

**ГБНОУ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОРОДСКОЙ
ДВОРЕЦ ТВОРЧЕСТВА ЮНЫХ»**

Эколого-биологический центр «Крестовский остров»

Лаборатория «Малый медицинский факультет»



**НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ
НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИЕЙ**

Авторы:

Гаевский Александр Александрович,
10 кл., ЧОУ «Медицинская гимназия»

Шевырёва Полина Аркадьевна,
10 класс, ГБОУ «Лицей №214»

Руководитель:

Васильев Петр Валерьевич,
педагог дополнительного образования,
тел. +7-921-983-43-38

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Перечень условных обозначений и символов	3
1. Введение	4
2. Обзор литературы.....	6
2.1. Сосудистые осложнения сахарного диабета	6
2.2. Патогенез диабетической микроангиопатии.....	7
2.2.1. Гормональные воздействия.....	7
2.2.2. Метаболические факторы	8
2.2.3. Гемореологические факторы	9
2.2.4. Эндотелиальная дисфункция	9
2.2.5. Активация тканевых ренин-ангиотензиновых систем	10
2.3. Диабетическая нефропатия	12
2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия	13
3. Материалы и методы.....	14
2.1. Группа обследуемых	14
2.2. Протокол обследования	15
2.3. Статистическая обработка.....	16
4. Результаты исследования	17
4.1. Обсуждение результатов	19
5. Выводы	21
6. Заключение.....	21
7. Список литературы	22

Перечень условных обозначений и символов

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

РАС – ренин-ангиотензиновая система (-ы)

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СДС – синдром диабетической стопы

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет 2 типа и его осложнения является актуальной проблемой современной медицины. Так, по данным Международной федерации диабета, к 2045 году прогнозируемая заболеваемость составит 629 миллионов [1]. Общая численность пациентов с сахарным диабетом в России на 01.01.2019 г. составляла 4 584 575 человек (3,12% населения), при этом на сахарный диабет 2 типа приходилось 92,4% (4,24 млн). В 2020 году число зарегистрированных новых случаев этого заболевания в России достигло 5,1 миллионов, что на 4,7% больше, чем в 2019 году. Средняя распространённость сахарного диабета 2 типа составила 2885,7 на 100 тыс. населения. С 2000 года отмечен прирост численности пациентов с сахарным диабетом в 2,2 раза, с ежегодным увеличением не менее чем на 250–300 тыс. пациентов [2]. При этом по данным национального эпидемиологического исследования NATION, доля невыявленного сахарного диабета 2 типа в России в среднем составляет 54% [3].

В ряде исследований было показано, что 60-85% смертности данных пациентов обусловлено сосудистыми осложнениями [4, 5]. В связи с этим всё более значимой становится проблема профилактики и лечения поздних (хронических) осложнений сахарного диабета, в первую очередь, связанных с поражением сосудистого русла. Дисфункция микроциркуляции приводит к нарушениям трофики органов и тканей и общей органной дисфункции. Соответственно, важной задачей вторичной профилактики сахарного диабета является развитие и совершенствование методов диагностики расстройств микроциркуляции.

В настоящее время интенсивно исследуется такой метод, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Он основан на выявлении характерных групп колебаний (флаксмоции) показателя перфузии зондируемого участка ткани [6, 7]. Амплитуды данных флаксмоций позволяют судить о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. Однако широкомасштабное применение лазерной доплеровской флоуметрии в диагностике микроциркуляторных расстройств у пациентов с сахарным диабетом осложняется не только достаточно высокой стоимостью оборудования, но и отсутствием единого алгоритмического подхода к интерпретации полученных данных.

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия) среди пациентов, получавших лечение на базе 2-го и 4-го хирургических отделений. Данные для исследования были собраны в 2020 году, до перепрофилирования стационара для оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией COVID-19. Обработка данных выполнялась в 2021 году.

Цель работы:

проведение сравнительной оценки особенностей нарушения микроциркуляции у пациентов с диабетической нефропатией и её зависимости от фильтрационной функции почек с помощью инструментального метода – лазерной доплеровской флоуметрии.

Задачи работы:

1. изучение литературы по данной проблеме
2. выполнение ЛДФ-исследования микроциркуляции;
3. анализ корреляций между спектральными показателями лазерной доплеровской флоуметрии и показателями функции почек;
4. апробация предлагаемой методики расчёта ряда спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Обзор литературы

2.1. Сосудистые осложнения сахарного диабета

Среди хронических осложнений сахарного диабета (СД) выделяют 3 группы [8]:

1) **Микрососудистые осложнения (диабетическая микроангиопатия):**

1. диабетическая ретинопатия
2. диабетическая нефропатия

2) **Макрососудистые осложнения (диабетическая макроангиопатия):**

1. ишемическая болезнь сердца
2. ишемическая болезнь мозга
3. хронические облитерирующие заболевания периферических артерий

3) **Диабетическая нейропатия:**

1. периферическая (симметричная, асимметричная)
2. автономная (кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная и др.)

