

УДК 616.379-008.64: 616-092.12: 612.135: 616-073.26.

Коцлова А.А.<sup>1,2</sup>, Давыденко В.В.<sup>1</sup>, Власов Т.Д.<sup>1</sup>

## Локальные изменения в оценке состояния микроциркуляции при нейроишемической и нейропатической формах синдрома диабетической стопы

Kotslova A.A., Davidenko V.V., Vlasov T.D.

### Local changes in microcirculation in patients with neuroischemic and neuropathic forms of the diabetic foot syndrome

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница №14», г. Санкт-Петербург

Синдром диабетической стопы (СДС) проявляется поражением преимущественно сосудистого русла (нейроишемическая форма) и нервов (нейропатическая форма). Однако при этих обеих формах присутствует поражение микроциркуляторно-тканевых систем (микроангиопатия), а также развивается атеросклеротическое поражение крупнокалиберных сосудов (макроангиопатия). Дисфункция эндотелия (ДЭ), т. е. нарушения функции эндотелия, проявляется в дисбалансе между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и, с другой, – вазоконстрикторных, тромбогенных, пролиферативных субстанций. Целью настоящего исследования является оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС. Эту оценку проводили функциональными пробами (холодовой и фармакологической) для определения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации. Для определения перфузии в микроциркуляторно-тканевой системе применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии и прибор ЛАКК-М (исполнение 2) (ООО НПП «Лазма», Москва, РФ). Для определения напряжения кислорода в тканях применяли метод транскутанной оксиметрии и прибор TCM 400, Radiometer (Дания). Исследование проводилось у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС, находящихся на стандартном стационарном лечении в хирургическом отделении осложненных форм синдрома диабетической стопы в СПб ГБУЗ «Городская больница №14». Контрольной группой выступали пациенты с доказанным отсутствием проявлений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС наблюдается достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение показателей микрокровотока в области нижней трети голени, у пациентов с нейроишемической формой наблюдалось нарушение функции эндотелия и снижение транскутанного напряжения кислорода. *Ключевые слова:* синдром диабетической стопы, лазерная доплеровская флоуметрия, транскутанная оксиметрия, дисфункция эндотелия, эндотелий-зависимая вазодилатация, эндотелий-независимая вазодилатация.

The diabetic foot syndrome (DFS) is predominantly manifested by injuries in vessels (neuroischemic form) or in nerves (neuropathic form). However, in addition to these two forms one may observe disorders in microcirculatory-tissue systems (microangiopathies) and in large vessels having atherosclerotic plaques (macroangiopathies). The endothelium dysfunction (ED) is manifested by the imbalance between the production of vasodilating, angioprotective, antiproliferative factors, on one hand, and vasoconstrictive, thrombogenic, proliferative substances, on the other hand. The purpose of this study is to assess functional activity in the endothelium in patients with neuropathic and neuroischemic forms of the diabetic foot syndrome. Materials and methods: For this, the authors used functional tests (cold and pharmacological) and determined endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation. To determine the perfusion in microcirculatory-tissue systems, the laser Doppler flowmetry technique and apparatus LAKK-M (version 2) (Lazma, Moscow, Russia) were used. To find out oxygen tension in tissues the transcutaneous oximetry technique and apparatus TCM 400, Radiometer (Denmark) were used. Patients with DFS neuropathic and neuroischemic forms, who were treated in the department of complicated DFS in municipal hospital № 1 in St. Petersburg, were taken into the study. They had the standard hospital treatment. In the control group there were patients with documented absence of diabetes symptoms and cardiovascular disease symptoms. If to compare with patients from the control group, the patients from the studied group with neuropathic and neuroischemic DFS forms had a reduced microcirculation in the lower third of their legs; patients with the neuroischemic DFS form had also disorders in endothelium dysfunctions and decreased transcutaneous oxygen tension. *Key words:* diabetic foot syndrome, laser Doppler flowmetry, transcutaneous oximetry, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation.

#### Введение

В мире в 2014 году уровень заболеваемости сахарным диабетом (СД) составил 9 % среди взрослого населения (от 18 лет и старше), что позволило рассматривать эту патологию как неинфекционную пандемию XXI века [35]. СД нарушает углеводный, жировой и белковый обмен и тем самым запускает метаболические, сосудистые, нейропатические и другие нарушения, которые приводят к развитию целого ряда серьезных осложнений, одно из которых – синдром диабетической стопы (СДС). Примерно 20% всех больных с недостаточностью кровообращения – это больные СД [10]. Диабетическая стопа как самостоятельная нозологическая единица не определена в МКБ 10, которая используется в настоящее

время. Но еще в 1987 г. На Женевской международной конференции по сахарному диабету она была выделена как самостоятельное осложнение наряду с диабетической нефро-, офтальмо-, нейро- и ангиопатией [34].

Поражение кровеносных сосудов при СД, ведущее к нарушению их проходимости, названо ангиопатией. При этом, как правило, имеет место микроангиопатия, когда повреждается система микроциркуляторного русла различных органов и тканей: почек, сетчатки, нервной ткани, нижних конечностей, что впервые описал М. Burger в 1954 году и предложил термин «диабетическая ангиопатия» [2]. У части больных также отмечается макроангиопатия – преимущественное поражение артерий

голени и стопы с постепенным диффузным развитием окклюзии их просвета за счет медиакальциноза, впервые описанного Йоганном Менкебергом в 1903 г. [2]. В клинической практике обычно различают нейропатическую и нейроишемическую формы СДС. Нейроишемическая форма СДС подразумевает наличие у больного не только микроангиопатии, но и макроангиопатии, подтвержденной, ультразвуковым исследованием или ангиографией.

