

Новые подходы к ранней диагностике микроангиопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа

Проф. Е.С. КРУТИКОВ, В.А. ЖИТОВА

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь, Россия

Цель исследования — разработка метода ранней диагностики микроангиопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) на основе капилляроскопии в сочетании с функциональными пробами: окклюзией манжетой верхней конечности, пробы с холодным и тепловым воздействиями на верхнюю конечность.

Материал и методы. В исследование были включены 54 больных СД1 (средний возраст $24,1 \pm 3,2$ года), которые были разделены на две группы: 1-я группа — 28 (51,6%) больных со сроком заболевания менее 5 лет; 2-я группа — 26 (48,4%) со сроком СД более 7 лет. Пациентам было проведено комплексное обследование, а также капилляроскопия в покое и функциональные пробы. Контрольная группа включала 26 практически здоровых людей.

Результаты. Капилляроскопия в покое позволяет диагностировать структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла у больных СД со сроком заболевания более 7 лет. На ранних стадиях заболевания, еще до появления структурных изменений, наблюдаются нарушения, диагностируемые с помощью функциональных проб. Отмечалось удлинение времени восстановления капилляроскопических показателей после проведения функциональных проб до исходных значений в сравнении с контрольной группой.

Выводы. У больных СД1 время восстановления капилляроскопических показателей, измененных под влиянием функциональных проб, можно использовать в качестве раннего диагностического критерия диабетической микроангиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроангиопатия, капилляроскопия, функциональные пробы, ранняя диагностика.

New approaches to early diagnostic of microangiopathy in patients with type 1 diabetes mellitus

E.S. KRUTIKOV, V.A. ZHITOVA

Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Aim — the development of method for early diagnosis of microangiopathy in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) by capillaroscopy with functional tests: the cuff occlusion of the upper extremity, tests with the cooling and heat exposures on the upper extremity.

Material and methods. We investigated 54 patients with DM type I (mean age $24,1 \pm 3,2$ years), who were divided into 2 groups: I group — 28 (51.6%) patients with duration DM <5 years; group II — 26 (48.4%) with duration DM >7 years. All the patients were underwent complex laboratory and instrumental examinations and also capillaroscopy and functional tests. Control group was consisting of 26 healthy people.

Results. We revealed early stages of the diabetic microangiopathy even before the appearance of structural changes in patients with DM type at functional tests. We were identified the functional disorders: increasing recovery time of capillaroscopic parameters after carrying out functional tests to baseline versus control.

Conclusion. We were to diagnose structural changes of microcirculation in diabetic patients with disease duration more than 7 years by capillaroscopy. In the early stages of the disease we were observed functional disorders which appearance before the structural changes using functional tests. It was lengthened recovery time of capillaroscopic dates after carrying out functional tests to baseline values in comparison with the control group. Recovery time may be used as early diagnostic criteria of diabetic microangiopathy when carrying out functional tests in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, microangiopathy, capillaroscopy, functional tests, early diagnostics.

doi: 10.14341/probl201561543-47

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных тяжелых заболеваний, приводящее к раннему и прогрессирующему системному поражению сосудов. Уже на начальных стадиях СД 1-го типа (СД1) выявляются обратимые функциональные нарушения сосудов микроциркуляторного русла [1]. В дальнейшем эти нарушения прогрессируют, приобретая стойкость и необратимость [2]. Как показывает практика, своевременно начатое лечение, включающее нормализацию уровня глюкозы, антиагреганты, вазопротекторы, антиоксидантные препараты, позволяет остановить развитие ангиопа-

тии. В связи с этим возрастает актуальность разработки ранних и более эффективных методов диагностики диабетической микроангиопатии [3, 4].

В настоящее время используется ряд методов диагностики поражения сосудов микроциркулятор-

Сведения об авторах:

Крутиков Евгений Сергеевич — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренней медицины ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»;

Житова Виктория Андреевна — магистрант каф. пропедевтики внутренней медицины ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; тел.: +7(978)835-00-18, e-mail: viki.jitowa@yandex.ru

© Е.С. Крутиков, В.А. Житова, 2015

ного русла, например: конъюнктивальная биомикроскопия (изучающая микрососуды конъюнктивы глаза), лазерная доплеровская флоуметрия (позволяющая определить уровень перфузии в 1 мм^3 кожи) и компьютерная капилляроскопия (диагностирующая состояние капиллярной сети, чаще — на ногтевых валиках пальцев с помощью биомикроскопии). Конъюнктивальная биомикроскопия обладает высокой информативностью и чувствительностью. В то же время для ее выполнения необходимо дорогостоящее оборудование и временной ресурс. Выполнение лазерной доплеровской флоуметрии также невозможно без сложного и специализированного оборудования и специально обученного медицинского персонала.