Основные факторы риска развития сосудистых осложнений СД подразделяются на специфические и неспецифические (общие для популяции) (таблица 1):

Таблица 1

Основные факторы риска сосудистых осложнений сахарного диабета [8]

Специфические для СД	Общие для популяции
Гипергликемия (HbA1C > 7%)	Артериальная гипертензия
Длительность СД	Дислипидемия
Гиперинсулинемия	Возраст
Инсулинорезистентность	Курение
	Ожирение
	Наследственная отягощённость

По данным ВОЗ, риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом выше в 2-3 раза, чем у лиц с аналогичными факторами риска, но достоверно исключённым сахарным диабетом [8].

Наиболее универсальным процессом, поражающим весь организм, в ряде работ отнесённым не к осложнениям, а закономерному проявлению сахарного диабета, является диабетическая микроангиопатия. В основе диабетической микроангиопатии лежит поражение сосудов малого калибра: капилляров, артериол и венул [4]. Характерная специфическая клинко-морфологическая структура поражения микроциркуляторных сосудов отмечается только при сахарном диабете. Микроциркуляторное русло реагирует на воздействие патогенных факторов как целостная система, поражение сосудов развивается во всех частях организма.

Дисфункция микроциркуляции неизбежно приводит к возникновению недостаточности трофики органов и тканей, усилению явлений

аутоинтоксикации конечными продуктами обмена, снижению адаптационных резервов и общей органной дисфункции. Универсальность микроангиопатических изменений приводит к формированию локальных форм диабетической микроангиопатии в органах-мишенях, значимых для индивидуального прогноза и качества жизни. Ситуация дополнительно усугубляется тем, что для данного заболевания характерно многолетнее бессимптомное течение, в результате чего диагностика зачастую является запоздалой. Кроме того, основную группу риска развития сахарного диабета 2 типа составляют лица старшего возраста, имеющие, как правило, высокие показатели коморбидной патологии.

2.2. Патогенез диабетической микроангиопатии

Основным патологическим итогом развития сосудистых осложнений (как микро-, так и макроангиопатии) является прогрессирующее сужение просвета сосудов, в результате чего нарушается перфузия органов-мишеней [4]. Однонаправленный характер патологического процесса обусловлен воздействием целого комплекса факторов различной природы: гормональных, метаболических, гемореологических, иммунологических и генетических.

2.2.1. Гормональные воздействия

Среди гормональных факторов в первую очередь следует отметить роль инсулина – ключевого гормона в патогенезе сахарного диабета, имеющего ряд особенностей. У лиц, страдающих сахарным диабетом на фоне предшествующего ожирения, отмечается выраженное снижение количества рецепторов на клеточных мембранах адипоцитов [8]. Это связано не только с инсулином, но и активацией локальной ренин-альдостероновой системы. Данные факторы приводят к образованию инсулинорезистентных адипоцитов. В больших концентрациях гормон инсулин оказывает повреждающее действие на структуры сосудистой стенки. Среди его патологических эффектов отмечают деструкцию эндотелиоцитов, утолщение и повышение проницаемости базальной мембраны, дисфункцию и разрушение гладкомышечных клеток; увеличение внутрикапиллярного давления, повышение риска атеросклеротического поражения сосудов, усиление восприимчивости сосудистой стенки к действию различных вазоконстрикторов.

К дополнительным факторам относят действие контринсулярных гормонов, таких как соматотропин, глюкагон и глюкокортикоиды. Повышение их концентрации может привести к нарушению толерантности к глюкозе, усилению глюконеогенеза, липолиза, катаболизма белка, накоплению в плазме и сосудистой стенке свободных жирных кислот и подавлению транспорта глюкозы через мембранные структуры.

2.2.2. Метаболические факторы

Важнейшая роль в патогенезе сахарного диабета отводится метаболическим факторам – разнообразным нарушениям обмена веществ. На первом месте среди метаболических факторов находится гипергликемия (рис. 1).

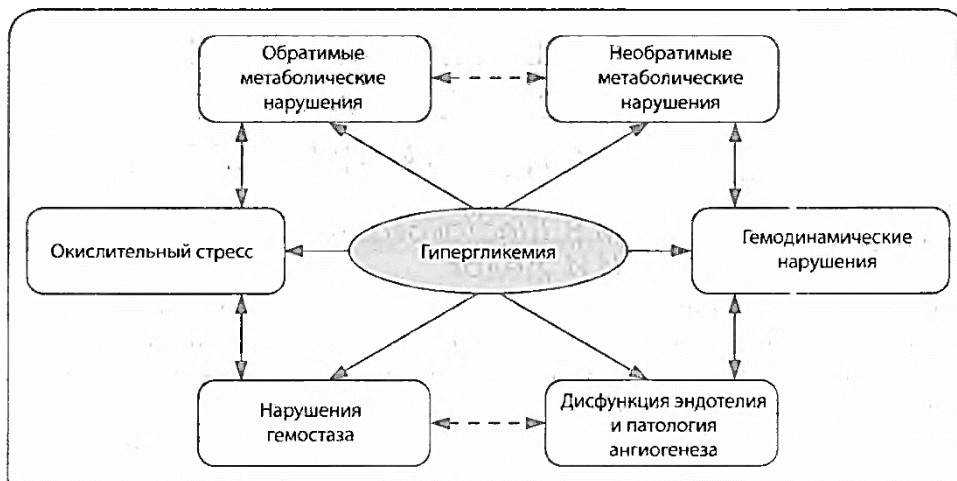


Рисунок 1. Роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета [8]

Как и другие белки, гликозилированию подвергается и такой белок, как гемоглобин [9]. Гликозилированный гемоглобин отличается более прочным сродством к кислороду, затрудняющим его своевременную отдачу тканям. В результате при высоком уровне гликозилирования гемоглобина данный феномен становится одной из причин формирования гемической гипоксии.

