

В целом полученные данные могут быть использованы в качестве «отправной точки». В ходе дальнейших исследований выявление изменений ЛДФ-картины микроциркуляции сходного характера, но меньшей выраженности у пациентов с менее выраженным поражением микроциркуляторного русла может помочь проанализировать характер постепенных изменений микроциркуляции и их ЛДФ-отображения. На основании данных такого анализа станет возможной разработка комплексных алгоритмов оценки микроциркуляции при диабетической микроангиопатии с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90080.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 19-315-90080.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF (2019) *IDF Diabetes Atlas*, 9th edition. Brussels: IDF.
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. (2019) Epidemiologiya saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? [Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade?]. *Therapeutic Archive*, vol. 91, no 10, pp. 4–13. doi: 10.2644/2/00403660.2019.10.000364
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. (2016) Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study)]. *Diabetes mellitus*, vol. 19, no 2, pp. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (ed.) (2019) Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom [Standards of specialized diabetes care]. 9th ed. *Diabetes mellitus*, no 22 (S1), pp. 1–212. doi: 10.14341/DM221S1
5. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. (2014) *Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya mikrocirkulyatorno-tkaney'x sistem: Kolebaniya, informaciya, nelinejnost'. Rukovodstvo dlya vrachej* [Functional diagnostics of condition of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity]. Moscow: URSS. (in Russian)
6. Clough G.F., Kuliga K.Z., Chipperfield A.J. (2017) Flow motion dynamics of microvascular blood flow and oxygenation: Evidence of adaptive changes in obesity and type 2 diabetes mellitus/insulin resistance. *Microcirculation*, vol. 24, no 2, e12331. doi: 10.1111/micc.12331
7. Bruno R.M., Reesink K.D., Ghiadoni L. (2017) Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, no 27, pp. 121–128. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004
8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. (2018) Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvascular Research*, no 115, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004
9. Fysekidis M., Cosson E., Takkou K. (2018) Effects of insulin analogs as an add-on to metformin on cutaneous microcirculation in type 2 diabetic patients. *Microvascular Research*, no 116, pp. 6–14. doi: 10.1016/j.mvr.2017.09.005
10. Vasilev P.V., Shishkin A.N., Erofeev N.P., Bubnova N.A., Pchelin I.Yu. (2015) Nein vazivnaya ocenka mikrocirkulyacii u pacientov s pozdnimi oslozhneniyami saharnogo diabeta 2 tipa [Non-invasive assessment of microcirculation in patients with late-stage complications of diabetes mellitus type 2]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*, no 4, pp. 28–33. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-28-33
11. Saltykov B.B., Paukov V.S. (2002) *Diabeticheskaya mikroangiopatiya* [Diabetic microangiopathy]. Moscow: Medicina. (in Russian)
12. Dedov I.I., Shestakova M.V. (ed.) (2011) *Saharnyj diabet: ostrie i hronicheskie oslozhneniya* [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. Moscow: MIA. (in Russian)
13. Vasilev P.V., Margaryants N.B., Erofeev N.P. (2019) Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v issledovanii mikrolimfodinamiki [Laser Doppler flowmetry in the microlymphodynamics study]. *Sovremennye tehnologii v medicine*, vol. 11, no 2, pp. 92–97. doi: 10.17691/stm2019.11.2.13
14. Traub O., Berk B.C. (1988) Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *ArteriosclerThrombVascBiol.*, vol. 18, no 5, pp. 677–685.

Подана/Submitted: 04.12.2020

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: st044983@spbu.ru