При нейропатической форме СДС макроангиопатия не выявляется, а нейропатия приводит к паралитическому расширению мелких артериоловеноулярных шунтов, таким образом, кровоток минует капиллярную сеть, вследствие чего развивается дефицит тканевой перфузии [4]. Также при сахарном диабете происходит поражение *vasa vasorum* (плазматическое пропитывание, пролиферация эндотелиоцитов, утолщение базальных мембран, гиалиноз). Микроангиопатия сосудов, в том числе *vasa nervorum*, является важной причиной невропатии у пациентов с СД – отмечается характерное утолщение эндотелия эндоневральных сосудов, более выраженное, чем в капиллярах кожи, мышц, в эпи- и периневральных сосудах [26, 27].

Для исследования и объективной количественной оценки состояния микроциркуляции в клинической практике наиболее часто используют метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и транскутанную оксигметрию (ТО).

ЛДФ основывается на оптическом неинвазивном зондировании ткани монохроматическим сигналом и его анализе, отраженным от движущихся в тканях эритроцитов. ТО – неинвазивный способ измерения парциального напряжения кислорода в мягких тканях. Он отражает реальное снабжение кислородом клеток кожи и коррелирует с состоянием микроциркуляции в ней [38].

В научной литературе имеются противоречивые данные о сравнительном состоянии микроциркуляции при этих двух формах СДС и практически отсутствуют сведения о функциональном состоянии эндотелия, что и обусловило выполнение данного исследования [17, 26, 27].

**Цель.** Дать сравнительную оценку функционального состояния эндотелия у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС в области нижней трети голени.

#### Материал и методы

Основную группу составили 40 пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), с тяжестью поражений по Wagner 3–5, которые, по общепринятым критериям [11], на основании данных клинической картины, ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей и ангиографии были разделены на две подгруппы: подгруппа А – с нейроишемической формой (НИ) (20 пациентов) и подгруппа Б – с нейропатической формой (НП) (20 пациентов) СДС. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении лечения хирургических осложнений СД СПб ГБУЗ «Городская больница № 14».

Как видно из табл. 1, половой состав, средний возраст больных, длительность заболевания СД, наличие и характер сердечно-сосудистой патологии были со-

поставимы в подгруппах А и Б. У пациентов с НИ СДС средний возраст составил  $65 \pm 7$  лет, а у пациентов с НП –  $58,5 \pm 7,2$  года. В подгруппе А обследованы 8 мужчин и 12 женщин, а в подгруппе Б – 12 мужчин и 8 женщин (табл. 1).

**Таблица 1**  
Характеристика пациентов в подгруппах основной группы

	Показатели (число пациентов / %)	
	Подгруппа А (НИ) (% считается в подгруппе)	Подгруппа Б (НП)
Половой состав		
Мужчины	8/15	12/35
Женщины	12/35	8/15
Средний возраст	$65 \pm 7$	$58,5 \pm 7,2$
Длительность течения СД		
– до 1 года	4/12	3/8
– 1–5 лет	4/12	4/12
– 5–10 лет	7/15	7/15
– более 10 лет	4/12	4/12
Гипертоническая болезнь	10/38	9/35
ОНМК в анамнезе	5/19	2/8
Ишемическая болезнь сердца	11/42	10/38
в том числе перенесенный ОИМ	7/27	7/27
Хроническая сердечная недостаточность	3/12	5/19

*Обозначения.* НИ – нейроишемическая форма СДС, НП – нейропатическая форма СДС, СД – сахарный диабет тип 2, ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Контрольную группу составили здоровые лица (20 человек, 9 мужчин, 11 женщин), (средний возраст  $55 \pm 12$  лет), которые не имели сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Всеми пациентами были подписаны информированные согласия при поступлении в стационар.

Для оценки микроциркуляции у всех пациентов изучался кровоток методом ЛДФ, при помощи прибора ЛАКК-М (исполнение 2) (ООО НПП «Лазма», Москва, РФ). Оценка кровотока проводилась в коже нижней трети голени по задней поверхности в области медиальной лодыжки.

Для максимального устранения вариабельности ЛДФ-сигнала исследование всем пациентам проводилось в утренние часы с 9 до 11 утра, при комнатной температуре  $22–24$  °С.

Оптико-волоконный зонд фиксировался к телу с помощью медицинского цинкооксидного лейкопластыря на тканевой основе длиной 3–4 см, шириной 2 см. В середине отрезанной полоски делался небольшой разрез, в полученный разрез вставляли съемную металлическую насадку для фиксации на поверхности тела. Оптико-волоконный зонд пропускался через отверстие в горизонтальном плече штатива. Металлический конец зонда до упора вставлялся в металлическую насадку, зафиксированную пластырем на поверхности тела. С помощью регулировочных элементов штатива обеспечивалась ориентация зонда перпендикулярно поверхности тела. Исследуемая часть тела была неподвижной, располагалась на ровной сухой поверхности.

Определялись средние значения перфузии ткани в единицу времени в исследуемом объеме, около 1 мм<sup>3</sup>, в относительных перфузионных единицах «пф. ед.». Со времени проведения проб в коже начиналась запись параметров перфузии в специализированной программе LDF 3.0.2.376 (ООО НПП «Лазма», Москва, РФ) для последующей обработки и продолжалась до восстановления параметров микроциркуляторного кровотока [4, 13].

Исходный (базальный) уровень кровотока определялся без функциональных воздействий (общее время записи – 7 минут).

**Всем пациентам также проводилась транскутанная оксиметрия (ТО) на аппарате TCM 400, Radiometer (Дания).** Исследование осуществлялось с помощью электрода Кларка, установленного на кожу и нагревающего ее. Измеряемое таким электродом парциальное напряжение кислорода в ткани достоверно коррелирует с парциальным напряжением кислорода в артериальной крови как у новорожденных детей, так и у взрослых, и количественно характеризует кожный кровоток [37]. Измерение проводилось в первом межпальцевом промежутке на тыле стопы и на уровне верхней трети голени, в месте предполагаемой ампутации. Время измерения составляло 15–20 мин при соблюдении стандартных условий: температура окружающей среды – 21–23 °С; пациент перед обследованием не должен курить и принимать кофеин, включая кофе, крепкий чай, кофеин-содержащие безалкогольные напитки; состояние пациента должно быть стабильным [36].