Особое место следует отвести такому эффекту гипергликемии, как индукции образования свободных радикалов и процессов перекисного окисления липидов, приводящее к развитию окислительного стресса [4].

Помимо гипергликемических причинных факторов, в патогенезе диабетической микроангиопатии имеют место нарушения и других видов обмена веществ (жирового, белкового) [10, 11]. В условиях инсулинорезистентности снижается чувствительность периферических адипоцитов к инсулину, что приводит к интенсивной мобилизации свободных жирных кислот в кровь, усилению продукции триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [8]. Параллельно уровень липопротеинов очень низкой плотности повышается за счёт снижения чувствительности к инсулину фермента липопротеинлипазы. Таким образом, увеличивается количество атерогенных липопротеинов, а антиатерогенное действие сохраняющихся липопротеинов высокой плотности уменьшается из-за их гликозилирования. Данные нарушения приводят к формированию выраженного атерогенного липидного профиля плазмы крови.

2.2.3. Гемореологические факторы

Существенная роль в развитии микрососудистых поражений при сахарном диабете принадлежит гемодинамическим и гемореологическим факторам [8]. Расширение сосудов микроциркуляторного русла в совокупности с повышением внутрикапиллярного давления, секреции вазорелаксирующих веществ эндотелиальными клетками, утолщением базальной мембраны приводит к венозному застою, стойкому локальному нарушению обменных процессов в тканях, снижению перфузии в капиллярном звене. Также стоит отметить повышение вязкости крови и изменения гемостаза в виде усиления агрегации тромбоцитов.

2.2.4. Эндотелиальная дисфункция

Суммарное представление о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета приведено на рисунке 2:

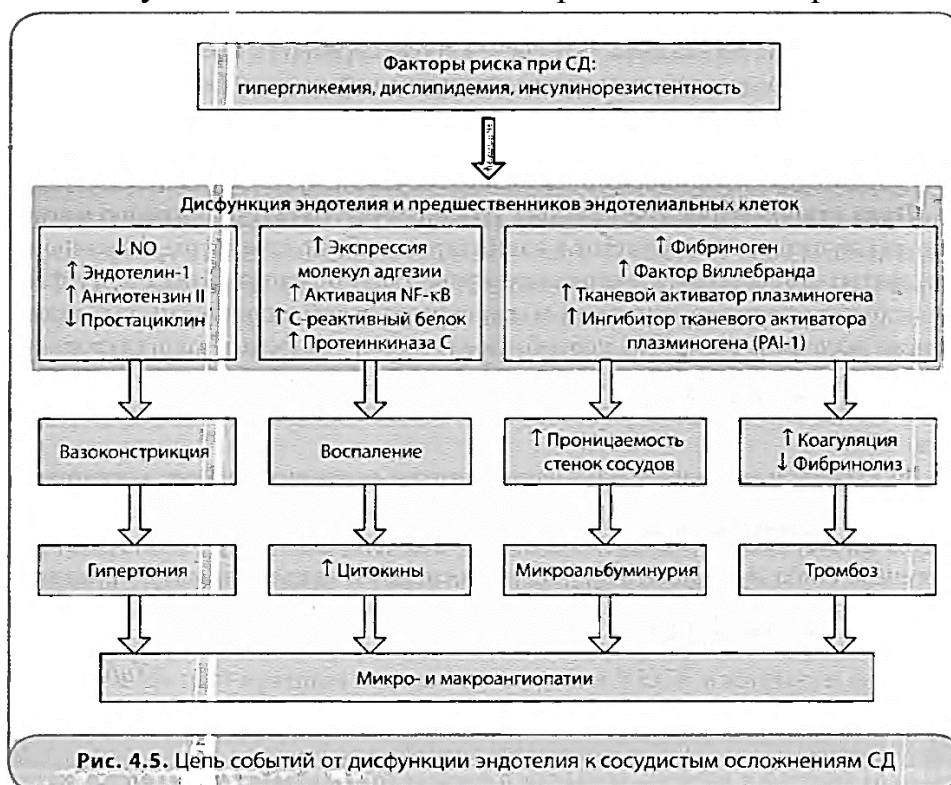


Рисунок 2. Эндотелиальная дисфункция в генезе сосудистых осложнений СД [8]

Функциональная перестройка эндотелия под влиянием патологических факторов (метаболических, гемодинамических и др.) происходит в 3 этапа [8]:

1 стадия – повышение синтетической активности клеток эндотелия

2 стадия – нарушение сбалансированной секреции эндотелиальных факторов

3 стадия – истощение эндотелия, гибель эндотелиоцитов, их слущивание и замедленная регенерация

Наиболее важными факторами являются повышение секреции эндотелина-1 и нарушение NO-зависимой вазорелаксации.

