



# Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы

А.М. Мкртумян<sup>1,2</sup>, Л.А. Звенигородская<sup>1</sup>, М.В. Шинкин<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить состояние микроциркуляции и тканевого метаболизма в нижних конечностях у больных сахарным диабетом 2-го типа методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии с проведением провокационных проб (тепловой и холодной).

**Материалы и методы.** Обследованы 30 пациентов. Больные разделены на 3 группы в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии (метформин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин). Группу сравнения составляли 12 волонтеров, не имевших нарушений углеводного обмена.

**Результаты.** Выявлено: показатель гликированного гемоглобина достоверно снизился во всех 3 группах; значительной динамики в состоянии микроциркуляторного русла не наблюдалось ни в одной из 3 групп; во всех группах отмечалось улучшение показателей тканевого метаболизма, однако и в данном случае значительной динамики не наблюдалось ни в одной из 3 групп, что свидетельствует о необходимости проведения провокационных проб.

**Заключение.** Проведение нагрузочных проб позволяет выявить адаптивные возможности тканей (тепловая проба) и скрытые нарушения тканевого метаболизма (холодовая проба).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, никотинамидадениндинуклеотид, флавинадениндинуклеотид, тканевой метаболизм, микроциркуляция, диабетическая стопа

**Для цитирования:** Мкртумян А.М., Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Исследование микроциркуляции и тканевого метаболизма в качестве ранних диагностических критериев риска развития диабетической стопы. Терапевтический архив. 2022;94(8):957–962. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201789

ORIGINAL ARTICLE

## The study of microcirculation and tissue metabolism as early diagnostic criteria for the risk of diabetic foot development

Ashot M. Mkrtumyan<sup>1,2</sup>, Larissa A. Zvenigorodskaya<sup>1</sup>, Mikhail V. Shinkin<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the state of the microvasculature, tissue metabolism and its reserve capabilities for the purpose of early intervention for the prevention of diabetic foot syndrome.

**Materials and methods.** Thirty patients were examined. The patients were divided into three groups depending on the hypoglycemic therapy (metformin, empagliflozin, dapagliflozin). The comparison group consisted of 12 volunteers who did not have carbohydrate metabolism disorders.

**Results.** It was found: the HbA<sub>1c</sub> indicator significantly decreased in all three groups; significant dynamics in the state of the microvasculature was not observed in any of the three groups; in all groups, there was an improvement in tissue metabolism, however, in this case, no significant dynamics were observed in any of the 3 groups, which indicates the need for provocative tests.

**Conclusion.** For this purpose, the authors recommend the method of combined use of laser Doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy. This technique allows diagnosing the state of the microvasculature and tissue metabolism and its reserve capabilities, using thermal and cold tests.

**Keywords:** diabetes mellitus, nicotinamide adenine dinucleotide, flavin adenine dinucleotide, tissue metabolism, microcirculation, diabetic foot

**For citation:** Mkrtumyan AM, Zvenigorodskaya LA, Shinkin MV. The study of microcirculation and tissue metabolism as early diagnostic criteria for the risk of diabetic foot development. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):957–962. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201789

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шинкин Михаил Викторович – науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических заболеваний, врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел: +7(965)277-97-31; e-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487

Мкртумян Ашот Мусаелович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. эндокринных и метаболических заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1316-5245

Звенигородская Лариса Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-6469-1259

✉ Mikhail V. Shinkin. E-mail: m.shinkin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-1548-1487

Ashot M. Mkrtumyan. ORCID: 0000-0003-1316-5245

Larissa A. Zvenigorodskaya. ORCID: 0000-0001-6469-1259

## Введение

По последним данным, на 1 января 2022 г. у 537 млн человек в мире в возрасте от 20 до 79 лет выявлен сахарный диабет (СД). Данное число говорит о том, что каждый 10-й человек на планете живет с СД. Несмотря на новые препараты в терапии СД, до сих пор не решены многие проблемы, связанные с достижением оптимального метаболического контроля и предотвращением осложнений СД [1, 2].

Большинство осложнений СД неразрывно связано с нарушениями функций микро- и макроциркуляторного русла [3–5].

Одним из наиболее тяжелых осложнений при СД является синдром диабетической стопы (СДС) [6]. Стоит заметить, что распространенность СДС в Российской Федерации в 2016 г. составила при СД 1-го типа – 4,7% (473,6 на 10 тыс. взрослого населения), при СД 2-го типа (СД 2) – 1,9% (194,8 на 10 тыс. взрослого населения) [7].