Оценка функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла осуществлялась с использованием функциональных фармакологических проб с 0,3% раствором ацетилхолина хлорида и 0,1% раствором нитроглицерина.

Реактивность микрососудов оценивалась по степени изменения параметров микроциркуляции от исходного уровня в % [17].

#### Фармакологические пробы с раствором ацетилхолина хлорида (АХ) и нитроглицерина (НГ)

Фармакологическая проба с раствором АХ является одним из методов оценки функции эндотелия. Для определения эндотелий-зависимой вазодилатации использовали ионофорез с 1 мл 0,3% раствора ацетилхолина хлорида по методике, описанной ранее [6]. Фармакологическая проба с НГ является одним из методов оценки эндотелий-независимой вазодилатации. Нитроглицериновую пробу проводили с 0,1% ампулированным водным раствором нитроглицерина (объем 1 мл). Ионофорез проводился в течение 1 минуты. Для приготовления растворов использовалась деионизированная дистиллированная вода с целью исключения электрофоретического влияния примесей других ионов. Анод располагался там же, где был установлен оптико-волоконный зонд, катод – на противоположной стороне. Сила тока колебалась в пределах 0,5–0,8 мА. Для пробы с НГ катод располагался в месте устройства оптико-волоконного зонда, анод – на противоположной [6].

Оценивались следующие показатели: время начала сосудистой реакции ( $t_1$ , мин); значение перфузии во время начала реакции ( $Pt_1$ , %), время максимальной реакции

( $t_{max}$ , мин); значение перфузии во время максимальной реакции ( $Pt_{max}$ , %).

Методом трапеций определялась площадь под кривой графика фармакологической пробы за всё время исследования (AUC общ, %\*мин), в интервалы 1–3 мин исследования (AUC 1–3, %\*мин), 3–5 мин (AUC 3–5, %\*мин), с 5-й минуты до окончания исследования (AUC 5-∞, %\*мин).

#### Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием оценки распределения на «нормальность» (тест Колмогорова–Смирнова). Если данные не соответствовали нормальному распределению, они логарифмировались. Статистическая достоверность определялась для трех независимых выборок при помощи непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Сравнение между двумя точками исследования для каждой группы проводилось при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Достоверными принимались значения  $m \pm \sigma$  при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты

Функциональные пробы не вызывали системного воздействия, что доказывалось отсутствием изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений как до проб, так и после.

По данным ЛДФ, уровень перфузии базального кровотока в *контрольной группе*, в коже нижней трети голени ( $6,3 \pm 1,4$  пф. ед.) был достоверно выше, чем у пациентов с НИ и НП. Достоверных существенных различий между НИ и НП ( $1,7 \pm 0,1$  пф. ед. и  $2,6 \pm 0,2$ , пф. ед., соответственно) не наблюдалось (рис. 1).

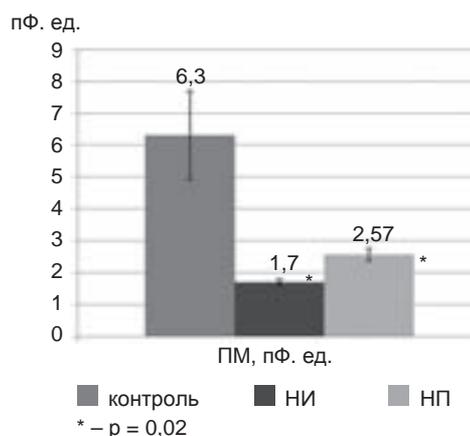


Рис. 1. Базальный уровень микрокровотока в коже нижней трети голени. Обозначения: К – контрольная группа, НИ – нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП – нейропатическая форма СДС (подгруппа В); \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между исследуемыми группами и К

#### Фармакологическая проба с 0,3% раствором ацетилхолина хлорида

На рис. 2 отражены графики тканевой перфузии при проведении фармакологической пробы с 0,3% раствором АХ в коже нижней трети голени. Ионофорез АХ сопровождался увеличением кровотока у испытуемых контрольной группы, в коже нижней трети голени увеличение тканевой перфузии составило 118,4% на 3-й минуте после начала исследования. Происходило увеличение

кровотока (+ 34%) на 2-й минуте для НИ и на 3-й минуте для НП (+ 68,5%) (табл. 2).

При определении площади под кривой наблюдались достоверные различия в определении площади под графиком фармакологической пробы с 0,3% раствором ацетилхолина как по сравнению исследовательской с контрольной группой, так и между подгруппами на протяжении всего исследования (табл. 2).

### Фармакологическая проба с 0,1% раствором нитроглицерина.

На рис. 3 графики перфузии фармакологической пробы с 0,1% раствором нитроглицерина. Увеличение кровотока (+ 70,7%) в контрольной группе наблюдалось на 4-й мин. В коже нижней трети голени происходило увеличение кровотока на 4-й минуте (+ 27,7%) для НИ, для НП – (+ 50,1%) (табл. 3).