Компьютерная капилляроскопия является наиболее распространенным в клинической практике методом, благодаря ее высокой информативности и неинвазивности [5, 6]. С помощью микроскопической визуализации капиллярных петель *in vivo* возможна объективная оценка структурных нарушений. Капилляроскопия успешно применяется для диагностики ангиопатий и у больных СД более 50 лет [7, 8]. Однако с помощью капилляроскопии удается диагностировать лишь стойкие, структурные изменения сосудов; диагностировать же изменения микроциркуляции на ранних стадиях заболевания достаточно сложно [9]. Мы решили использовать капилляроскопию для выявления ранних, функциональных сосудистых нарушений на начальных стадиях СД, предшествующих структурным. Для этого применили функциональные пробы с физическими воздействиями на верхнюю конечность, оценивая капилляроскопические показатели до и после проведения пробы, а также время их восстановления.

Цель исследования — разработка метода ранней диагностики микроангиопатии у больных СД1 на основе капилляроскопии в сочетании с функциональными пробами: окклюзией манжетой верхней конечности, пробы с холодным и теплым воздействиями на верхнюю конечность.

Материал и методы

Исследование выполнялось на базе терапевтического отделения 7 Городской клинической больницы Симферополя, Республика Крым. Обследовали 54 больных СД1: 25 мужчин и 29 женщин, средний возраст больных составил $24,1 \pm 3,2$ года. Стаж заболевания составил в среднем $5,8 \pm 1,6$ года. Больные СД1 были разделены на две группы: 1-я группа — 28 (51,6%) больных со стажем заболевания менее 5 лет; 2-я группа — 26 (48,4%), у которых длительность СД превышала 7 лет. Больные с длительностью заболевания более 10 лет в исследование не включались.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» (протокол №3 от 12.11.14).

Больным проводили стандартное комплексное обследование, согласно алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным СД [10]. Контрольная группа включала 26 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

У всех обследованных проводили капилляроскопию с помощью цифрового микроскопа Sieta SAM-04 (Китай). Капилляроскопию в покое проводили после 15—20 мин отдыха в положении сидя. Оценивали следующие показатели: длину капиллярных петель ($l_{\text{кап.}}$), диаметр артериальных ($d_{\text{арт.}}$), переходных ($d_{\text{пер.}}$), венозных ($d_{\text{вен.}}$) отделов капилляров. Полученные результаты выражали в мкм.

Проба с окклюзией верхней конечности заключалась в наложении манжеты на плечо исследуемой руки с нагнетанием воздуха до значений, превышающих на 20—30 мм рт.ст. уровень исчезновения тонов Короткова на период 60 с. Для проведения холодной пробы кисть руки помещали на 5 мин в воду с температурой 5—7 °С. Для тепловой пробы кисть руки погружали на 5 мин в воду с температурой 42—45 °С. После каждой пробы регистрировали время восстановления капилляроскопических показателей до исходных значений.

Статистическое значение различий между группами определяли с помощью критерия Манна—Уитни (U -тест). Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05. Анализ данных проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование пациентов с СД выявило, что все больные находились в фазе декомпенсации. Средний уровень гликированного гемоглобина составил $10,8 \pm 0,9\%$, что является фактором очень высокого риска развития диабетической микроангиопатии [11, 12]. У 5 больных 1-й группы и у 21 больного 2-й группы ($p=0,025$) отмечался повышенный уровень альбумина в моче. Экскреция альбумина у данных больных составляла соответственно $44,3 \pm 3,8$ и $156 \pm 10,3$ мг/сут ($p=0,002$). Признаки диабетической ретинопатии выявлены у 4 больных 1-й группы и у 20 — 2-й группы ($p=0,015$).