Молекулярно-генетические исследования, в ходе которых была обнаружена гиперэкспрессия различных компонентов ренин-ангиотензиновой системы в органах и тканях, позволили окончательно сформировать современное представление о существовании не только системной, но и локальных (тканевых) РАС. Локальные РАС, обнаруженные в жировой ткани, почках, сердце, головном мозге, сосудистой стенке, поджелудочной железе способны к самостоятельной продукции эффекторных молекул РАС вне зависимости от активности системной РАС.

Роль РАС в развитии собственно сахарного диабета определяется прежде всего активацией РАС в паренхиме поджелудочной железы. Основными активаторами РАС поджелудочной железы являются гипергликемия и хроническая гипоксия [8]. Под воздействие ангиотензина 2 блокируется секреция инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Угнетение секреции усиливается из-за ангиотензин-2-опосредованного снижения кровотока в эндокринной части поджелудочной железы и индукции окислительного стресса. В основе усиления инсулинорезистентности лежит способность ангиотензина-2 блокировать инсулиноопосредованный транспорт глюкозы в ткани и одновременно стимулировать митогенное (пролиферативное) действие инсулина. В формировании инсулинорезистентности принимает участие и альдостерон, рецепторы которого (MR-типа) экспрессируются в жировой ткани в достаточно больших количествах.

Помимо влияния на ключевые звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа, локальные РАС влияют и непосредственно на механизмы развития хронических осложнений данного заболевания. В рамках данной работы целесообразно осветить роль почечной РАС в развитии диабетической нефропатии.

Роль почечной РАС в развитии ДН

При сахарном диабете 2 типа активность локального почечного проренина и ангиотензина II повышается в 3,5 раза [12]. Активация локальной почечной РАС и системная гипоренинемия являются дополнительным стимулом активации тканевых РАС другой локализации (в поджелудочной железе, жировой ткани, миокарде, сосудистой стенке), что приводит к прогрессированию сахарного диабета и его осложнений [8].

Повышение активности почечного ангиотензина II вызывает спазм эфферентных артериол, внутриклубочковую гипертензию, а при длительном воздействии – склерозирование клубочков и развитие почечной недостаточности. Действие ангиотензина II на рецепторы в интерстиции почек увеличивает синтез провоспалительных цитокинов и других регуляторных молекул, провоцирующих развитие гломерулосклероза и

тубулоинтерстициального фиброза. Суммарно механизмы патологического действия почечной РАС представлены на рис. 4:



Рисунок 4. Роль почечной РАС в патогенезе диабетической нефропатии [8]

2.3. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) – это специфический вариант поражения почек, встречающийся исключительно у лиц, больных сахарным диабетом. Наиболее частым морфологическим вариантом данного состояния является прогрессирующий гломерулосклероз [13]. Исходом заболевания является формирование терминальной хронической почечной недостаточности (С5 стадия хронической болезни почек). В развитых странах именно на долю больных с диабетом приходится наибольшая часть потребности в лечении гемодиализом и трансплантации почек [8].

Общая совокупность патогенетических факторов аналогична общим факторам развития микроангиопатических осложнений сахарного диабета. Поскольку ключевым морфофункциональным субстратом являются склерозированные капиллярные клубочки нефронов, можно считать диабетическую нефропатию частным случаем диабетической микроангиопатии.

2.4. Лазерная доплеровская флоуметрия

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – современный неинвазивный метод динамической оценки функции сосудов, специализированный для исследования микроциркуляторного русла. Он основан на зондировании биоткани монохроматическим лазерным излучением анализе отражённого сигнала [6, 7]. Глубина зондирования ткани составляет от 2 до 5 мм, в зависимости от используемого лазера. Поскольку ширина

зондируемого участка превышает глубину проникновения, то датчик будет отражать суперпозицию всех сигналов, отражённых от разнонаправленных микрососудов. В связи с этим характер выходного ЛДФ-сигнала отражает величину перфузии зондируемого участка биоткани – так называемый «показатель микроциркуляции», измеряемый в перфузионных единицах.

При обработке полученный сигнал подвергается быстрому преобразованию Фурье или вейвлет-преобразованию с помощью встроенных программных алгоритмов, и затем данные в виде амплитудно-частотного спектра выводятся на мониторе экрана. Преобразование Фурье дает полную, но усредненную информацию спектральных характеристик сигнала в исследуемой области ткани на всех промежутках времени. Вейвлет-преобразование локально исследует изменение характеристик во времени, причем с увеличением времени детализация изменений микроциркуляторного русла в исследуемой области ткани повышается [7].

Фундаментальной особенностью микроциркуляции является ее постоянная изменчивость, что проявляется в спонтанных колебаниях тканевого кровотока. Ритмические колебания и их изменения помогают выявить конкретное соотношение различных активных и пассивных механизмов, влияющих на кровоток, и как следствие получить информацию об общем состоянии пациента.