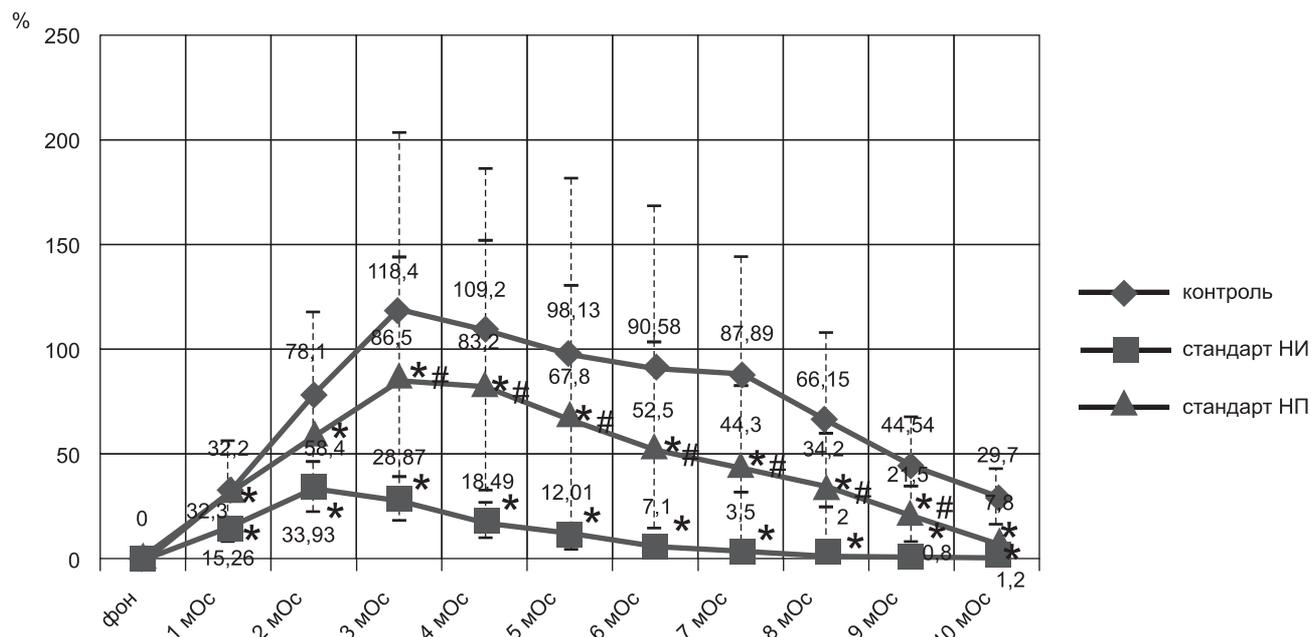


Рис. 2. Динамика изменения перфузии при фармакологической пробе в коже нижней трети голени с 0,3% раствором АХ. Обозначения: К – контрольная группа, НИ – нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП – нейропатическая форма СДС (подгруппа В); фон, % – базальный уровень кровотока в %; 1 мОс, % – уровень кровотока в первую минуту исследования в %, \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) различия между НИ, НП и К, # – достоверные различия между НИ и НП.

Таблица 2  
Характер фармакологической реакции с 0,3% раствором ацетилхолина хлорида в коже нижней трети голени

		Контроль	Нейроишемическая форма СДС	Нейропатическая форма СДС	P(К-НИ)	P(К-НП)	P(НИ-НП)
Уровень кровотока, %	1 мОс	32,2 ± 15,6	15,3 ± 6,6*	32,3 ± 23,7*	0,0001	0,0001	0,007
	2 мОс	78,1 ± 40,3	33,9 ± 13,0*	58,4 ± 35,3*	0,0001	0,0001	0,028
	3 мОс	118,4 ± 85,3	28,9 ± 10,2*	86,5 ± 57,9*#	0,0001	0,0001	0,0001
	4 мОс	109,2 ± 76,5	18,5 ± 7,5*	83,2 ± 68,6*#	0,0001	0,0001	0,0001
	5 мОс	98,1 ± 84,2	12,01 ± 6,4*	67,8 ± 63,5*#	0,0001	0,0001	0,0001
	6 мОс	90,6 ± 79,1	7,1 ± 5,3*	52,5 ± 50,8*#	0,0001	0,0001	0,0001
	7 мОс	87,9 ± 56,1	3,5 ± 3,3*	44,3 ± 38,6*#	0,001	0,0001	0,0001
	8 мОс	66,2 ± 42,5	2 ± 1,4*	34,2 ± 26,1*#	0,0001	0,0001	0,0001
	9 мОс	44,5 ± 22,6	0,8 ± 0,6*	21,5 ± 12,8*#	0,0001	0,0001	0,002
	10 мОс	29,7 ± 13,3	1,2 ± 0,7*	7,8 ± 3,6*	0,0001	0,0001	0,220
AUC общ, %*мин		631,6 ± 480,2	114,1 ± 33,6*	445,5 ± 363,6*#	0,0001	0,0001	0,0001
AUC1 – 3 мин, %*мин		156,8 ± 79,5	55,9 ± 18,1*	117,6 ± 70,9*#	0,0001	0,0001	0,003
AUC3 – 5 мин, %*мин		217,6 ± 144,5	38,9 ± 14,3*	162,3 ± 126,5*#	0,0001	0,0001	0,0001
AUC5 – ∞ мин, %*мин		340,8 ± 257,2	19,1 ± 12,8*	179,7 ± 165,6*#	0,0001	0,0001	0,0001
t1, мин		1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,5	0,681	0,304	0,149
Pt1, %		66,0 ± 37,9	32,8 ± 34,1*	36,5 ± 19,9*	0,001	0,001	0,130
tmax, мин		2,5 ± 0,6	2,9 ± 0,7	3,8 ± 0,8*#	0,077	0,0001	0,001
Pmax, %		118,4 ± 85,3	33,9 ± 13,0*	86,5 ± 57,9*	0,002	0,005	0,055

Обозначения. К – контроль, НП – нейропатическая форма, НИ – нейроишемическая форма; \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) различия с К, # – достоверные различия между НИ и НИ; P(К-НИ) – показатели достоверности между нейроишемической формой и контрольной группой; P(К-НП) – показатели достоверности между нейропатической и контрольной группой; P(НИ-НП) – показатели достоверности между нейроишемической и неропатической формами СДС; фон, % – базальный уровень кровотока в %; 1 мОс, % – уровень кровотока в первую минуту исследования в %, t1 – время начала реакции сосудов, Pt1 – значение перфузии во время начала реакции в %, tmax – максимальное время реакции, Pmax – значение перфузии во время максимальной реакции в %.