Согласно масштабному исследованию, проведенному в 2018 г., в РФ отмечается повышение количества ампутаций нижних конечностей при СД [8, 9].

Система микроциркуляции – одна из важных систем, по состоянию которой можно выявлять болезни на ранних стадиях [10].

Мониторинг микроциркуляторной функции в клинике ограничен как из-за небольшого числа безопасных методов, так и из-за сложности интерпретации данных [10].

В отличие от других методов лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС) являются безопасным способом оценки микроциркуляторной функции нижних конечностей и тканевого метаболизма, способным проводить оценку рисков развития СДС до первых клинических проявлений. С помощью ЛДФ можно исследовать такие звенья гемомикроциркуляторного русла, как артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериоло-венулярные анастомозы [11, 12].

Метод ЛДФ не имеет ограничений в выборе тестируемой области, поскольку световой зонд может быть установлен практически на любой участок кожи. Согласно литературным данным исследование кожной микроциркуляции приобрело повышенный интерес в поиске потенциального развития язв кожи, а также для прогнозирования распространенности сердечно-сосудистых событий и эндотелиальной дисфункции [13–18].

ЛДФ – распространенный метод оценки и количественного определения перфузии крови в исследовательской сфере [19]. Этот метод также используется в клинической практике для измерения давления на пальцах стопы [20].

Для оценки состояния микроциркуляции крови применяются следующие характеристики перфузии ткани кровью:

$M$  – средняя величина потока крови, в относительных перфузионных единицах, характеризует среднюю перфузию;

$\sigma$  – среднее колебание перфузии крови в результате изменения сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле, в перфузионных единицах;

$K_v$  – коэффициент вариации, характеризует зависимость изменения сосудистого тонуса от среднего значения кровотока.

Последний показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$K_v = \sigma : M \times 100\%.$$

Динамику коферментов энергетического метаболизма – флавинадениндинуклеотида (ФАД) и никотинамид-адениндинуклеотида (НАДН) – и нарушение окислительного метаболизма можно исследовать с помощью ЛФС [21].

Показатель окислительного метаболизма (ПОМ) рассчитывается по формуле:  $ПОМ = M_{\text{внутр.}} : (АНАДН + АФАД)$  [22].

Резерв окислительного метаболизма определяется при проведении температурной пробы. Резервы окислительного метаболизма при нагреве области исследования до 35°C [PM(+)] и охлаждении до 10°C [PM(-)] определяются по следующим формулам:

$$PM(+)= (1-(ПОМ(35) - ПОМ_{\text{исх.}}) : ПОМ_{\text{исх.}}) \times 100\%;$$

$$PM(-)= (1-(ПОМ(10) - ПОМ_{\text{исх.}}) : ПОМ_{\text{исх.}}) \times 100\%,$$

где ПОМ<sub>исх.</sub> – ПОМ в исходном состоянии области исследования,

ПОМ(35) – ПОМ при нагреве области исследования до 35°C,

ПОМ(10) – ПОМ при охлаждении области исследования до 10°C.

Амплитуда коферментов рассчитывается по формулам:

$$АНАДН = AfНАДН : Ai385;$$

$$АФАД = AfФАД : Ai450,$$

где Af – максимум в линии флуоресценции,

Ai – максимум в линии обратного рассеяния.

**Целью исследования** являлась оценка состояния микроциркуляции и тканевого метаболизма в нижних конечностях больных СД 2 методами ЛДФ и ЛФС с определением резерва и резервных механизмов метаболизма в зависимости от антидиабетической терапии.

## Материалы и методы

Обследованы 30 пациентов, в том числе 10 женщин и 20 мужчин, средний возраст которых составил 60,7 года (+13,3 года; -7,7 года; от 53 до 74 лет). Средний уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) пациентов не превышал 10,7%.

В соответствии с поставленной целью включенные в исследование больные разделены на 3 группы в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии (метформин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин).

Группы сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, длительности заболевания, уровню  $HbA_{1c}$ , проводимой сахароснижающей и метаболической терапии.

Группу сравнения составляли 12 волонтеров, не имеющих нарушений углеводного обмена, нарушений магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, тяжелых соматических заболеваний, стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, беременности.

При рассмотрении сопутствующей патологии ни одно из заболеваний не являлось противопоказанием к проведению исследования микроциркуляции и тканевого метаболизма на нижних конечностях.

