

Параметры микроциркуляции при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа

О.В. СУЧКОВА, Ю.И. ГУРФИНКЕЛЬ, М.Л. САСОНКО

Научный клинический центр ОАО РЖД, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности параметров микроциркуляции при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа (СД-2).

Материалы и методы. Обследовали 196 человек. Пациентов с СД-2 разделили на 2 группы: в 1-ю включили 52 пациентов с компенсированным СД-2 (52,8±8,7 года, 40,4% мужчин, уровень гликированного гемоглобина — HbA_{1c} 6,3±0,5%), во 2-ю — 68 пациентов с декомпенсированным СД-2 (52,8±8,1 года, 38,2% мужчин, HbA_{1c} 9,4±1,7%). В обеих группах у пациентов имелась сопутствующая артериальная гипертензия — АГ (распространенность, степень, стадия АГ сопоставимы). Контрольную группу составили 76 добровольцев с нормальным углеводным обменом и без признаков сердечно-сосудистой патологии (52,2±8,70 года, 40,8% мужчин, HbA_{1c} 5,3±0,49%). У всех участников исследовали капиллярный кровоток в области ногтевого ложа пальцев кисти. Применяли цифровой оптический капилляроскоп с использованием программы обработки изображений для получения количественных характеристик параметров микроциркуляции крови. Выполнены измерения диаметров в артериальном, венозном отделах капилляра с расчетом коэффициента ремоделирования. Оценены степень извитости, плотность сети, полиморфизм капилляров, величина периваскулярной зоны (ПЗ). Кроме того, исследованы реологические свойства крови, скорость капиллярного кровотока.

Результаты. В группе пациентов с декомпенсированным СД-2 по сравнению с группой компенсированных по СД-2 больных выявлены сужение диаметра артериального отдела капилляра (8,4±2,0 мкм; $p=0,009$) и повышение коэффициента ремоделирования (1,47±0,22; $p=0,000$). Тенденция к увеличению размера ПЗ у пациентов с декомпенсированным СД-2 по сравнению с компенсированным ($p=0,080$) и увеличение этого показателя по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) отражают наличие отека синдрома во 2-й группе, что лабораторно подтверждено статистически значимым повышением уровня натрия ($p=0,000$; $p=0,006$). Расширение венозного отдела капилляра демонстрирует участие венозного компонента в микроциркуляторных нарушениях при СД-2. Снижение плотности капиллярной сети, повышение извитости и полиморфизма капилляров, выявленные у пациентов обеих групп при сравнении с контрольной, относят их к нарушениям, характерным для СД-2.

Заключение. При декомпенсации СД-2 выявлены структурные и функциональные изменения капиллярного русла в виде сужения артериального отдела капилляра, увеличения коэффициента ремоделирования, увеличения ПЗ. Цифровая капилляроскопия открывает новые возможности для оценки степени изменений в системе микроциркуляции при СД и одновременно позволяет оценить эффективность лечения, контролируя состояние микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: цифровая капилляроскопия ногтевого ложа, микроциркуляция крови, сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин, извитость капилляров, коэффициент ремоделирования, сужение артериального отдела капилляра.

Microcirculatory parameters in compensated and decompensated type 2 diabetes mellitus

O.V. SUCHKOVA, Yu.I. GURFINKEL, M.L. SASONKO

Research Clinical Center, ОАО "RZhD", Moscow, Russia

Aim. To reveal the features of microcirculatory parameters in compensated and decompensated type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Subjects and methods. A total of 196 patients with T2DM were examined and divided into 2 groups: 1) 52 patients (40.4% of men) aged 52.8±8.7 years with compensated T2DM (glycated hemoglobin (HbA_{1c}), 6.3±0.5%); 2) 68 patients (38.2% of men) aged 52.8±8.1 years with decompensated T2DM (HbA_{1c} , 9.4±1.7%). Both patient groups had concomitant hypertension (its prevalence, degree, stage of hypertension were comparable). A control group consisted of 76 volunteers (40.8% of men) aged 52.2±8.7 years with normal carbohydrate metabolism and without signs of cardiovascular disease (HbA_{1c} , 5.3±0.49%). Capillary blood flow in the finger nail-fold area was investigated in all the participants. A digital optical capillaroscope with image-processing software was used to obtain quantitative blood microcirculatory parameters. The diameters of arterial and venous capillary segments were measured, by calculating the remodeling rate. The degree of capillary tortuosity, network density, and polymorphism and the size of the perivascular zone (PZ) were estimated. Blood rheological properties and capillary blood flow velocity were also investigated.

Results. The decompensated T2DM group compared to the compensated T2DM group was found to have a narrowing of the arterial capillary segment diameter (8.4±2.0 μm; $p=0.009$) and an increase in remodeling rates (1.47±0.22; $p=0.000$). The tendency of the PZ size to be larger in patients with decompensated T2DM compared to those with compensated T2DM ($p=0.080$) and the

Сведения об авторах:

Гурфинкель Юрий Ильич — д.м.н., рук. отдела инновационных исследований НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД»

Сасонко Мария Леонидовна — к.м.н., врач-кардиолог функциональной диагностики, врач лаборатории микроциркуляции крови, н.с. отдела инновационных исследований НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД»

Контактная информация:

Сучкова Ольга Владимировна — врач эндокринологического отделения НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД, врач-эндокринолог ГБУЗ им. С.П. Боткина филиала №1. e-mail: realmakey@yandex.ru

increase in this indicator compared to the control group ($p=0.001$) reflect the presence of edema syndrome in Group 2, as laboratory confirmed by a statistically significantly elevated sodium level ($p=0.000$; $p=0.006$). The enlarged venous capillary segment demonstrates involvement of the venous component in microcirculatory disorders in T2DM. The reduction in the density of the capillary network and the increase in capillary tortuosity and polymorphism, which were also observed in the patients of both groups versus the control group, are referred to as disorders that are characteristic of T2DM.