При определении площади под графиком достоверные различия по сравнению с контрольной группой в обеих исследовательских подгруппах наблюдались с 1-й по 3-ю мин, с 3-й по 5-ю мин и с 5-й мин до окончания реакции.

При сравнении исследовательских групп также отмечались достоверные различия в показателе AUC – с 1-й по 3-ю мин, с 3-й по 5-ю мин и с 5-й мин до окончания исследования (табл. 3).

### Транскутанная оксиметрия

На рис. 4 изображены гистограммы показателей ТО в области стопы и верхней трети голени. Напряжение кислорода в тканях для НИ достоверно меньше по сравнению с контрольной группой как в области стопы ( $20,8 \pm 15,1$  мм рт. ст.), так и в области верхней трети голени ( $36,8 \pm 21,2$  мм рт. ст.). Показатели ТО для НП были достоверно ниже, по сравнению с контрольной группой, в

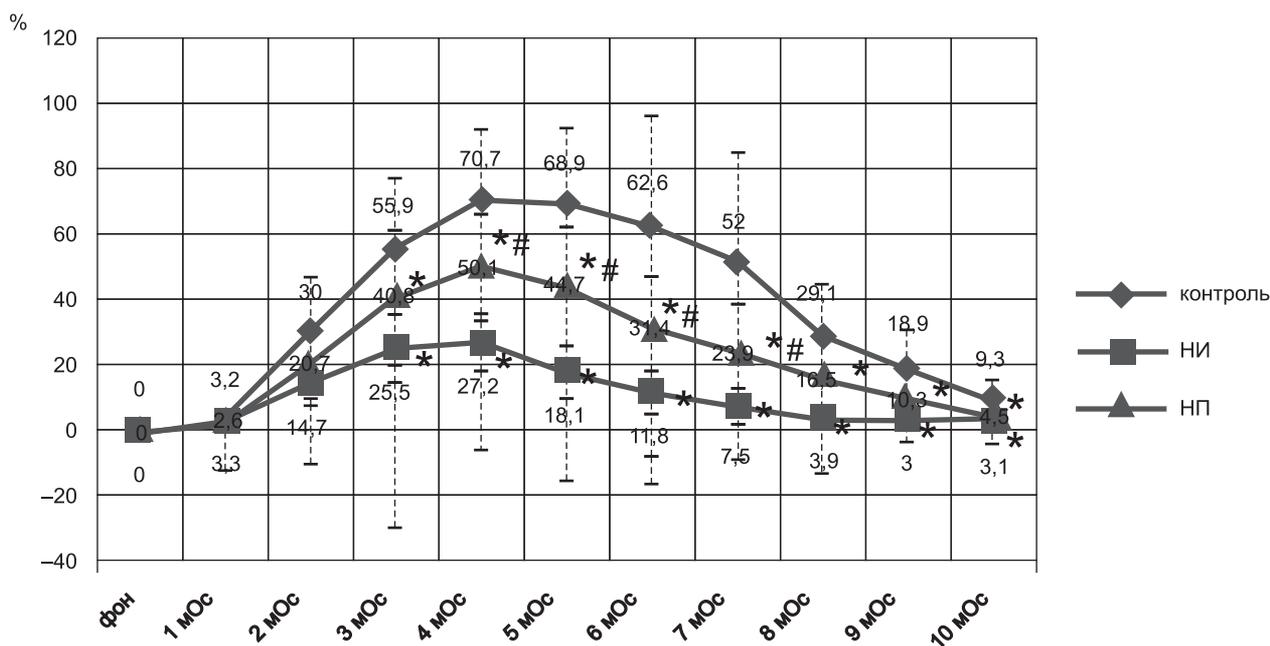


Рис. 3. Динамика изменения перфузии при фармакологической пробе в коже нижней трети голени с 0,1% раствором нитроглицерина. Обозначения: К – контрольная группа, НИ – нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП – нейропатическая форма СДС (подгруппа В); фон – базальный уровень кровотока в %; 1 мОс – уровень кровотока в первую минуту исследования в %, \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) различия между НИ, НП и К, # – достоверные различия между НИ и НП.

Таблица 3  
Характер фармакологической реакции с 0,1% раствором нитроглицерина в коже нижней трети голени