При капилляроскопии у 15 (58,7%) больных 1-й группы отмечалась тенденция к сужению артериальных отделов капилляров, а у 18 (64,3%) больных обнаружен периваскулярный отек ($p=0,022$ по сравнению с контролем), который устанавливался по наличию беловатой мутной зоны, окружавшей ка-

Таблица 1. Показатели капилляроскопии в покое у больных СД1 и лиц контрольной группы

Показатель	Контроль (n=26)	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=26)
$l_{\text{кап.}}$	193,6 [171,5; 258,3]	186,6 [168,9; 247,4]	164,7 [145,2; 208,4]*/**
$d_{\text{арт.}}$	12,4 [10,5; 13,2]	11,2 [9,4; 12,5]	9,7 [7,3; 10,6]*/**
$d_{\text{пер.}}$	13,9 [12,8; 14,8]	14,2 [13,9; 15,3]	15,0 [13,6; 15,8]*
$d_{\text{вен.}}$	14,6 [13,2; 15,9]	14,8 [14,3; 17,9]	15,8 [13,6; 16,3]*

Примечание. * — $p < 0,05$ между группами больных и здоровых лиц; ** — $p < 0,05$ между больными 1-й и 2-й групп.

Таблица 2. Показатели капилляроскопии при функциональных пробах у больных СД1 и в норме

Показатель	Контроль (n=26)		СД1, 1-я группа (n=28)	
	до	после	до	после
	Окклюзионная проба			
$l_{\text{кап.}}$	193,6 [171,5; 258,3]	189,8 [165,4; 255,1]	186,6 [161,5; 247,4]	176,5 [124,0; 235,0]**
$d_{\text{арт.}}$	12,4 [10,5; 13,2]	9,8 [7,9; 12,0]**	11,2 [9,4; 12,5]	9,5 [7,6; 11,4]**
$d_{\text{пер.}}$	13,9 [12,8; 14,8]	11,8 [10,8; 12,9]	14,2 [13,9; 15,3]	15,5 [12,2; 17,1]*/**
$d_{\text{вен.}}$	14,6 [13,2; 15,9]	11,9 [10,5; 13,7]**	14,8 [14,3; 17,9]	12,7 [10,8; 13,3]*/**
	Проба с холодным воздействием			
$l_{\text{кап.}}$	193,6 [171,5; 258,3]	171,7 [152,5; 219,9]**	186,6 [168,9; 247,4]	167,4 [128,4; 211,6]**
$d_{\text{арт.}}$	12,4 [10,5; 13,2]	9,2 [8,5; 10,2]**	11,2 [9,4; 12,5]	7,1 [5,9; 8,3]*/**
$d_{\text{пер.}}$	13,9 [12,8; 14,8]	13,4 [12,1; 15,2]	14,2 [13,9; 15,3]	15,2 [13,3; 17,2]*/**
$d_{\text{вен.}}$	14,6 [13,2; 15,9]	13,1 [12,3; 15,9]**	14,8 [14,3; 17,9]	14,2 [12,6; 17,1]*
	Проба с тепловым воздействием			
$l_{\text{кап.}}$	193,6 [171,5; 258,3]	221,6 [180,2; 258,3]**	186,6 [168,9; 247,4]	202,6 [160,4; 305,3]*/**
$d_{\text{арт.}}$	12,4 [10,5; 13,2]	15,1 [14,0; 16,2]**	11,2 [9,4; 12,5]	13,9 [12,7; 15,2]**
$d_{\text{пер.}}$	13,9 [12,8; 14,8]	15,8 [13,2; 17,0]**	14,2 [13,9; 15,3]	16,3 [14,4; 18,3]**
$d_{\text{вен.}}$	14,6 [13,2; 15,9]	18,5 [16,3; 19,2]**	14,8 [14,3; 17,9]	18,2 [16,1; 19,8]**

Примечание. * — $p < 0,05$ между группами больных и здоровых лиц; ** — $p < 0,05$ между показателями капилляроскопии до и после функциональной пробы.

пиллярную петлю (табл. 1). Однако подобные изменения отмечались и в контрольной группе. У 6 (23,1%) практически здоровых людей был выявлен периваскулярный отек, а у 5 (19,2%) — умеренный спазм артериальных отделов капилляров.

Во 2-й группе периваскулярный отек отмечался у всех больных. При этом регистрировалось статистически значимое укорочение капиллярных петель ($p=0,014$ по сравнению с контролем), уменьшение диаметра артериальных ($p=0,008$) и умеренное расширение переходных отделов капилляров ($p=0,022$). Такие показатели, как длина капиллярных петель и диаметр артериальных отделов капилляров, также были меньше, чем у пациентов 1-й группы ($p=0,028$ и $p=0,011$ соответственно).