Conclusion. In decompensated T2DM, capillary bed structural and functional changes are found as a narrowing of the arterial capillary segment, an increase in the rate of remodeling, and enlargement of the PZ. Digital capillaroscopy opens up new possibilities for assessing the magnitude of changes in the microcirculatory system in DM and can simultaneously evaluate the efficiency of treatment, by monitoring the status of the microvasculature.

Keywords: digital nail-fold capillaroscopy, blood microcirculation, type 2 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, capillary tortuosity, remodeling rate, narrowed arterial capillary segment.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АО — артериальный отдел
ВО — венозный отдел
ДАД — диастолическое АД
ДЭ — дисфункция эндотелия
МЦР — микроциркуляторное русло
ПЗ — периваскулярная зона
ПКС — плотность капиллярной сети

ПО — переходный отдел
САД — систолическое АД
СД — сахарный диабет
СД-2 — СД 2-го типа
СКК — скорость капиллярного кровотока
ТГ — триглицериды
ХВН — хроническая венозная недостаточность
ЦКНЛ — цифровая капилляроскопия ногтевого ложа
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) — наиболее распространенная форма сахарного диабета (СД), составляет 91% всех его случаев. Число больных СД в 2015 г. в мире достигло 415 млн человек, что значительно превысило 10- и 5-летние эпидемиологические прогнозы [1]. По данным Международной федерации диабета, в 2015 г. в России насчитывается более 12 млн больных СД в возрасте 20–79 лет [1].

Основными осложнениями СД-2 являются микро- и макроангиопатии, характеризующиеся поражением сосудов микроциркуляторного звена (артериол и капилляров) и магистральных артерий (атеросклероз артерий конечностей, сердца, головного мозга) [2–5]. Частота развития микрососудистых заболеваний коррелирует с длительностью и степенью гипергликемии [6–8]. Функциональные изменения микроциркуляторного русла (МЦР), в основе которых лежит дисфункция эндотелия (ДЭ), наблюдаются уже при минимальном нарушении гликемического контроля [9, 10]. Наряду с развитием ДЭ происходят структурные изменения в стенке микрососудов [6, 7]. Изменяются реологические свойства крови: повышается вязкость, нарушается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, уменьшается фибринолитическая активность с увеличением тромбообразования [6, 7]. В ряде исследований выявлена связь гипергликемии с повышением уровня холестерина низкой плотности и триглицеридов (ТГ) [11, 12]. Указанные процессы приводят к ухудшению транскапиллярного обмена с невозможностью адекватно обеспечивать перфузию в тканях и органах в соответствии с их метаболическими потребностями [2, 4, 13].

Как известно, кожа является одним из доступных объектов для исследования МЦР. Благодаря тому что капилляры в области ногтевого ложа (валика) лежат параллельно поверхности кожи, эта зона широко используется для исследований [2, 4, 9]. Цифровая капилляроскопия ногтевого ложа (ЦКНЛ) предоставляет возможность количественной оценки как единичных капилляров и перикапиллярных тканей, так и исследования скоростных характеристик капиллярного кровотока.

В литературе описаны такие признаки патологии МЦР при СД-2, как рарификация (снижение плотности капиллярной сети — ПКС) [13, 14], изменение скорости капиллярного кровотока (СКК) [14, 15], повышение извитости капилляров [16].

Однако в плане указанных работ не предусматривалось сравнение микроциркуляторной картины у компенсированных и декомпенсированных по СД-2 пациентов с выявлением различий количественных параметров капиллярного кровотока при декомпенсации СД-2.

Цель исследования — выявить структурные и функциональные изменения в системе кровеносных капилляров в зависимости от компенсации СД-2 (по уровню гликированного гемоглобина — HbA_{1c}).

Материалы и методы

Пациенты и добровольцы. В исследовании приняли участие 196 пациентов и здоровых добровольцев. Пациентов с СД-2 разделили на 2 группы по степени компенсации СД. В 1-ю группу вошли 52 пациента (40,4% мужчин) в возрасте 52,8±8,7 года с компенсированным СД-2 (уровень HbA_{1c} 6,3±0,5%). Длительность СД 4,9±4,2 года. 2-я группа состояла из 68 пациентов (мужчин 38,2%), в возрасте 52,8±8,1 года с декомпенсированным СД-2 (уровень HbA_{1c} 9,4±1,7%). Длительность заболевания составила 5,7±5,7 года. В обеих группах у пациентов имелась сопутствующая артериальная гипертония — АГ (распространенность, степень, стадия АГ сопоставимы). Медикаментозная терапия СД-2 у пациентов обеих групп представлена метформином в средней дозе 1700 мг/сут (95%), препаратами сульфамочевины (гликлазидом или глимепиридом — 78%) и/или ингибиторами ДПП-4 (8%). Антигипертензивная терапия также мало различалась в группах: индапамид (90%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (98%), β-блокаторы (63%). Сходство сахароснижающей и антигипертензивной терапии в группах пациентов нивелирует ее влияние на исследуемые параметры микроциркуляции.

В контрольную группу включены 76 здоровых добровольцев (40,8% мужчин) в возрасте 52,2±8,7 года в нормальном уровне HbA_{1c}=5,3±0,5%, без признаков сердечно-сосудистой патологии.