В исследование не включались следующие группы пациентов: больные с нарушением магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, со стенозирующим атеросклерозом нижних конечностей, в возрасте менее 18 лет и старше 80 лет, с тяжелыми соматическими заболеваниями, с онкологическим процессом, с тиреотоксикозом, беременные женщины с любым сроком беременности, больные с обострением хирургической патологии, с наличием СДС.

Среди критериев исключения из исследования учитывались следующие состояния: развитие нарушений магистрального кровотока сосудов нижних конечностей, развитие стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, прогрессирование соматического заболевания, развитие онкологического процесса, манифестация тиреотоксикоза, обострение хирургической патологии, состоя-

**Таблица 1. Показатели окислительного метаболизма, резервов метаболизма (РМ+ и РМ-) и перфузии крови (микроциркуляции) подошвенной области большого пальца ноги контрольной группы**

**Table 1. Indicators of oxidative metabolism, metabolic reserves (RM+ and RM-) and blood perfusion (microcirculation) of the plantar region of the big toe of the control group**

МК, перфузионные единицы	ПОМ, относительные единицы	РМ+, %	РМ-, %
10,2÷15,4	8,0–12,0	25–90	-25–90

Примечание. Здесь и далее на рис. 4, в табл. 3: МК – микроциркуляция.

**Таблица 2. Этапы исследования**

**Table 2. Research stages**

№	Наименование этапа	Длительность, мин
1	Фиксация зонда «ЛАЗМА-Д» с пробником «ЛАЗМА-ТЕСТ» на подушечке большого пальца стопы Регистрация исходной температуры исследуемой области на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ» в окне программы Регистрация записи кровотока и лимфотока, амплитуды флуоресценции НАДН в течение 0–4 мин (УФ) и амплитуды флуоресценции ФАД в течение 4–8 мин (Син)	8
2	Охлаждение области исследования до 10°C. Контроль охлаждения по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»	
3	Регистрация записи кровотока и лимфотока при 10°C, спектров флуоресценции НАДН в течение 0–30 с (УФ) и ФАД в течение 30–60 с (Син)	4
4	Нагрев области исследований до 35°C. Контроль нагрева по данным на панели «ЛАЗМА-ТЕСТ»	
5	Регистрация кровотока и лимфотока при 35°C, спектров флуоресценции НАДН в течение 0–2 мин (УФ) и ФАД в течение 2–4 мин (Син)	4

Примечание. УФ – ультрафиолетовое излучение, Син – синий лазер.

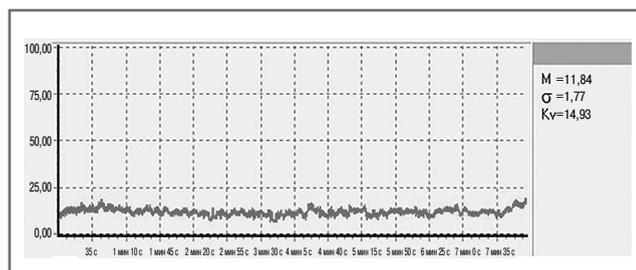
ния иммуносупрессии, алкоголизм, наркомания, а также тяжелые необратимые органические недостаточности.

На этапе перед включением в исследование с потенциальными участниками проводились тщательные собеседования о правилах проведения процедуры и технике безопасности как необходимых инструментах для корректного учета получаемых данных.

Поводом для исключения из исследования стал также отказ пациента от участия на любом из этапов.

Исследуемые больные при поступлении в стационар проходили стандартное физикальное обследование, проводились лабораторные и инструментальные обследования, соответствующие профилю эндокринологии по СД в стандартах по оказанию помощи, утвержденных Минздравом России.

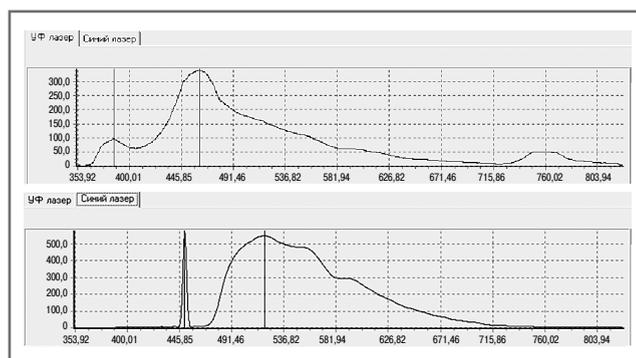
С целью оценки динамического контроля компенсации СД пациентам, проходившим повторное исследование ми-



**Рис. 1. Нормальный уровень микроциркуляции.**

Примечание. По оси у – М в перфузионных единицах, по оси х – время в с.