	Контроль	Нейроишемическая форма СДС	Нейропатическая форма СДС	P(К-НИ)	P(К-НП)	P(НИ-НП)	
Уровень кровотока, %	1 мОс	$3,2 \pm 2,2$	$3,3 \pm 2,4$	$2,6 \pm 2,1$	0,874	0,793	0,516
	2 мОс	$30 \pm 16,8$	$14,7 \pm 6,6$	$20,7 \pm 11,4$	0,007	0,022	0,138
	3 мОс	$55,9 \pm 21,3$	$25,5 \pm 10,6^*$	$40,8 \pm 21,0^*$	0,001	0,001	0,020
	4 мОс	$70,7 \pm 22,0$	$27,2 \pm 8,9^*$	$50,1 \pm 16,3^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001
	5 мОс	$68,9 \pm 23,9$	$18,1 \pm 7,8^*$	$44,7 \pm 17,6^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001
	6 мОс	$62,6 \pm 33,5$	$11,8 \pm 6,3^*$	$31,4 \pm 16,2^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001
	7 мОс	$52,0 \pm 33,4$	$7,5 \pm 5,5^*$	$23,9 \pm 14,9^* \#$	0,0001	0,0001	0,002
	8 мОс	$29,1 \pm 16$	$3,9 \pm 3,2^*$	$16,5 \pm 13,1^*$	0,0001	0,0001	0,006
	9 мОс	$18,9 \pm 11,9$	$3,0 \pm 2,8^*$	$10,3 \pm 9,6^*$	0,0001	0,0001	0,009
	10 мОс	$9,3 \pm 5,9$	$3,1 \pm 2,0^*$	$4,5 \pm 4,2^*$	0,001	0,007	0,647
AUCобщ, %*мин	$394,5 \pm 117,1$	$114,9 \pm 31,2^*$	$241,8 \pm 108,9^* \#$	0,0001	0,0001	0,001	
AUC1–3мин, %*мин	$59,6 \pm 26,6$	$29,1 \pm 10,3^*$	$42,4 \pm 20,3^*$	0,001	0,003	0,087	
AUC3–5мин, %*мин	$133,2 \pm 38,3$	$48,9 \pm 14,9^*$	$92,7 \pm 32,8^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001	
AUC5–∞мин, %*мин	$201,7 \pm 93,1$	$36,8 \pm 17,6^*$	$106,6 \pm 60,6^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001	
t1, мин	$2,2 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,5^*$	$2,0 \pm 0,2^* \#$	0,002	0,0001	0,001	
Pt1, %	$33,8 \pm 14,6$	$8,1 \pm 6,0^*$	$21,9 \pm 10,3^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001	
tmax, мин	$4,2 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,6^*$	$4,1 \pm 0,5^* \#$	0,035	0,013	0,006	
Ptmax, %	$70,7 \pm 22,0$	$27,2 \pm 8,9^*$	$50,1 \pm 16,3^* \#$	0,0001	0,0001	0,0001	

Обозначения. К – контроль, НП – нейропатическая форма, НИ – нейроишемическая форма; 1 мОс – уровень кровотока в первую минуту исследования в %, \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) различия с К, # – достоверные различия между НП и НИ; P(К-НИ) – показатели достоверности между нейроишемической формой и контрольной группой; P(К-НП) – показатели достоверности между нейропатической и контрольной группой; P(НИ-НП) – показатели достоверности между нейроишемической и нейропатической формами СДС; t1 – время начала реакции сосудов, Pt1 – значение перфузии во время начала реакции в %, tmax – максимальное время реакции, Ptmax – значение перфузии во время максимальной реакции в %.

области стопы ( $36,8 \pm 21,2$  мм рт. ст.) и в области верхней трети голени ( $43,1 \pm 9,3$  мм рт. ст.). Также отмечались достоверные различия между исследуемыми группами в области стопы (табл. 4).

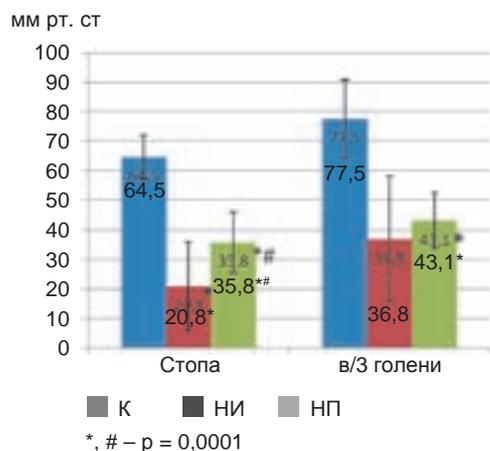


Рис. 4. Показатели транскутанной оксиметрии до лечения. Обозначения: К – контрольная группа, НИ – нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП – нейропатическая форма СДС (подгруппа В); \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между НИ, НП и К, # – достоверные различия между НИ и НП.

### Обсуждение

Значения показателей микроциркуляции в контрольной группе настоящего исследования, а также функциональные пробы, проведенные в контрольной группе настоящего исследования, сопоставимы с результатами, полученными другими исследовательскими группами в различных областях человеческого тела [14, 15, 21, 22].

Нарушение функции эндотелия, или **дисфункция эндотелия (ДЭ)**, – один из наиболее важных и универсальных механизмов повреждения в патогенезе самых разных заболеваний, в том числе и СД [23, 25]. СД является одним из провоцирующих факторов, помимо наличия гипертонической болезни, ожирения и курения, в развитии облитерирующего атеросклероза магистральных и периферических артерий. Процесс локализуется преимущественно в крупных сосудах (аорта, подвздошные артерии) или в артериях среднего калибра (бедренные, подколенные).

Сужение и облитерация указанных артерий вызывают тяжелую ишемию конечностей. ДЭ – это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, оксида азота (NO), простациклина (PGI<sub>2</sub>), тканевого активатора плазминогена (ТАП), эн-

дотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF), и, с другой стороны, вазоконстрикторных, тромбогенных, пролиферативных субстанций – эндотелина-1, супероксид-аниона, тромбоксана А2 (ТхА2), ингибитора ТАП (РАI-1) [6, 7, 9, 25]. Таким образом, эндотелий сосудов является самым большим эндокринным органом в организме человека. Эндотелий-зависимая вазодилатация нарушается в различных сосудистых бассейнах [40].

Общеизвестно, что нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом ведут к раннему развитию атеросклеротических процессов и поражению магистральных сосудов нижних конечностей. Диабетическая атеросклеротическая макроангиопатия имеет определенные особенности, связанные с преимущественным двусторонним поражением берцовых, тыльных подошвенных артериальных сосудов и артериол; мультисегментарным сосудистым поражением и вовлечением в процесс сосудов, расположенных рядом с местом окклюзии [40].

Дисфункция эндотелия при СД характеризуется ослаблением вазодилатации и относительным преобладанием вазоконстрикции, усилением пролиферативного потенциала, гиперкоагуляцией и увеличением проницаемости сосудистой стенки [4, 13]. Главным проявлением ДЭ является уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Основной причиной снижения вазодилатации является нарушение синтеза NO в эндотелии при СД [11]. Дефицит NO связан с активацией протеинкиназы С, избыточным синтезом вазоконстрикторных простаноидов, активацией сорбитолового пути утилизации глюкозы и, соответственно, альдозоредуктазы, окислительным стрессом, гликированием и др. [3, 4, 5, 25, 31, 32].