Критериями исключения служили острые инфекционные процессы, обострения хронических заболеваний; клинические

и/или лабораторно-инструментальные признаки гормональных нарушений (патология щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы и др.); вторичная и резистентная АГ; гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости, системные заболевания соединительной ткани, беременность и лактация. Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Диагноз СД-2 установлен на основании принятых в клинике стандартов, включающих определение HbA_{1c} , уровня глюкозы в крови, теста на толерантность к глюкозе. Исследование HbA_{1c} проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 680 (наличие стандартизации по DCST уровню, метод NGSP). Референсные значения HbA_{1c} : 4,5–6,5% от общего количества гемоглобина. Данный показатель характеризует средний уровень глюкозы крови на протяжении последних 2–3 мес. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень $HbA_{1c} > 6,5\%$. Декомпенсацию СД-2 определяет уровень $HbA_{1c} > 7\%$ [8].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного клинического центра ОАО РЖД. Участники исследования информированы о целях и задачах исследования, подписали информированное согласие.

ЦКНЛ. Пациентам проводили исследование натощак (через 12 ч после последнего приема пищи), после 15-минутного отдыха в положении сидя в период между 9 и 11 ч, в комнате с температурным контролем (между 22 и 23,5 °С). В момент проведения диагностической процедуры пациент занимал положение сидя с расположением левой (исследуемой) руки на уровне сердца. Всем участникам рекомендовано воздержаться от курения и при-

ема содержащих кофеин продуктов в течение суток до исследования. Капиллярный кровоток изучали в области эпонихия IV или III пальцев левой руки. Капилляры ногтевого ложа исследованы капилляроскопом Капилляроскан-1 (НЭТ, Россия), оснащенным высокоскоростной камерой (1/3» монохромный прогрессивный сканирующий ПТ CCD сенсор, разрешение 640 x 480 px, частота съемки 200 кадров/с), TM-6740GE (JAI, Япония). Подсветка зоны исследования обеспечивалась LED световой системой. Перед исследованием измеряли температуру кожи в области исследования (дистальная фаланга пальца). Температура кожи составила $33,1 \pm 1,8^\circ$ без статистически значимых различий между группами. Для визуализации капилляров ногтевого ложа использовали 2 увеличения (ув. 125 и ув. 400).

Обработка сигнала с CCD-камеры проводилась с помощью оригинального программного обеспечения, которое позволяет просматривать изображения в записи. Оценка ПКС проводилась по панорамным изображениям эпонихия ногтевого ложа на ув. 125. В норме среднее число капилляров области ногтевого ложа составляет 50–60 на 1 мм². Наши предыдущие исследования выявили корреляцию между количеством капилляров первой линии ногтевого ложа при ув. 125 с числом капилляров на 1 мм² указанной области. Таким образом, число капилляров, определенное как <7 капилляров первой линии (1 балл), соответствует <40 капилляров на 1 мм² кожи области около ногтевого ложа (низкая плотность). Число капилляров первой линии от 8 до 10 (2 балла) соответствует от 40 до 50 на 1 мм² кожи области около ногтевого ложа (средняя плотность). Более 11 капилляров первой линии (3 балла) соответствует 50 и более на 1 мм² (высокая плотность). На

Таблица 1. Общая характеристика обследованных групп (n=196)

Параметр	Обследуемые группы			P ₁	P ₂	P ₃
	добровольцы (n=76)	компенсированный СД-2 (n=52)	декомпенсированный СД-2 (n=68)			
Возраст, годы	52,2±8,70	52,8±8,70	52,8±8,10	0,700	0,960	0,950
Пол, м/ж	31/45	21/31	26/42	0,960	0,810	0,810
Длительность СД-2, годы	—	4,9±4,20	5,7±5,70			0,440
Длительность АГ, годы		11,4±8,50	9,5±7,97			0,330
стадия		2,1±0,35	2,1±0,44			0,890
степень		2,2±0,48	2,2±0,58			0,700
НК		3,9±0,36	3,9±0,32			0,790
HbA _{1c} , %	5,3±0,50	6,3±0,50	9,4±1,70	0,000	0,000	0,000
ИМТ, кг/м ²	25,8±2,70	32,4±6,40	33,5±6,20	0,000	0,000	0,390
АлАТ (<34 ед/л)	29,05±20,43	37,9±33,30	45,4±36,13	0,200	0,020	0,320
АсАТ (<31 ед/л)	26,07±11,6	28,3±20,66	34,8±27,0	0,600	0,100	0,230
ТТГ (0,4–4,2 мкМЕ/мл)	1,7±0,99	1,81±1,09	2,07±1,30	0,797	0,350	0,510
Общий билирубин (5–21 мкмоль/л)	17,2±13,40	15,3±6,75	14,7±5,60	0,490	0,250	0,640
ЩФ (45–150 ед/л)	97,76±49,20	147,6±80,30	147,6±65,40	0,040	0,070	0,990
Г-ГТП (до 40 ед/л)	55,5±58,70	62,47±65,86	92,08±114,74	0,730	0,230	0,230
Общий белок (66–87 г/л)	72,2±4,00	74,1±4,10	75,6±5,58	0,140	0,030	0,220
ТГ (0–2,26 ммоль/л)	1,3±0,60	1,75±0,70	2,8±1,80	0,007	0,000	0,002
Холестерин (<6,2 ммоль/л)	5,7±1,40	5,5±1,30	6,1±1,40	0,510	0,180	0,070
ЛПВП (0,9–2,0 ммоль/л)	2,02±1,80	1,55±0,44	1,4±0,40	0,240	0,060	0,130
ЛПНП (0–3,3 ммоль/л)	3,8±1,10	3,4±0,90	3,7±1,10	0,100	0,580	0,320
Креатинин (<121 мкмоль/л)	92,9±13,70	89,1±10,90	102,3±98,60	0,230	0,620	0,430
Мочевина (2,8–8,0 ммоль/л)	5,4±1,60	6,0±1,10	6,7±4,80	0,080	0,200	0,400
Мочевая кислота (208–428 мкмоль/л)	322,2±107,60	362,7±65,90	334,8±98,80	0,140	0,670	0,190
Калий (3,5–5,1 ммоль/л)	4,6±0,30	4,5±0,40	4,4±0,50	0,400	0,300	0,670
Натрий (136–145 ммоль/л)	142,3±2,80	141,0±2,50	139,2±2,30	0,150	0,0003	0,006