Активная модуляция обусловлена факторами, действующими непосредственно в микроциркуляторном русле: миогенных, нейрогенных и эндотелийзависимых. Быстрые флуксуации обусловлены присасывающим действием грудной клетки, которое приводит к респираторным флуктуациям, транслируемым по стенкам крупных вен. Пульсовые флуксуации в качестве причины имеют пульсовую волну, вызванную пропульсивным действием левого желудочка и распространяющуюся по стенкам артерий и артериол.

По соотношению вклада отдельных механизмов в общую картину микроциркуляции можно судить о состоянии регуляторных механизмов тканевой гемодинамики. С помощью ЛДФ может оцениваться микроциркуляция в любой точке кожи, на доступных слизистых оболочках, а в условиях оперативного вмешательства и непосредственно во внутренних органах.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование представляет собой наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование.

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

3.1. Группа обследуемых

В исследование были включены 42 пациента (20 мужчин и 22 женщины) с синдромом диабетической стопы на фоне сахарного диабета 2 типа.

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

Таблица 2. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Основная группа	
Количество обследуемых	N=42 (20 мужчин, 22 женщины)	
Средний возраст	67,6 ± 6,7 лет (58-77 лет)	
Продолжительность СД	> 5 лет (в среднем 7 лет)	
рСКФ (СКД-ЕРІ)	29-59 мл/мин (среднее значение – 50 мл/мин)	
Стадия ХБП	С3-С4(KDIGO)	
Форма синдрома диабетической стопы	Нейропатическая	Нейроишемическая
	14	28
Сердечно-сосудистые заболевания – количество пациентов		
Гипертоническая болезнь	42	
Ишемическая болезнь сердца	34	
Цереброваскулярная болезнь	36	

В ходе предыдущих исследований [14] при сравнении ЛДФ-грамм у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы и у пациентов контрольной группы (с достоверно исключённым сахарным диабетом) был выявлен ряд особенностей: снижение вклада медленных флаксмоций, перераспределение баланса регуляции в пользу системных факторов с преобладанием дыхательных флаксмоций над пульсовыми. В связи с этим на данном этапе исследований для ориентира и «прообраза»

контрольной группы были использованы данные вышеуказанного исследования.

3.2. Протокол исследования

Лазерная доплеровская флоуметрия проводилась с помощью диагностической системы «ЛАЗМА МЦ-1» (ООО НПП «Лазма», Россия) с длиной волны зондирующего излучения 780 нм (рис. 5). У каждого пациента выполнялась 12-минутная регистрация ЛДФ-граммы в положении лёжа на спине. Датчик размещался на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневых промежутка, на удалении от проекционных линий крупных артерий.

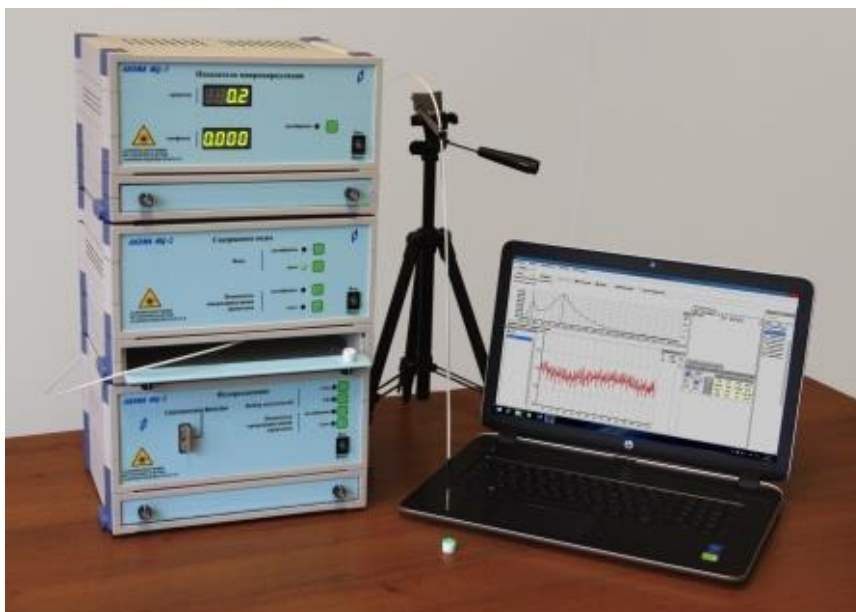


Рисунок 5. Диагностическая система «ЛАЗМА МЦ-1»

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

$$M = A_m^2 + A_n^2 + A_v^2 = A^2 / M * 100\%$$

У всех пациентов также рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ на основе концентрации креатинина в сыворотке крови.

Далее проводился анализ корреляций полученных показателей с расчётной скоростью клубочковой фильтрации, на основании которого составлялось заключение об особенностях нарушений микроциркуляции.

3.3. Статистическая обработка

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

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Вначале нами был проведён анализ корреляций между скоростью клубочковой фильтрации и амплитудами миогенных и нейрогенных флаксмоций, не нормированными по средней величине показателя микроциркуляции. При этом значимых корреляций выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 6).