Таким образом, с помощью капилляроскопии в покое микроангиопатия диагностируется только у больных со стажем заболевания более 7 лет. Стойкие структурные изменения капилляроскопической картины у больных данной группы позволяют диагностировать диабетическую микроангиопатию и без применения функциональных проб. В то же время у больных с небольшим стажем заболевания нет убедительных данных за развитие микроангиопатий. Поэтому мы проводили функциональные пробы с физическими воздействиями на верхнюю ко-

нечность и сравнили показатели 1-й группы с таковыми в группе контроля (табл. 2).

Сначала выполнялась окклюзионная проба. В 1-й исследуемой группе после воздействия наблюдалось укорочение капиллярных петель, сужение артериальных и венозных отделов капилляров ($p=0,026$ и $p=0,01$), при этом отмечалось расширение переходных звеньев капилляров ($p=0,032$). Диаметры венозных и переходных отделов также отличались и от показателей в контрольной группе ($p=0,021$ и $p=0,002$ соответственно).

После холодной пробы у больных 1-й группы отмечалось значимое сокращение длины капилляров и диаметров их артериальных отделов ($p=0,012$). В ряде случаев измерение размеров артериальных отделов у больных было невозможным из-за их выраженного спазма и запустевания. После холодного воздействия у больных 1-й группы отмечалось и расширение переходных отделов, причем и этот показатель отличался от контроля ($p=0,005$).

Тепловая проба у больных приводила к удлинению видимой части капиллярной петли ($p=0,041$). Однако в группе контроля после воздействия этот показатель увеличивался существенно ($p=0,008$). Как в контрольной группе, так и у больных отмечалась дилатация всех отделов капиллярных петель (в

Таблица 3. Время восстановления капилляроскопических показателей до исходных значений у больных СД1 и у здоровых лиц

Проба	Контроль (n=26)	СД1, 1-я группа (n=28)
Окклюзионная проба	18 [12; 22] с	36 [28; 42] с*
Проба с холодным воздействием	4 мин 35 с [4 мин 20 с; 5 мин 05 с]	5 мин 25 с [4 мин 45 с; 6 мин 15 с]*
Проба с тепловым воздействием	4 мин 00 с [3 мин 30 с; 4 мин 25 с]	4 мин 30 с [3 мин 50 с; 5 мин 25 с]*

Примечание * — $p < 0,05$ между группами.

наибольшей степени — венозных и переходных). При этом регистрировались капилляры линейной формы с нечеткой визуализацией их отделов. Это, вероятно, связано с гиперемией микроциркуляторного русла и возрастанием проницаемости сосудистой стенки.

После каждой пробы регистрировали время восстановления капилляроскопических показателей до исходных значений (табл. 3). У больных отмечалось удлинение времени восстановления показателей после всех проб по сравнению с контрольной группой. При этом наибольшее замедление восстановления отмечено после холодного воздействия ($p=0,005$).

Выявленные при капилляроскопии в покое умеренный спазм артериальных отделов капилляров и периваскулярный отек имеют место на ранних стадиях диабетической микроангиопатии. Как подтверждают данные литературы [13, 14], эти изменения носят нестойкий, временный характер и могут быть обусловлены повышенной активностью симпатической нервной системы, ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной дисфункцией и другими факторами. Подобные изменения регистрируются и у здоровых людей. Поэтому данные признаки не могут являться диагностическими критериями микроангиопатии у больных СД на ранних этапах заболевания.

С увеличением стажа заболевания возникают клинически значимые проявления микроангиопатий (альбуминурия, признаки ретинопатии). При этом диагностируются стойкие сосудистые изменения ногтевых валиков дистальных фаланг верхних конечностей: прогрессивно снижается длина и плотность капиллярных петель, уменьшается диаметр артериальных отделов капилляров на фоне расширения переходных; появляется извитость капилляров, аневризмы, экстравазаты и др.

Для выявления нарушений микроциркуляции на ранних стадиях СД целесообразно проводить функциональные пробы с физическими воздействиями на верхнюю конечность с последующей оценкой капилляроскопических показателей и времени их восстановления.

Функциональные пробы с окклюзией, холодным и тепловым воздействиями на верхнюю конечность у больных СД приводят к более выраженным изменениям капилляроскопической картины, чем в

контроле. Это обусловлено тем, что при отсутствии структурных изменений сосудов микроциркуляторного русла, характерных для ранних стадий СД, развиваются функциональные нарушения. Возможно, это обусловлено снижением адаптационных возможностей сосудистой стенки при СД [15]. Также это может быть вызвано развитием эндотелиальной дисфункции, ранним формированием полинейропатии и гормональными изменениями [14]. Диагностически значимым является удлинение времени восстановления капилляроскопических показателей до исходных значений после проведения функциональных проб. Данный показатель изменяется уже на ранних стадиях заболевания и может быть использован в качестве диагностического критерия.