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности. Здесь и в табл. 2: сравнение проведено между парами: p₁ (контрольная группа — компенсированный СД-2), p₂ (контрольная группа — декомпенсированный СД-2), p₃ (компенсированный СД-2 — декомпенсированный СД-2). Данные указаны с поправкой на множественное сравнение.

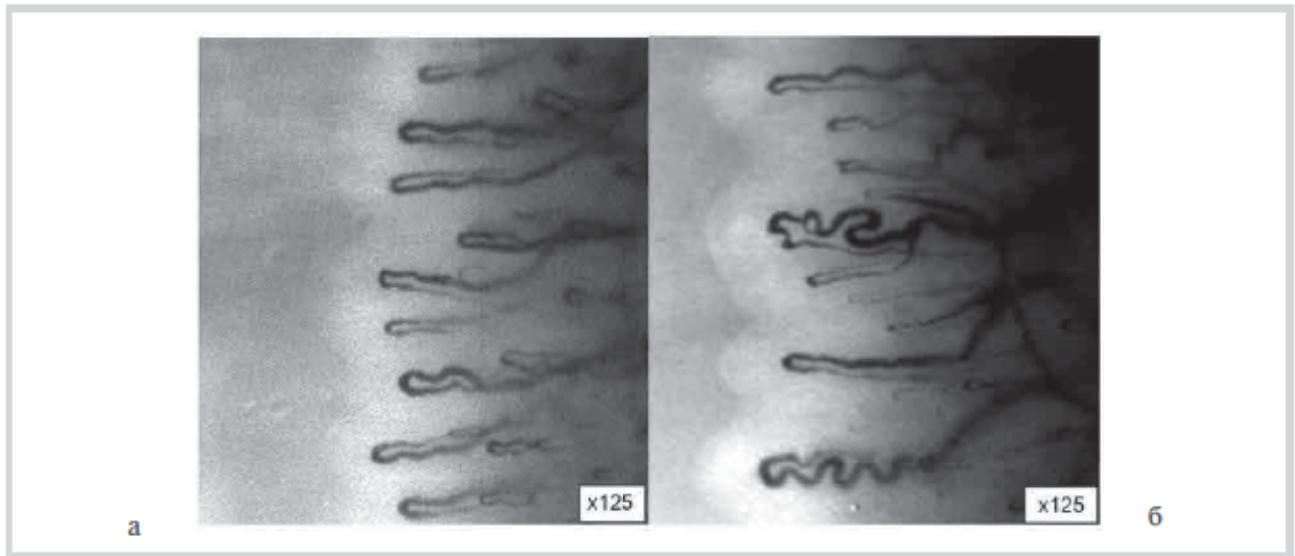


Рис. 1. Примеры ПКС.

а — нормальная структура и ПКС здорового человека; б — извитость капилляров, снижение плотности микрососудистой сети, выраженная отечность ПЗ — признаки, характерные для СД-2.

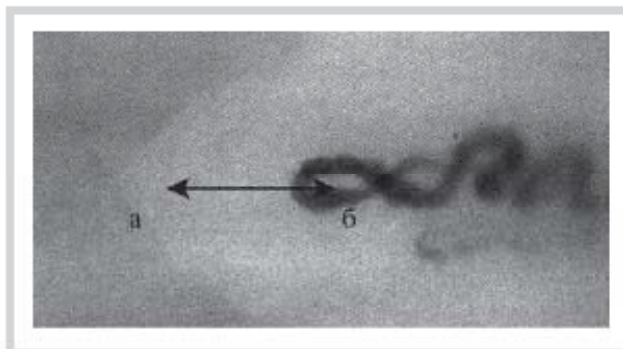


Рис. 2. Линейный размер ПЗ — расстояние между наиболее дистальной точкой периваскулярного пространства (а) и его наиболее проксимальной точкой, лежащей погранично к переходному отделу капилляра (б).

рис. 1 приведены 2 примера ПКС. На изображении слева показана типичная капиллярограмма здорового человека с нормальной структурой капилляров и ПКС. Капилляры справа характеризуются измененными формой и плотностью, типичными для СД-2.

Более детальное исследование капилляров выполнялось при ув. 400, и включало измерение диаметров в артериальном (АО), переходном (ПО) и венозном (ВО) отделах капилляра; СКК; и линейный размер периваскулярной зоны (ПЗ) от наиболее дистальной точки периваскулярного пространства до его наиболее проксимальной точки, лежащей погранично к переходному отделу капилляра (рис. 2).

Для оценки степени сужения АО капилляров использован разработанный ранее коэффициент ремоделирования ($K_{\text{ремод}}$), определяемый как отношение средних диаметров ВО к среднему значению диаметров АО капилляров [16] (рис. 3).