**Fig. 1. Normal level of microcirculation.**



**Рис. 2. Пример графического изображения амплитуды флуоресценции НАДН (верхний график) и флуоресценции ФАД (нижний график).**

**Fig. 2. An example of a graphical representation of the fluorescence amplitude of nicotinamide adenine dinucleotide (upper graph) and flavin adenine dinucleotide fluorescence (lower graph).**

кроциркуляции тканевого метаболизма с помощью сочетанного метода использования ЛДФ и ЛФС, проводилось повторное исследование уровня HbA<sub>1c</sub> через 3 мес.

Статистическая обработка проводилась с помощью T-критерия Фишера. Кроме того, использовалась модифицированная статистическая обработка t-критерия Уэлча. Он является модификацией t-критерия Стьюдента, назван в честь британского статистика Бернарда Льюиса Уэлча [23]. Данная методика является более надежной для оценки и интерпретации процессов, характеризующихся многомерностью. Эта методика позволяет вывести за рамки интерпретации казуистически измененные показатели и, кроме того, применяется для групп с малой выборкой.

В табл. 1 приведены нормы показателей микроциркуляции, ПОМ и резервов метаболизма при нагревании (РМ+) и охлаждении (РМ-) у контрольной группы.

Исследование проводилось на подошвенной части большого пальца стопы, с предварительной обработкой спиртовым раствором поверхности пальца. В табл. 2 представлены этапы исследования.

Для реализации сочетанного применения методов ЛДФ и ЛФС использовался аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора №РЗН 2017/5844 от 08 июня 2017 г.).

На рис. 1 представлен пример изменения микроциркуляции.

На рис. 2 представлены примеры оценки коферментов НАДН и ФАД с помощью ЛФС.

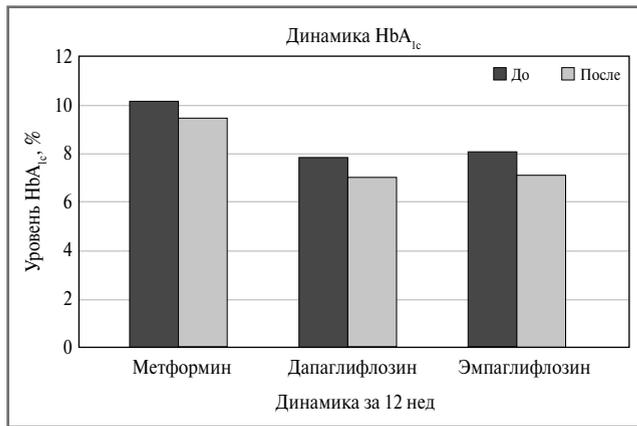
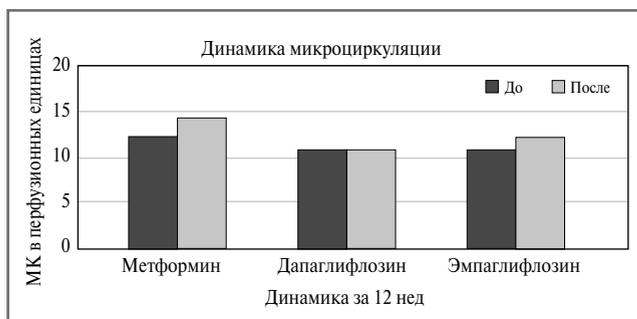
Рис. 3. Динамика HbA<sub>1c</sub> в группах исследования.Fig. 3. Dynamics of HbA<sub>1c</sub> in study groups.

Рис. 4. Динамика микроциркуляции в группах исследования.

Fig. 4. Dynamics of microcirculation in study groups.

Показатели HbA<sub>1c</sub>, микроциркуляции, тканевого метаболизма и состояния резерва метаболизма у пациентов с СД 2 на терапии метформин и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 представлены в табл. 3.

Показатель HbA<sub>1c</sub> достоверно снизился во всех 3 группах ( $p < 0,01$ ); рис. 3.

Значительной динамики в состоянии микроциркуляторного русла не наблюдалось ни в одной из 3 групп ( $p > 0,05$ ); рис. 4.