Предполагаемыми механизмами нарушения функции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях являются: аномалия напряжения сдвига, повышение асимметричного диметиларгинина – эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы, увеличение содержания сосудосуживающих биологически-активных веществ, таких как ангиотензин II, эндотелин-1, и инактивации NO реактивными формами кислорода [34].

При СДС наблюдается нарушение реактивности сосудов из-за изменений, происходящих в сосудистой стенке: при НП – потеря симпатического тонуса, а при НИ – пролиферация эндотелиоцитов, утолщение базальных мембран, гиалиноз. Вплоть до развития синдрома Менкенберга [2, 3, 4].

Раствор ацетилхолина хлорида стимулирует локальное высвобождение NO эндотелием [6]. При дисфункции эндотелия происходит нарушение образования NO,

Таблица 4

Результаты транскутанной оксиметрии до лечения (мм рт. ст.)

	Контроль	Нейроишемическая форма СДС	Нейропатическая форма СДС	Р(К-НИ)	Р(К-НП)	Р(НИ-НП)
Стопа	$64,5 \pm 7,4$	$20,8 \pm 15,1^*$	$35,8 \pm 10,5^{*#}$	0,0001	0,0001	0,001
Верхняя треть голени	$77,5 \pm 13,4$	$36,8 \pm 21,2^*$	$43,1 \pm 9,3^*$	0,0001	0,0001	0,07

Обозначения. К – контрольная группа, НИ – нейроишемическая форма СДС (подгруппа А), НП – нейропатическая форма СДС (подгруппа В); \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между НИ, НП и К, # – достоверные различия между НИ и НП; Р(К-НИ) – показатели достоверности между нейроишемической формой и контрольной группой; Р(К-НП) – показатели достоверности между нейропатической и контрольной группой; Р(НИ-НП) – показатели достоверности между нейроишемической и нейропатической формами СДС.

и нарушается выраженность сосудистой реакции, что, по-видимому, наблюдалось у исследуемых пациентов с СД по сравнению с испытуемыми контрольной группы. При исследовании эндотелий-зависимой вазодилатации амплитуда изменения кровотока в коже тыльной поверхности кисти и нижней трети голени в исследовательских группах была достоверно меньше, чем в контрольной группе. Эти данные хорошо согласуются с данными транскутанной оксиметрии, что является следствием гемоциркуляторных расстройств на органном уровне.

При помощи фармакологической пробы с раствором нитроглицерина мы исследовали эндотелий-независимую вазодилатацию, которая также в обеих группах пациентов была достоверно ниже, чем у испытуемых контрольной группы. В то же время практически все пробы выявили более значимые нарушения как эндотелий-зависимой, так и эндотелий-независимой вазодилатации у пациентов с нейроишемической формой СДС, по сравнению с нейропатической формой. По-видимому, это связано с тем, что при нейроишемической форме значимым фактором нарушения периферического кровотока является облитерация крупных сосудов нижних конечностей атеросклеротическими бляшками. Из литературных данных известно, что облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей вызывает системную эндотелиальную дисфункцию. Мы предполагаем, что системная дисфункция эндотелия у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы более выражена за счет сочетания воздействия повреждающих факторов – облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета. При нейропатической форме атеросклероз, а следовательно, и нарушения липидного обмена менее выражены, поэтому системная дисфункция эндотелия меньше, чем при нейроишемической форме СДС. Вероятно, этим же объясняется и меньшая чувствительность гладкомышечных клеток микрососудов у больных с нейроишемической формой СДС к экзогенному оксиду азота, что отмечалось при проведении пробы с нитроглицерином [6, 37, 40].

По данным Zimny S. Et al., нормативными считались значения напряжения кислорода в тканях в 50–60 мм рт. ст., пограничными –  $30 \pm 10$  мм рт. ст. Ниже этого  $30 \pm 10$  мм рт. ст. трофические язвы не заживают самостоятельно и требуют либо консервативной терапии, либо реконструктивной операции. При напряжении кислорода выше 40 мм рт. ст. можно ожидать самостоятельной репарации тканей [39].

При снижении перфузионного давления в сосудах конечностей ниже 20–30 мм.рт.ст. обменные процессы между кровью и тканями угнетаются, развивается атония капилляров, в мышечных тканях накапливаются продукты метаболизма и развивается ацидоз, что оказывает раздражающее действие на нервные окончания и обуславливает симптомокомплекс, а затем и трофические нарушения. Однако нарушения микроциркуляции обусловлены не только поражением капиллярного русла, но и выраженными нарушениями реологических свойств крови. Снижается способность к деформации эритроцитов. Их жесткость, наряду с замедлением скорости тока крови, приводит к динамической агрегации, увеличению

периферического сопротивления, уменьшению снабжения тканей кислородом [6]. Наши данные показали, что у пациентов с НИ СДС способность к самостоятельному заживлению ран достоверно отсутствует. У пациентов с нейропатической формой эта способность частично сохранена. Имеются достоверные различия между НИ и НП, а также с контрольной группой. Так же эти данные достоверно коррелируют с показателями тканевой перфузии при исследовании методом ЛДФ с применением фармакологических проб.

### Выводы

1. У больных с нейроишемической и нейропатической формой СДС по данным ЛДФ выявляется достоверное, по сравнению с контролем, снижение показателей кровотока в микрососудах кожи в зоне поражения (стопа).

2. У больных с нейроишемической и нейропатической формой СДС имеется нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации как в зоне ишемии, так и в отдаленных регионах, более выраженные у пациентов с нейроишемической формой СДС.