Выводы

1. У больных СД1 со стажем заболевания более 7 лет при наличии клинических проявлений микроангиопатий (альбуминурия, признаки ретинопатии) отмечаются изменения в сосудах микроциркуляторного русла: укорочение капиллярных петель, спазм артериальных, расширение переходных и венозных отделов капилляров, периваскулярный отек.

2. При стаже СД менее 5 лет у больных в некоторых случаях диагностируются умеренный спазм артериальных отделов капилляров и периваскулярный отек; сходные изменения регистрируются и у здоровых людей и, тем самым, не могут являться надежными критериями диабетической микроангиопатии.

3. Проведение функциональных проб с окклюзией, холодным и тепловым воздействиями на верхнюю конечность позволяет выявить отличия между капилляроскопическими показателями у больных с небольшим стажем СД и в группе контроля.

4. У больных СД1 отмечается удлинение времени восстановления капилляроскопических показателей после проведения функциональных проб. И этот показатель можно использовать в качестве диагностического критерия диабетической микроангиопатии уже на ранних стадиях заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Крутиков Е.С., Житова В.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. «Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений». // Сахарный диабет. - 2011. - Т. 14. - №3 - С. 6-11. [Maslova OV, Suntsov YI. Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications. *Diabetes mellitus*. 2011;14(3):6-11. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6216.
2. Юшков П.В., Опаленков К.В. «Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете». // Сахарный диабет. - 2001. - Т. 4. - №1 - С. 53-56. [Yushkov PV, Opalenov KV. Morfogenez mikroangiopatii pri sakharnom diabete. *Diabetes Mellitus*. 2001;4(1):53. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6109.
3. Дедов ИИ. «Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике». // Сахарный диабет 2010;3:6-13. [Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):6-13. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5480.
4. Kaminska-Winciorek G, Deja G, Polanska J, Jarosz-Chobot P. Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012;66:51-59.
5. Bollinger A, Fagrell B. *Clinical capillaroscopy: a guide to its use in clinical research and practice*. Hogrefe & Huber Pub; 1990. 250 p.
6. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best practice & research clinical rheumatology*. 2013;27(2):237-248. doi: 10.1016/j.berh.2013.03.001.
7. Gasser P, Dubler B. Development of instrumental and technical measurement aspects for clinical capillary microscopy. *Z Rheumatol*. 1996;55(4):260-266.
8. Geyer M, Vasile M, Hermann W. Nagelfalzkapillarmikroskopie. *Z Rheumatol*. 2014;73(2):149-162. doi: 10.1007/s00393-013-1314-7.
9. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., и др. «Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным». // Сахарный диабет. - 2006. - Т. 9. - №4 - С. 38-42. [Dedov II, Suntsov YI, Bolotskaya LL, et al. Skrining oslozhneniy sakharnogo diabetakak metod otsenki lechebno-profilakticheskoypomoshchi bol'nym. *Diabetes mellitus*. 2006;9(4):38-42. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6188.
10. «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). // Сахарный диабет. - 2013. - Т. 16. - №1S - С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). *Diabetes mellitus*. 2013;16(1S):1. (in Russ.)] doi: 10.14341/dm20131s1-121.
11. Neubauer-Geryk J, Kozera GM, Wolnik B, et al. Decreased reactivity of skin microcirculation in response to L-arginine in later-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):950-956. doi: 10.2337/dc12-0320.
12. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2009;373(9677):1765-1772. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60697-8.
13. Scardina GA, Cacioppo A, Pisano T, Messina P. In vivo evaluation of labial microcirculation in diabetics: a comparison with healthy subjects. *Panminerva Med*. 2011;53(2):81-85.
14. Аникеева Т.П. «Особенности гемодинамики у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при формировании диабетической нефропатии»: Дис. ... канд. мед. наук. - Волгоград; 2011. 20 с. [Anikeeva TP. *Osobennosti gemodinamiki u detey i podrostkov s sakharnym diabetom 1 tipa pri formirovanii diabeticheskoy nefropatii* [dissertation abstract]. Volgograd; 2011. (in Russ.)].
15. Abi-Chahin TC, Hausen MDA, Mansano-Marques CM, Halfoun VLRdC. Microvascular reactivity in type 1 diabetics. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabolologia*. 2009;53(6). doi: 10.1590/s0004-27302009000600008.