На первый взгляд отмечалась выраженная положительная динамика РМ+ в группах дапаглифлозина и эмпаглифлозина, однако при статистической обработке не получено достоверности ( $p > 0,05$ ).

Динамики изменения резерва метаболизма при проведении холодной пробы (РМ-) не выявлено ( $p > 0,05$ ), что указывает на скрытые нарушения тканевого метаболизма (рис. 5).

Во всех 3 группах отмечалось улучшение показателей тканевого метаболизма (ПОМ), однако и в данном случае значительной динамики не наблюдалось ни в одной из 3 групп ( $p > 0,05$ ); рис. 6, что свидетельствует о необходимости проведения провокационных проб с охлаждением (РМ-) и нагреванием (РМ+). Проведение нагрузочных проб позволяет выявить адаптивные возможности тканей (тепловая проба) и скрытые нарушения тканевого метаболизма (холодовая проба).

Таким образом, метод ЛДФ и ЛФС позволил оценить состояние системной микроциркуляции и тканевого метаболизма, а также выявить скрытые резервные возможности тканевого метаболизма у больных СД 2 на различных антидиабетических препаратах (метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2). Изменения показателей микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма

Таблица 3. Динамика состояния микроциркуляторно-тканевой системы у пациентов в различных группах до и после назначенной терапии  
Table 3. Dynamics of the state of the microcirculatory tissue system in patients in different groups before and after the prescribed therapy

Группы	HbA <sub>1c</sub> %		Р	МК, перфузионные единицы		Р	РМ+, %		Р	РМ-, %		Р	ПОМ, относительные единицы		Р
	до	после		до	после		до	после		до	после		до	после	
Метформин (n=10)	10,66 (±2,02)	9,95 (±1,71)	<0,01*	13,46 (±4,7)	15,57 (±6,8925)	>0,05	151,77*** (±212,19)	70,3*** (±20,76)	>0,05	-110,27 (±117,76)	-110,94 (±58,41)	>0,05	1,847 (±1,97)	2,384 (±1,43)	>0,05
Дапаглифлозин (n=10)	8,34 (±0,55)	7,49 (±1,09)	<0,01*	12,02 (±5,5)	12,1 (±5,9456)	>0,05	172,9*** (±213,10)	107,05*** (±91,15)	>0,05	-40,96 (±13,06)	-42,57 (±22,71)	>0,05	1,31 (±1,02)	1,39 (±0,8)	>0,05
Эмпаглифлозин (n=10)	8,5 (±0,87)	7,61 (±0,89)	<0,05**	12,0 (±4,16)	13,34 (±5,4758)	>0,05	115,87 (±87,01)	97,69 (±84,74)	>0,05	-59,12 (±58,48)	-46,81 (±22,65)	>0,05	1,23 (±1,01)	2,2 (±2,26)	>0,05

\* $p < 0,01$  – высокая достоверность; \*\* $p < 0,05$  – достаточная точность; \*\*\* $p > 0,05$  – не достоверно. В данной группе пациентов на первый взгляд выраженная положительная динамика связана с тем, что у 3 пациентов наблюдалась положительная динамика в виде следующих изменений РМ+ (снижение с 719 до 78%; с 192,79 до 69%; с 216 до 54,9%). У остальных 7 пациентов динамики в показателе РМ+ не наблюдалось, \*\*\*\* $p > 0,05$  – не достоверно. В данной группе пациентов также на первый взгляд выраженная положительная динамика связана с показателями РМ+ у 3 пациентов (снижение с 389,19 до 141,5%; с 599 до 68%; с 359,33 до 56%). У остальных 7 пациентов в исследуемой группе динамики изменений РМ+ не наблюдалось.

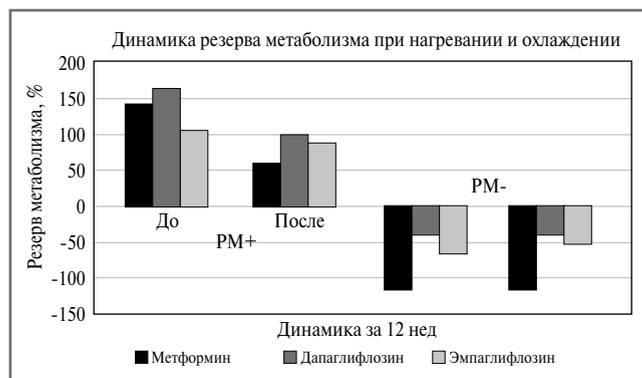


Рис. 5. Динамика резерва метаболизма при нагревании (PM+) и при охлаждении (PM-) в группах исследования.