Статистический анализ выполнен с использованием стандартного пакета программ (IBM SPSS Statistics 20). Оценка статистической значимости различий между группами сделана с применением критерия t Стьюдента. Проверка нормальности распределения данных осуществлена с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Учет множественности сравнений проведен с по-

мощью метода «ожидаемой доли ложных отклонений». Результаты отражены в прилагаемых таблицах как $M \pm \sigma$, где M — значение показателя, σ — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Пациенты и добровольцы сопоставимы по полу и возрасту (см. табл. 1). По большинству сравниваемых лабораторных биохимических показателей различий не выявлено, за исключением уровней ТГ, которые оказались статистически значимо повышенными во 2-й группе, — $2,8 \pm 1,80$ ммоль/л по сравнению с 1-й группой пациентов ($p_3=0,002$) и контрольной группой ($p_2=0,000$). Известна взаимосвязь увеличения уровня ТГ в крови с ростом гипергликемии [17].

Еще одним лабораторным отличием является повышение уровня натрия у пациентов с декомпенсированным СД-2, что может отражать наличие отечного синдрома в этой группе. Тенденция к увеличению размера ПЗ ($p_3=0,080$) среди микроциркуляторных нарушений у декомпенсированных по СД-2 пациентов по сравнению с компенсированным и статистически значимое увеличение этого показателя по сравнению с контрольной группой ($p_2=0,001$) подтверждают наличие отеков. Появление отечного синдрома может быть ассоциировано с ДЭ на фоне гипергликемии (с развитием вазоспазма, кардиальной дисфункции, в том числе диастолической, суммарно влияющих на снижение клубочковой фильтрации). Нарушение функции эндотелия при СД обусловлено снижением синтеза вазодилататоров (оксида азота), увеличением секреции вазоконстриктора эндотелина-1, которые коррелируют с уровнем гипергликемии [18].

Среди наиболее значительных изменений в системе микроциркуляции крови в условиях декомпенсации СД-2 определены сужение диаметра АО ($8,4 \pm 2,00$ и $7,5 \pm 1,50$ мкм; $p < 0,030$) и увеличение коэффициента ремоделирования ($1,47 \pm 0,22$ и $1,63 \pm 0,19$; $p=0,000$) (рис. 4; табл. 2).

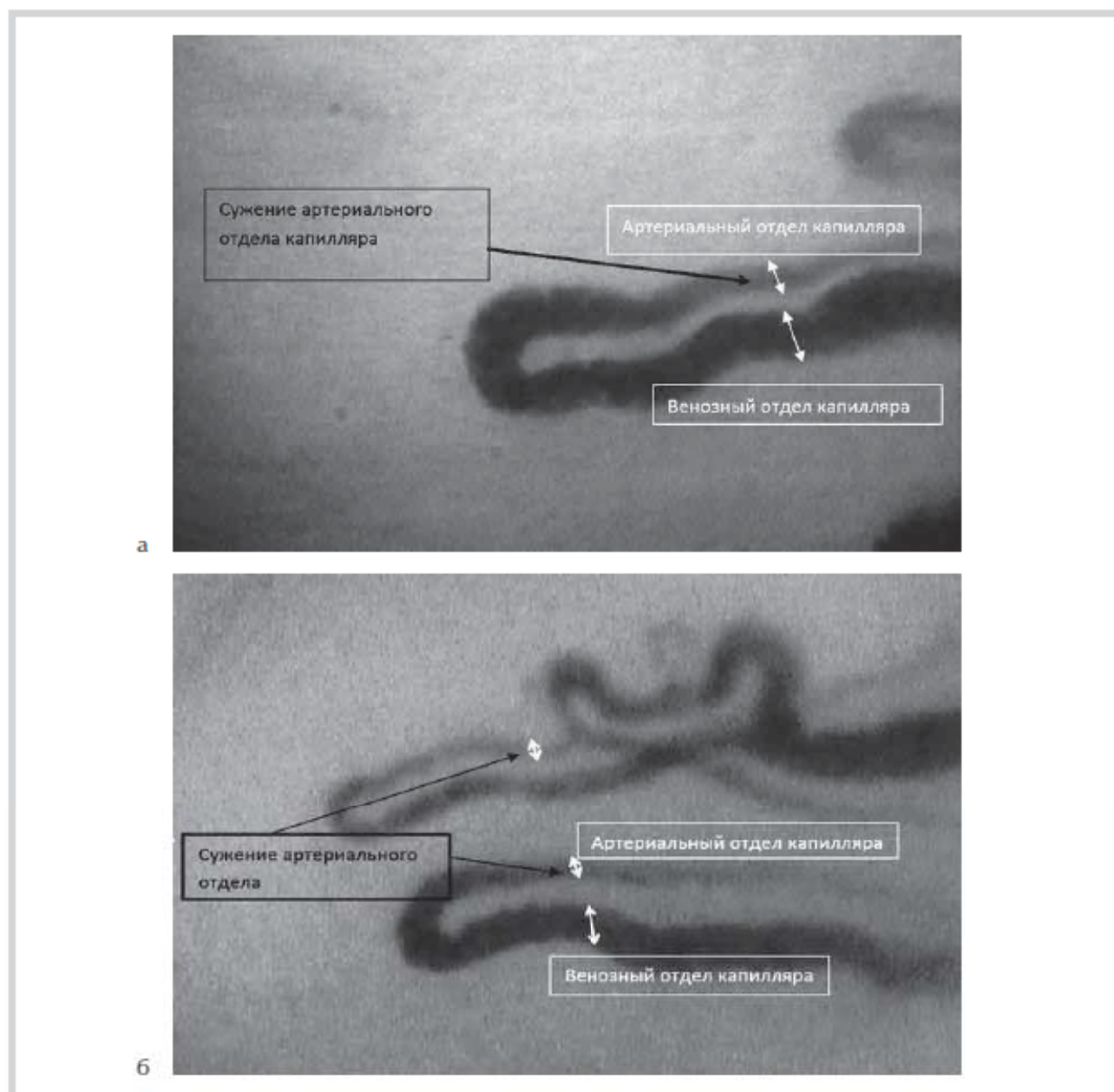


Рис. 3. Капилляры пациентов с декомпенсированным СД-2 с сужением артериального отдела (а, б) — признаком ремоделирования МЦР.