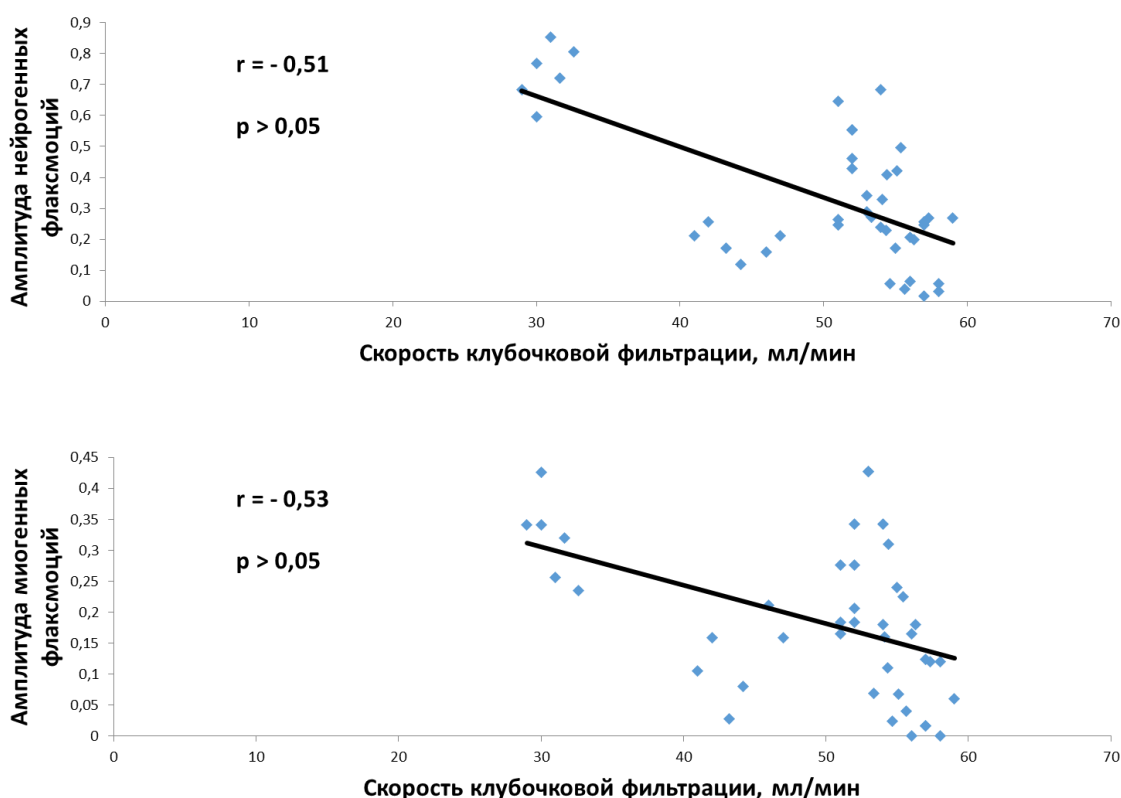


Рисунок 6. Корреляция амплитуд миогенных и нейрогенных флаксмоций со скоростью клубочковой фильтрации

Следующим этапом стал корреляционный анализ амплитуд соответствующих диапазонов, нормированных по среднему значению показателя микроциркуляции. При этом так же не было выявлено каких-либо достоверных взаимосвязей ($p > 0,05$) (рис. 7).