Fig. 5. Dynamics of the metabolic reserve during heating (RM+) and during cooling (RM-) in the study groups.

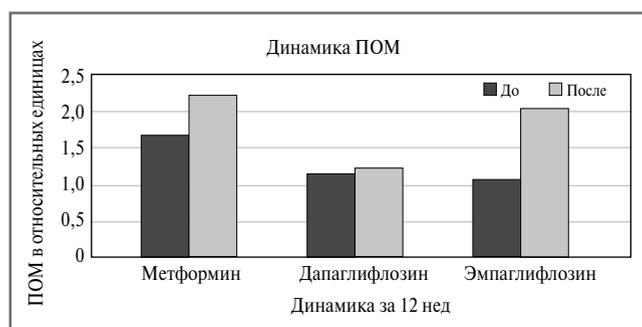


Рис. 6. Динамика ПОМ в группах исследования.

Fig. 6. Dynamics of the indicator of oxidative metabolism in the study groups.

не параллельны и, соответственно, могут быть разнонаправленными. Так, у больных с нормальными показателями микроциркуляции проведение холодной пробы дает важную диагностическую информацию о скрытых нарушениях тканевого метаболизма, которые не определяются другими методами. В связи со своевременной полученной информацией эта проба позволяет вовремя предотвратить нарушения тканевого метаболизма и микроциркуляции.

Проведение тепловой пробы позволяет выявить скрытые резервные возможности тканевого метаболизма и микроциркуляции даже у тех больных, у которых обычные методы диагностики не позволяют определить адаптационные возможности микроциркуляции и тканевого метаболизма.

Как и ожидалось, у пациентов 3 групп, получавших сахароснижающую терапию, отмечалось достоверное снижение  $HbA_{1c}$  по сравнению с исходными показателями. Однако со

стороны микроциркуляции в этих группах отсутствовала положительная динамика ( $p>0,05$ ), хотя исходные данные в основном находились в пределах нормы и лишь в одной группе заходили незначительно за границу нормальных значений. Отсутствие положительной динамики со стороны микроциркуляции, вероятнее всего, обусловлено необходимостью компенсировать скрытые нарушения тканевого метаболизма.

Отсутствие улучшения показателей PM+ свидетельствует о снижении адаптивных возможностей тканей у больных СД 2, а отсутствие динамики со стороны резерва метаболизма (PM-) при проведении холодной пробы указывает на наличие скрытых нарушений тканевого метаболизма.

В результате проведенных проб мы можем наблюдать, что ни в одной из 3 групп пациентов не отмечалось улучшений ПОМ до нормы. Снижение перфузии и показателей окислительного метаболизма при холодной пробе свидетельствует о начальных нарушениях тканевого метаболизма, которые в дальнейшем способствуют значимым нарушениям микроциркуляции. Данная провокационная проба позволяет выявить ранние диагностические нарушения при сохраненном кровотоке.

## Заключение

Данная методика позволяет вовремя отреагировать на незначительные изменения состояния тканей нижних конечностей, которые невозможно заметить при физикальном обследовании.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия  
ЛФС – лазерная флуоресцентная спектроскопия  
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид  
ПОМ – показатель окислительного метаболизма  
СД – сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СДС – синдром диабетической стопы  
ФАД – флавинадениндинуклеотид  
 $HbA_{1c}$  – гликированный гемоглобин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed., 2021.
2. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIn and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):187-201. DOI:10.1007/s13300-016-0153-3
3. Светлова О.В., Гурьева И.В. Новый уровень технологий – новый уровень самоконтроля в управлении сахарным диабетом. *Медицинский Совет.* 2015;(7):48-50 [Svetlova OV, Guryeva IV. A new level of technology is a new level of self-control in the management of diabetes. *Medical Council.* 2015;(7):48-50 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-7-48-50