Сужение АО капилляра обусловлено утолщением базальной мембраны на фоне декомпенсации СД. В 80-х годах прошлого века J. Tooke [10] связал утолщение стенки артерий и метартериол с отложением в ней продуктов гликозилирования. Подобные изменения ранее описаны Lip Jap и соавт. [19]: утолщение базальной мембраны, по их мнению, обусловлено увеличением аморфного, зернистого и соединительного материала с разрастанием коллагеновых фибрилл в биоптатах десны у пациентов с СД-2.

Другим патогенетическим компонентом сужения АО капилляра является увеличение сосудистого тонуса прекапиллярных отделов и сфинктеров с магистрализацией кровотока и запустеванием МЦР. Это обусловлено повышением стресспотенцированного сосудистого со-

противления с нарушением зависимой от эндотелия (связанной с оксидом азота) дилатации в условиях гипергликемии. Как показано в ряде исследований, рассмотренных De Vriese и соавт. [20], на фоне длительной хронической гипергликемии происходит подавление функции эндотелия. Однако есть исследования, демонстрирующие одномоментное развитие ДЭ при создании условий гипергликемии [21]. Как указывалось ранее, гипергликемия не только угнетает дилататорную функцию, но и способствует повышению уровня эндотелина с дальнейшей вазоконстрикцией [18], что влияет на изменение как микро-, так и макроциркуляторных параметров (увеличение жесткости артериальной стенки с ростом скорости распространения пульсовой волны, повы-

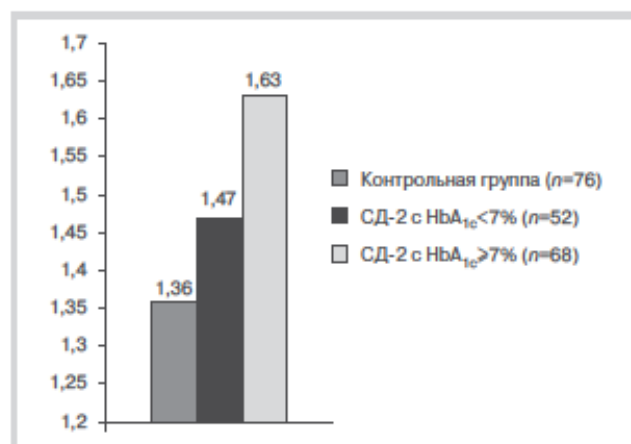


Рис. 4. Коэффициент ремоделирования у лиц контрольной группы и пациентов с компенсированным (HbA_{1c} < 7%) и декомпенсированным (HbA_{1c} ≥ 7%) СД-2.

шение АД). Действительно, в данной работе у декомпенсированных по СД-2 пациентов установлено повышение САД ($p=0,015$) по сравнению с пациентами 1-й группы и добровольцами.

Фактор компенсации СД-2 по результатам исследования не повлиял на уровень ДАД ($p=0,100$) и пульс ($p=0,160$). Эти показатели одинаково повышены в обеих группах пациентов по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев ($p<0,050$). Опубликованы работы, в которых также не получено данных о положительном влиянии улучшения гликемического контроля на состояние сердечно-сосудистой системы (не наблюдалось снижение риска развития ССЗ), что связано с существованием множественных сочетанных заболеваний на фоне СД-2 [22, 23]. В частности, в обеих группах пациентов установлено ожирение I степени по сравнению с добровольцами: $32,4 \pm 6,40$ кг/м² ($p=0,000$) и $33,5 \pm 6,20$ кг/м² ($p=0,000$), что негативно влияет на функцию эндотелия и отражено в увеличении ДАД и пульса.

При сравнении микроциркуляторных показателей между пациентами с СД-2 и контрольной группой выявлены следующие особенности ($p<0,030$): снижение ПКС ($2,19 \pm 0,62$ и $1,84 \pm 0,76$), повышение извитости капилляров ($1,49 \pm 1,39$ и $1,96 \pm 0,74$) и их значительный полиморфизм ($1,59 \pm 0,69$ и $2,02 \pm 0,76$). Снижение ПКС ранее описывалось нами (при сравнении особенностей микроциркуляции крови и функции эндотелия у пациентов с СД-2 в зависимости от наличия АГ) [16]. Рарификация капиллярной сети, отмечаемая в различных работах по изучению микроциркуляторных особенностей при СД-2, взаимосвязана с увеличением периферического сосудистого сопротивления, играет важную роль в патогенезе СД и АГ [24–28], предполагает развитие нарушений трофики тканей с прогрессированием дегенеративных процессов в них. Так, в исследовании по метаболическому синдрому определена корреляция между снижением ПКС и наличием цереброваскулярных нарушений у пациентов [15].