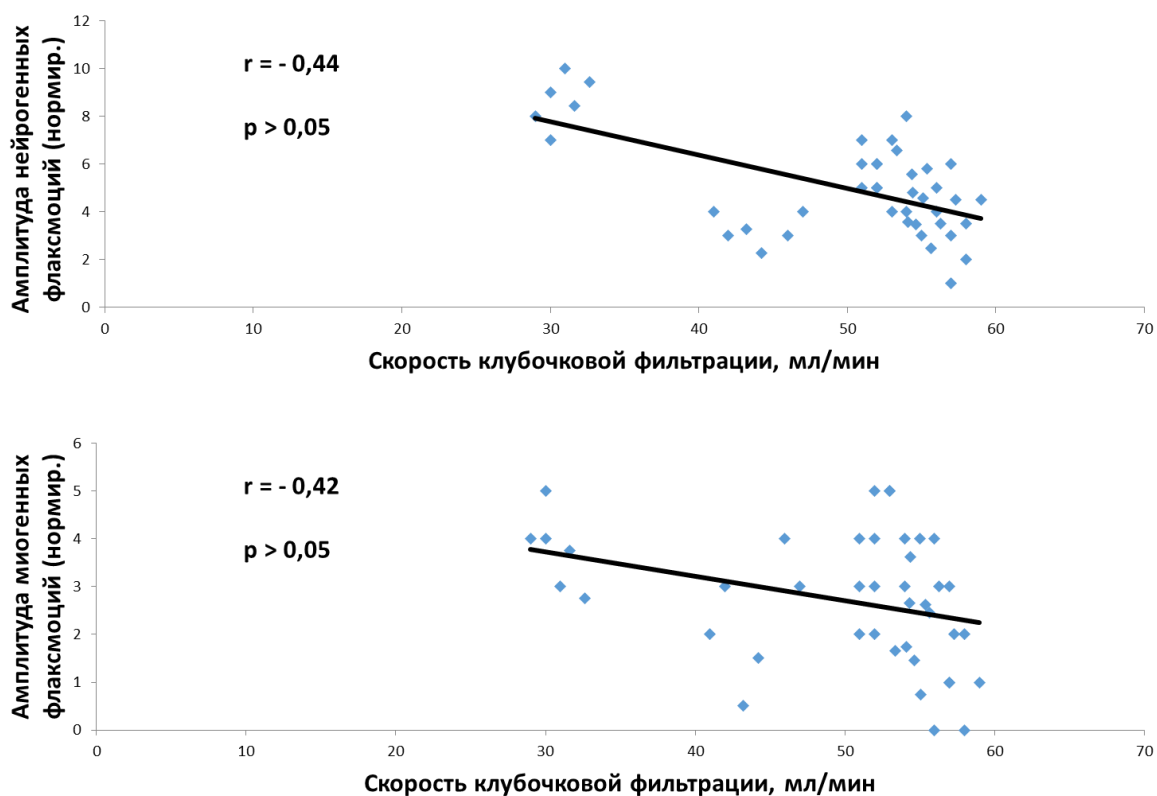


Рисунок 7. Корреляция нормированных амплитуд миогенных и нейрогенных флаксмоций со скоростью клубочковой фильтрации

При анализе показателей вклада миогенных и нейрогенных флаксмоций в общую мощность низкочастотного диапазона отмечалась отрицательная корреляция для вклада нейрогенных флаксмоций и положительная – для вклада миогенных флаксмоций ($p < 0,05$) (рис. 8).

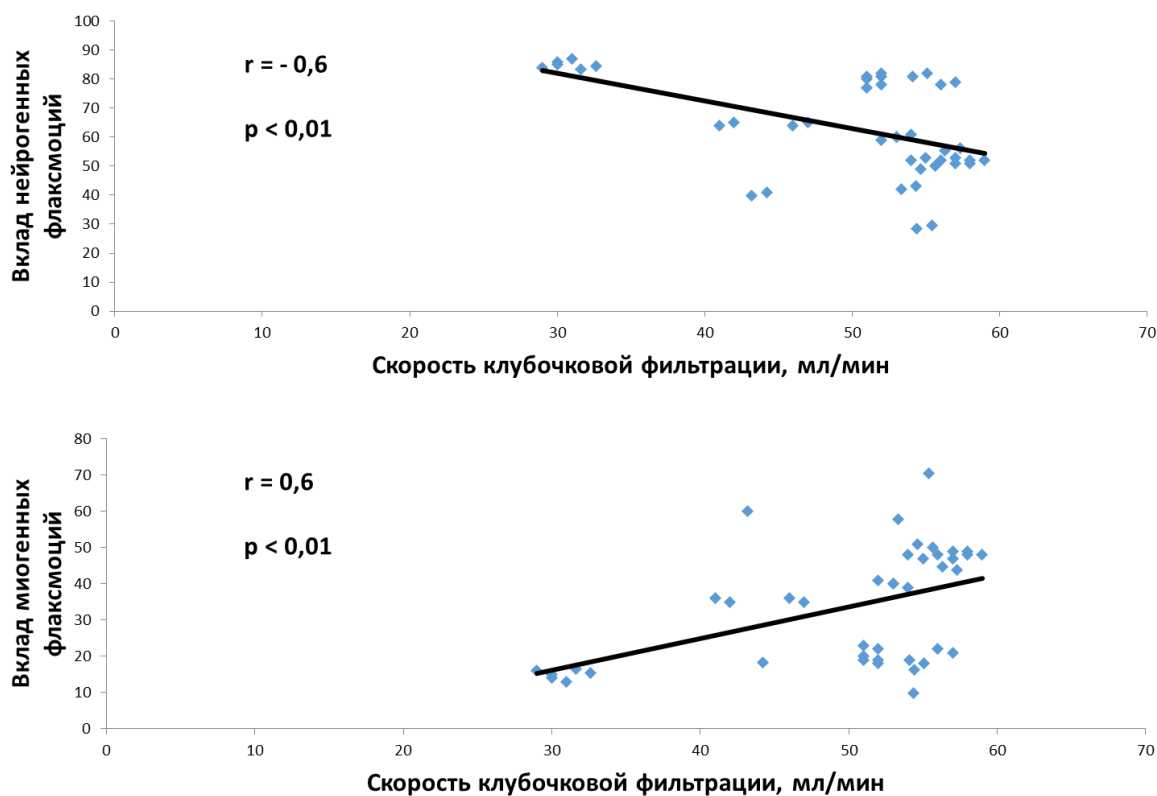


Рисунок 8. Корреляция вклада амплитуд миогенных и нейрогенных флаксмоций в общую мощность низкочастотного диапазона со скоростью клубочковой фильтрации

Достоверно проанализировать корреляции вклада эндотелийзависимых флаксмоций не удалось ввиду малого числа наблюдений, в которых фиксировались амплитудные пики в эндотелиальной области спектра. Тем не менее, в имеющихся шести наблюдениях отмечалась тенденция к уменьшению амплитуды эндотелиальных флаксмоций по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

4.1. Обсуждение результатов

В ходе данного исследования выявлена корреляционная зависимость детализированных компонентов низкочастотного диапазона флаксмоций от расчётной скорости клубочковой фильтрации. Выявленные отрицательная корреляция вклада нейрогенных флаксмоций и положительная – миогенных флаксмоций указывают на то, что по мере прогрессирования хронической болезни почек отмечается снижение эффективности миогенной модуляции кровотока и усиления роли нейрогенной модуляции.