4. Svetlova OV, Gurieva IV. Basic principles of diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Doktor. Ru.* 2013;1(79):94-100.
5. Гурьева И.В., Светлова О.В. Возможности метаболической терапии при лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: роль таурина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):42-9 [Gurieva IV, Svetlova OV. Possibilities of metabolic therapy in the treatment of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: the role of taurine. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019;8(2):42-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-12005
6. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени профессора Б.М. Костюченко.* 2015;2(3):63-83 [Galstyan GR, Tokmakova AYU, Egorova DN, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Wounds and wound infections. *The prof. V.M. Kostyuchenok Journal.* 2015;2(3):63-83 (in Russian)]. DOI:10.17650/2408-9613-2015-2-3
7. Бардюгов П.С., Паршиков М.В., Галстян Г.Р., Ярыгин Н.В. Показание к различным вариантам ортопедической коррекции деформаций стопы при диабетической нейроостеоартропатии. *Сахарный диабет.* 2020;23(4):374-85 [Bardiugov PS, Parshikov MV, Galstyan GR, Yarygin NV. Indications for various options of foot deformities orthopedic correction in diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(4):374-85 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12271
8. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018;7(4):42-7 [Komelyagina EYu, Antsiferov MB. Wound healing in diabetic foot patients. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2018;7(4):42-7 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2018-14005
9. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2018;21(3):170-7 [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):170-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9688
10. Поленов С.А. Основы микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2008;7(1):5-19 [Polenov SA. Fundamentals of microcirculation. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2008;7(1):5-19 (in Russian)].
11. Klonizakis M, Manning G, Lingam K, et al. Effects of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(3):439-44.
12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: Ленанд, 2016 [Krupatkin AI, Sidorov VV. Funktsional'naia diagnostika sostoianiia mikrotsirkulatorno-tkanevykh sistem. *Rukovodstvo dlia vrachei.* Izd. 2-e. Moscow: Lenand, 2016 (in Russian)].
13. Kvernedo K, Starxrud LE, Salerud EG. Assessment of human muscle blood perfusion with single fiber laser-Doppler flowmetry. *Microvascular Research.* 1991;57:298-309.
14. Van Der Heijden DJ, van Leeuwen MA, Janssens GN, et al. Body mass index is associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with treated metabolic risk factors and suspected coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2017. DOI:10.1161/JAHA.117.006082
15. Raposio E, Bertozzi N, Moretti R, et al. Laser Doppler Flowmetry and Trans cutaneous Oximetry in Chronic Skin Ulcers: A Comparative Evaluation. *Clinical Trial Wounds.* 2017;29(7):190-5.
16. Ishii T, Takabe S, Yanagawa Y, et al. Laser Doppler blood flowmeter as a useful instrument for the early detection of lower extremity peripheral arterial disease in hemodialysis patients: an observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20:470. DOI:10.1186/s12882-019-1653-y
17. Rothenberger J, Krauss S, Held M, et al. A quantitative analysis of microcirculation in sore-prone pressure areas on conventional and pressure relief hospital mattresses using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Tissue Viability.* 2014;23(4):129-36. DOI:10.1016/j.jtv.2014.05.001
18. Nakagami G, Sari Y, Nagase T, et al. Evaluation of the usefulness of skin blood flow measurements by laser speckle flowgraphy in pressure-induced ischemic wounds in rats. *Ann Plast Surg.* 2010;64(3):351-4. DOI:10.1097/SAP.0b013e3181a73078
19. Corrêa MJU, Perazzo SF, Andrade LEC, et al. Quantification of basal digital blood flow and after cold stimulus by laser Doppler imaging in patients with systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:128-40.
20. Høyer C, Sandermann J, Paludan JPD, et al. Diagnostic accuracy of laser Doppler flowmetry versus strain gauge plethysmography for segmental pressure measurement. *J Vasc Surg.* 2013;58:1563-70. DOI:10.1016/j.jvs.2013.06.057
21. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: Ленанд, 2020 [Funktsional'naia diagnostika sostoianiia mikrotsirkulatorno-tkanevykh sistem: kolebaniia, informatsiia, nelineinos'. *Rukovodstvo dlia vrachei.* Pod red. AI Krupatkina, VV Sidorova. Moscow: Lenand, 2020 (in Russian)].
22. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.А., Гукасов В.М. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы. *Иноватика и экспертиза.* 2018;1(22):135-41 [Sidorov VV, Rybakov YuA, Gukasov VM. Diagnostic approach for assessing the state of the microcirculatory-tissue system using laser technologies and temperature functional testing. *Innovatika i ekspertiza.* 2018;1(22):135-41 (in Russian)].
23. Welch BL. The Generalization of 'Student's' Problem when Several Different Population Variances are Involved. *Biometrika.* 1947;34(1/2):28-35.

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2022



OMNIDOCTOR.RU