Повышение извитости и полиморфизм капилляров, выявленные в обеих группах с СД-2, могут быть проявлением ДЭ с развитием структурных изменений в капиллярной стенке [29]. Возможно, повышенная извитость капилляров имеет компенсаторный характер в виде увеличения его диффузионной поверхности для поддержания приемлемого уровня массопереноса в условиях нарушения транскапиллярного обмена. V. Varchetta и соавт. [30] провели исследование с применением ЦКНЛ, в котором также выявили повышение извитости капилляров ногтевого ложа у пациентов с диабетической ретинопатией.

Еще одним отличительным признаком, характерным для микроциркуляторных нарушений при декомпенсации СД-2, является расширение ВО капилляров в обеих группах пациентов, но статистически значимое только во 2-й группе ($p_1=0,070$ и $p_2=0,020$). Расширение ВО капилляра демонстрирует участие венозного компонента в микроциркуляторных нарушениях при СД-2, которое, по нашему мнению, часто клинически недооценивают. Расширение ВО капилляра может быть проявлением хронической венозной недостаточности (ХВН), которая часто развивается у пациентов с СД-2 [31]. Пациенты с СД-2 подверже-

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров микроциркуляции, АД и пульса у 196 участников исследования

Параметр	Добровольцы (n=76)	Компенсированный СД-2 (n=52)	Декомпенсированный СД-2 (n=68)	P_1	P_2	P_3
ПЗ, мкм	101,3±15,20	105,2±12,60	110,1±16,50	0,130	0,001	0,080
Диаметр АО капилляров, мкм	8,5±2,00	8,4±2,00	7,5±1,50	0,838	0,002	0,009
Диаметр ПО капилляров, мкм	14,7±3,40	14,9±3,40	14,6±3,90	0,766	0,890	0,700
Диаметр ВО капилляров, мкм	11,3±2,30	12,2±2,90	12,4±2,70	0,071	0,018	0,740
$K_{коруло}$	1,36±0,14	1,47±0,22	1,63±0,19	0,001	0,000	0,000
Извитость капилляров, баллы	1,49±1,39	1,96±0,74	2,08±0,65	0,028	0,002	0,350
ПКС, баллы	2,19±0,62	1,84±0,76	1,96±0,68	0,007	0,040	0,399
Полиморфизм капиллярной сети, баллы	1,59±0,69	2,02±0,76	2,03±0,60	0,0032	0,0002	0,888
Средняя ССК, мкм/с	792,0±536,30	671,7±635,90	624,0±327,70	0,252	0,030	0,601
Температура кожи,	33,2±1,80	33,3±1,70	32,7±5,60	0,860	0,590	0,620
САД, мм рт.ст.	115,1±10,90	124,5±15,40	132,4±18,60	0,0010	0,000	0,015
ДАД, мм рт.ст.	70,0±8,10	75,9±11,00	79,4±11,60	0,001	0,000	0,103
Пульс уд/мин	67,4±8,10	73,7±10,70	76,6±11,20	0,000	0,000	0,156

Примечание. АД — артериальное давление; $K_{коруло}$ — коэффициент ремоделирования капиллярного русла; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

ны возникновению и прогрессированию ХВН ввиду фоновой патологии (нарушение микроциркуляции нижних конечностей, избыточная масса тела, АГ, ДЭ) [32]. По данным 5-летнего исследования, почти 50% наблюдаемых пациентов с ХВН страдали СД-2 [33]. В другой работе у пациентов с СД-2 выявлена недостаточность глубоких вен (в 64% правой нижней конечности и в 70,7% левой нижней конечности) с сокращением времени венозного наполнения (42,7 и 49,3%) и снижением артериовенозного ответа (30,7 и 33,3%), статистически значимо отличающиеся от таковых в общей популяции [34]. Застой крови в ВО кровообращения способствует гипоксии и нарушению свойств эндотелия с повышением проницаемости капиллярной стенки и увеличением перикапиллярного пространства [35]. Таким образом, усугубляется капиллярная гипоперфузия с образованием артериовенозных шунтов, со снижением капиллярного кровотока [36]. Указанные патогенетические особенности нашли отражение в данном исследовании у пациентов с нарушенным гликемическим контролем (по сравнению с контрольной группой) в виде увеличения размера ПЗ и снижения средней СКК.

В группе с декомпенсированным СД средняя СКК не различалась по сравнению с показателем у компенсированных пациентов ($p=0,600$), но оказалась статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($623,9 \pm 327,7$ мкм/с; $p=0,030$). Большое стандартное отклонение обусловлено вариабельностью СКК, в том числе за счет вазомоторных, которые характерны для СД. Несмотря на значение дисперсии, распределение данного показателя оказалось нормальным, в связи с чем применен T -тест при сравнении данного показателя между пациентами сравниваемых групп. Снижение средней СКК при декомпенсированном СД связано с нарушением реологических

свойств крови и гемостаза на фоне длительной гипергликемии [6, 7], преобладанием вазоконстрикции над вазодилатацией с повышением сосудистого сопротивления и снижением капиллярной перфузии [2, 20, 18, 24].

Расширение ВО капилляра повлияло на значительное увеличение коэффициента ремоделирования у компенсированных пациентов по отношению к добровольцам ($1,36 \pm 0,14$ и $1,47 \pm 0,22$), но без признаков гемодинамически значимого сужения АО капилляра.

Ограничения метода. При тяжелых формах СД серьезным препятствием для автоматической обработки изображения могут стать высокая степень извитости капилляров и их спиральность. Нередко вызывает затруднение определение границ сегментов. Чаще всего трудности вызывает определение границы между переходным отделом и венозным, поскольку диаметры указанных сегментов могут быть сходными на большом протяжении.