3. У больных с синдромом диабетической стопы выявляется достоверное снижение транскутанного напряжения кислорода по данным транскутанной оксиметрии, более значимое при нейроишемической форме.

### Литература

1. Азизов Г.А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 37–45.
2. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы // Руководство для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2010. – С. 34–36.
3. Бреговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
4. Бубнова Н.А., Супрун К.С., Васина Е.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы со степенью поражения по Wagner 3–5 до и после комплексного лечения // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 4. – С. 176–178.
5. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микрогемоциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 4 (44). – С. 23–27.
6. Васина Е.Ю., Менишутина М.А., Власов Т.Д. Оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. – № 3 (27) – С. 28–32.
7. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса Ч. 1 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т. 1. – С. 68–77.
8. Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса Ч. 2. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т. 1. – С. 68–73.
9. Власов Т.Д., Коржевский Д.Э., Гирина М.Б. и др. Роль оксида азота в механизме эндотелий-протективного эффекта ишемической адаптации головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2001. – Т. 1. – С. 66–72.
10. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии. – 2-е изд. – М.: Медицинское информационное агенство, 2007. – С. 163–164.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., Галстян Г.Р. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й вып., прилож. к журн. // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 2–45.

12. Зеленина Т.А., Белеванцева Н.Р., Земляной А.Б., Ворохобина Н.В. Метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки результатов терапии поздних осложнений сахарного диабета // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13. – № 3 (51). – С. 38–44.
13. Иванов А.Н., Гречихина А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13. – № 4 (52). – С. 4–11.
14. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 58–61.
15. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 84–101.
16. Колесниченко А.П., Грицан Г.В. Особенности этиопатогенеза диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике // Методические рекомендации. – Красноярск. – 2011. – С. 45.
17. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17–27.
18. Кошкарян А.Л. Состояние кожной микроциркуляции полового члена и ее расстройства при хроническом простатите // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
19. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М., Карпов А.А., Федоров А.В., Родионов Р.Н. Роль асимметричного диметиларгинина в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 4 (44). – С. 91–94.
20. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Кучерик А.О., Троицкий Д.П. Современные возможности анализа поведения микроциркуляции крови как нелинейной динамической системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9. – № 1 (33). – С. 61–67.
21. Левин Г.Я., Кудрицкий С.Ю., Изумрудов М.Р. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10. – № 3 (39). – С. 44–48.
22. Литин А.Н., Хомчук И.А., Орлов А.Г., Срабионов В.О. Неинвазивные способы оценки нарушений периферического кровообращения у больных с диабетическими гангренами // Амбулаторная хирургия. – 2012. – № 2 (46). – С. 16–19.
23. Лобов Г.И., Гурков А.С. Микроциркуляторный кровоток в тканях кисти у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом: зависимость от шунтового кровотока по артериовенозной фистуле // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 988.
24. Малахова З.Л., Васина Е.Ю., Воробьев Е.А. и др. Неинвазивный метод исследования эндотелиального гиперполяризующего фактора в клинике // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12. – № 4 (48). – С. 70–74.
25. Меништина М.А. Нарушение вазодилаторных реакций как проявление дисфункции эндотелия // Ученые записки СПб-ГМУ им. Акад. И.П. Павлова. – 2004. – № 11 (3). – С. 14–18.
26. Меништина М.А. Сравнительная оценка реактивности сосудов как формы дисфункции эндотелия у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек // Нефрология. – 2004. – Т. 8. – № 3. – С. 56–61.
27. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии // РМЖ Хирургия. – 2012. – № 12. – С. 585–598.
28. Оболенский В.Н., Семенова Т.В., Леваль П.Ш., Плотникова А.А. Синдром диабетической стопы в клинической практике // РМЖ Хирургия. – 2010. – Т. 18. – № 2. – С. 45–54.
29. Протасов А.А., Бубнова Н.А., Шатиль М.А. и др. Лечение гнойно-некротических осложнений при синдроме диабетической стопы с учетом гемодилаторных нарушений в условиях отделения гнойно-септической хирургии городского многопрофильного стационара // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14. – № 1 (53). – С. 60–66.
30. Самойлова К.А., Меништина М.А., Васина Е.Ю. и др. Улучшение микроциркуляции крови у больных диабетом после локального облучения полихроматическим видимым и сочетанным видимым и ближним инфракрасным светом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 69–77.
31. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Жукова Е.А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2-го типа при проведении контралатеральной холодной пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – № 1 (41). – С. 30–34.
32. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Робертус А.И. Использование многократного введения ацетилхолина для оценки эндотелиальной функции и возможной стабильности системы синтеза оксида азота // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8. – № 1 (29). – С. 50–52.
33. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12. – № 2 (46). – С. 15–25.
34. Хирургические инфекции. Руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпников // Серия «Спутник врача», глава 15. – СПб.: Питер, 2003. – С. 779–790.
35. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization, 2014.
36. Rooke T. tcpO2 in non-invasive vascular medicine // Blood Gas News. – 1998. – Vol. 7 (2). – P. 21–23.
37. Scheffler A. et al. Influence of clinical findings, positional maneuvers, and systolic ankle arterial pressure on tcpO2 in PAOD // Eur. J. F. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 22 (420). – P. 26.
38. Sheffield P.J. Clinical Application of Transcutaneous pO2 in Hyperbaric Oxygen Treatment // Blood Gas News. – 1998. – Vol. 7 (2). – P. 10–13.
39. Zimny S., Dessel F., Ehren M. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 10 (1810). – P. 14.
40. Yukihito Higashi. Assessment of endothelial function: History, Methodological Aspects and Clinical Perspectives // Int Heart J. – March. – 2015. – № 2. – Vol. 56. – P. 125–134.

Поступила в редакцию 19.11.2015 г.

Для контактов: Власов Тимур Дмитриевич  
E-mail: tvlasov@yandex.ru