Выявленные в ходе настоящего исследования феномены могут быть объяснены в рамках существующих представлений о патогенезе диабетической микроангиопатии. Развитие диабетической микроангиопатии сопровождается морфологической перестройкой (ремоделингом) стенки сосудов микроциркуляторного русла. На уровне артериол и венул поражается преимущественно средний слой сосудистой стенки (*tunica media*), при этом в

нём уменьшается количество гладких миоцитов, которые, в свою очередь, замещаются элементами соединительной ткани [4, 8]. Повреждение затрагивает не только рабочие миоциты, но и видоизменённые клетки-пейсмекеры, отвечающие за автоматизм гладкой мускулатуры и поддержание базального тонуса поражённых кровеносных сосудов. В результате происходит изменение паттерна базального тонуса сосуда и развивается дисфункция миогенного компонента модуляции микроциркуляторного кровотока. В спектре ЛДФ-сигнала это проявляется снижением вклада миогенного компонента в общую мощность низкочастотного диапазона флаксмоций.

Параллельно наблюдаемое возрастание вклада нейрогенных флаксмоций может быть объяснено тем, что по мере усиления дисфункции миогенного механизма увеличивается роль нейрогенного компонента, обусловленного импульсацией автономных нервных волокон. Дополнительно стоит отметить, что прогрессирование диабетической микроангиопатии, по данным литературы, характеризуется не только перестройкой мышечного слоя сосудистой стенки, но и развитием эндотелиальной дисфункции [8]. Таким образом, за счёт нейрогенного компонента происходит замещение как миогенного, так и эндотелиального фактора модуляции микроциркуляторного кровотока.

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

Ограничения результатов данного исследования объясняются небольшим размером группы обследованных, а также узкой направленностью задач (выявлением корреляции лишь с одним биохимическим параметром). Вторым ограничивающим фактором является то, что в качестве опорных данных использованы результаты предшествующего исследования. С нашей точки зрения, для сравнения выявленных корреляций с контрольной группой необходимо проводить ЛДФ-исследование у пациентов с достоверно исключённым сахарным диабетом, хронической болезнью почек и снижением скорости клубочковой фильтрации на аналогичном уровне. Сложность заключается в том, что наличие хронической болезни почек, не связанной с диабетической нефропатией, предполагает наличие иных патологических факторов, влияние которых на спектр ЛДФ-сигнала на настоящий момент исследовано недостаточно.

5. ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической болезнью почек С3-С4 стадии и сахарным диабетом 2 типа по мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается снижение вклада миогенных флаксмоций и повышение вклада нейрогенных флаксмоций в общую мощность низкочастотного диапазона амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала.
2. Данные изменения могут быть обусловлены повреждением гладких миоцитов артериол и венул и нарушением базального тонуса сосудов.
3. Апробированная методика позволяет проводить неинвазивную оценку данных нарушений микроциркуляторного кровотока с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробированная в ходе настоящего исследования методика оценки вклада компонентов низкочастотного диапазона показала свою способность выявлять характер дисфункции отдельных механизмов модуляции микроциркуляции. В целом, полученные данные могут быть использованы в качестве «отправной точки». В ходе дальнейших исследований выявление изменений ЛДФ-картины микроциркуляции сходного характера, но меньшей выраженности у пациентов с меньшим поражением микроциркуляторного русла может помочь проанализировать характер постепенных изменений микроциркуляции и их ЛДФ-отображения. На основании данных такого анализа станет возможной разработка комплексных алгоритмов оценки микроциркуляции при диабетической микроангиопатии с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и соавт. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4-14. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112. DOI: 10.14341/DM2004116-17
4. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
5. Standl E. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich general practitioner project // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39, N 12. – P. 1540-1545. DOI: 10.1007/s001250050612
6. Козлов В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови – М., 2012. – 32 с.
7. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова: Руководство для врачей. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
8. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
9. Михалева Л.М., Горшунова Н.К., Андреева Н.В. Диабетическая микроангиопатия в пожилом и старческом возрасте: Клинико-морфологическая диагностика и лечение. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 176 с.
10. Божанская В.В., Старикова Л.Г. Осложнения при инсулиннезависимом сахарном диабете. Современные представления // Вестн. новых мед. технологий. – 1999. - №2. – С. 68-71.
11. Кодолова И.М., Лысенко Л.В. Морфологические изменения сосудов легких при сахарном диабете // Архив патологии. – 1979. – Вып. 1. – С. 31-36.
12. Price D.A., Porter L.E., Gordon M. et al. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10. – P. 2382-2391. DOI: 10.1681/ASN.V10112382

13. Серов В.В., Смоленский В.С., Каминская Л.И. и др. Диабетическая микроангиопатия по данным клиники и биопсии (кожа и почка) // Архив патологии. – 1972. – Вып. 2. – С. 15-25.
14. Васильев П.В. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – № 4. – С. 28-33.