Заключение

Декомпенсация СД приводит к микроциркуляторным нарушениям в виде сужения АО капилляра, увеличения коэффициента ремоделирования; определена также тенденция к увеличению ПЗ. Динамическая оценка состояния МЦР методом ЦКНЛ с сопоставлением изменений в цифровом значении может помочь в определении эффективности сахароснижающей терапии в случае ухудшения показателей капиллярного кровотока.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за частичную поддержку исследования Российским научным фондом (№ 14-15-00602).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF diabetes atlas — 7th edition. The link is active on 14.02.2017 Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Pfeiffer A, Schatz H. Diabetic microvascular complications and growth factors. *Experimental Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1995;103(Suppl. 1):7-14.
3. Pickup JC, Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241-1248.
4. Meyer MF, Schatz H. Influence of metabolic control and duration of disease on microvascular dysfunction in diabetes assessed by laser Doppler anemometry. *Exp. Clin. Endocrin. and Diabetes*. 1998;106:395-403.
5. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is non-diabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:2147-2155.
6. Barrett-Connor E, Giardina EG, Gitt AK, Gudat U, Steinberg HO, Tschoepe D. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 2004;164:934-942.
7. Laakso M. Hyperglycemia as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Prim Care*. 1999; 26:829-839.
8. Glycemic Targets. ADA. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl.1):S33-S40. <https://doi.org/10.2337/dc15-S009>
9. Stirban A. Microvascular dysfunction in the context of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):541. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0541-x>
10. Tooke JE. The microcirculation in diabetes. *Diabetic medicine*. 1987;4(3):189-196.
11. Barrett-Connor E, Grundy SM, Holdbrook MJ. Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am J Epidemiol*. 1982;115:657-663.
12. Abrams ME, Jarrett RJ, Keen H, Boyns DR, Crossley JN. Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample—II. Interrelationship of glycerides, cholesterol, and other factors with the glucose and insulin response. *Br Med J*. 1969; 1(5644):599-602.
13. McMillan DE. Deterioration of the microcirculation in diabetes. *Diabetes*. 1975;24(10):944-57.
14. Frisbee JC. Obesity, insulin resistance, and microvessel density. *Microcirculation*. 2007;14(4-5): 289-298.
15. Nazzaro P, Schirosi G, Mezzapesa D, Petruzzellis M, Pascazio L, Serio G, De Benedittis L, Federico F. Effect of clustering of metabolic syndrome factors on capillary and cerebrovascular impairment. *European journal of internal medicine*. 2013;24(2):183-188.
16. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Реферативный сборник «Клиническая эндокринология»*. 2010;5:7-15. [Gurfinkel YI, Makeeva, OV. Microcirculation, endothelial function and pulse wave velocity features in pa-

- tients with Type 2 Diabetes mellitus. review journal *Clin Endocr.* 2010;5:7-15. (In Russ.).
17. Cong Zou, Honglin Hu. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management.* 2013;9:429-433.
 18. Schiekofer S, Balletshofer B, Andrassy M. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(5):503-511.
 19. Lin JH, Duffy JL, Roginsky MS. Microcirculation in diabetes mellitus: A study of gingival biopsies. *Human pathology.* 1975;6(1):77-96.
 20. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Vand V, Lameire NH and Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol.* 2000; 130:963-974.
 21. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, DiAngelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-2222.
 22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
 23. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2011;343:d6898.
 24. Meyer MF, Pfohl M, Schatz H. Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopy and laser-Doppler anemometry. *Med Klin (Munich).* 2001;96(2):71-77. (Article in German).
 25. Гурфинкель Ю.И., Максеева О.В., Острогинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии. *Функциональная диагностика.* 2010; 2:18-25. [Gurfinkel YI, Makeeva OV, Ostroginsky VA. Features of the microcirculation, endothelial function and pulse wave velocity in patients with early stages of arterial hypertension. *Funct. Diag.* 2010; 2:18-25. (In Russ.)].
 26. Bohlen HG. *Microvascular Consequences of Obesity and Diabetes.* Handbook of physiology Microcirculation. 2008; chapter 19: 895-898.
 27. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. *Hypertension.* 2005;23:233-246.
 28. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes.* 1997;46:701-710.
 29. Гурфинкель Ю.И., Максеева О.В., Особенности микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Технологии живых систем.* 2011;Выпуск 2 М:44-50. Gurfinkel YI, Makeeva, OV. Microcirculation features at patients with diabetes type 2 j. *Tekhnologii zhivyykh sistem.* Technologies of Living Systems. 2011;2M:44-50 (In Russ.)].
 30. Barchetta V, Riccieri Vasile M, Stefanantoni K, Comberati P, Taverniti L, Cavallo MG. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. *Diab Med.* 2011;28(9):1039-1044.
 31. Florea I, Stoica LE, Jolea I. Chronic venous insufficiency Clinical-Evolutional Aspects. *Current Health Sciences Journal.* 2011; 37(1):21-25.
 32. Ferrara F, Ferrara G. Sclerotherapy in the patient with diabetes: indications and results. *Phlebolympology.* 2012;19(4):193.
 33. Stuard S, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Five-year treatment of chronic venous insufficiency with O-(β-hydroxyethyl)-rutosides: Safety aspects. *International Journal of Angiology.* 2008; 17(3):143-148.
 34. Mani R, Yarde S, Edmonds M. Prevalence of deep venous incompetence and microvascular abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10:75-79.
 35. Dormandy JA. Pathophysiology of venous leg ulceration: an update. *Angiology.* 1997;48:71-75.
 36. Моисеев ВС, Фомин ВВ. Симпатическая нервная система и метаболический синдром. *Клиническая фармакология и терапия.* 2004;4:70-74.

Поступила 07.11.16