

УДК 612.13

СООТНОШЕНИЕ ПЕРФУЗИИ В КОЖЕ ПАЛЬЦЕВ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© 2022 г. А. А. Глазков^{1, *}, П. А. Глазкова¹, Ю. А. Ковалёва¹, А. Ю. Бабенко², Ю. А. Кононова², Е. А. Китаева², Д. А. Куликов^{3, 4}, Д. Г. Лапитан¹, Д. А. Рогаткин¹

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³Московский государственный областной университет, Мытищи, Россия

⁴ФГБНУ Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

*E-mail: aaglazkov@bk.ru

Поступила в редакцию 17.12.2021 г.

После доработки 26.05.2022 г.

Принята к публикации 27.05.2022 г.

Данная работа посвящена изучению соотношения уровней базовой перфузии на коже ладонной и подошвенной поверхностей пальцев верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом. В работу были включены три группы обследуемых: здоровые добровольцы (группа 1, $n = 29$), пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) без синдрома диабетической стопы (группа 2, $n = 27$), пациенты с синдромом диабетической стопы (группа 3, $n = 27$). Всем обследуемым было проведено измерение уровня перфузии в коже верхних и нижних конечностей с помощью метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ). Перфузию оценивали в перфузионных единицах (п.е.). Измерение проводили последовательно, на левой и правой стороне тела. Оценивали значения показателей базовой перфузии в коже ладонной поверхности указательного пальца руки (БУПр) и подошвенной поверхности большого пальца стопы (БУПн) в покое. Значения БУПр в группе 1 составило 11.5 [5.4; 16.8] п.е., в группе 2 – 17.4 [13.2; 24.8] п.е., в группе 3 – 18.4 [13.2; 23.6] п.е. В группе 1 уровень БУПр был статистически значимо ниже, чем в группах 2 ($p_{1-2} < 0.001$) и 3 ($p_{1-3} < 0.001$). Между группами 2 и 3 не было обнаружено статистически значимых различий в перфузии на пальце руки ($p_{2-3} = 1$). Значения БУПн в группах 1, 2 и 3 составили 4.4 [2.3; 8.8] п.е., 7.9 [5.4; 14.6] и 3.9 [1; 9.9] п.е. соответственно. В группе 2 уровень БУПн был выше, чем в группе 1 ($p_{1-2} = 0.006$), однако этот показатель в группе 3 был сопоставим со значениями из группы 1 ($p_{1-3} = 0.73$) и отличался от значений группы 2 ($p_{2-3} < 0.001$). Таким образом, в группе 3 отмечалась “псевдонормализация” этого показателя за счет аномально низких значений БУПн на конечностях с гемодинамически значимыми стенозами. Значения показателя соотношения базовой перфузии (БУПр/БУПн) в группах 1, 2 и 3 составили, соответственно 2.11 [1.22; 3.03], 1.91 [1.18; 3.92] и 4.29 [1.8; 12.84]. Показатель соотношения в группе 3 был значимо выше, чем в группах 1 ($p_{1-3} < 0.001$) и 2 ($p_{2-3} < 0.001$). Была проанализирована возможность выявлять конечности с гемодинамически значимыми стенозами артерий по показателям “БУПн” и “БУПр/БУПн”; площадь под ROC-кривой для БУПн составила 0.808 (0.729; 0.887), для БУПр/БУПн – 0.855 (0.782; 0.928). Было показано, что повышение соотношения БУПр/БУПн более 3.7 с чувствительностью 75.7% и специфичностью 81.4% свидетельствует о наличии гемодинамически значимых стенозов, а превышение соотношением порога в 12.5 достигает 100% специфичности. Наличие нарушений артериального кровотока в магистральных сосудах нижних конечностей приводит к значимому снижению уровня БУПн. Расчет соотношения БУПр/БУПн имеет большую информативность в выявлении конечностей с гемодинамически значимыми стенозами, чем оценка БУПн, и может применяться в качестве скринингового метода для выявления пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: микроциркуляция, сахарный диабет, диабетическая стопа, некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия.

DOI: 10.31857/S0131164622700114

Система микроциркуляции крови охватывает множество функционально взаимосвязанных сосудов и играет важную роль в поддержании гомеостаза всех систем организма, в протекании многих обменных процессов в тканях, включая процессы транспорта и потребления кислорода как на системном, так и на локальном уровнях [1].

Системные нарушения микроциркуляции являются звеном патогенеза развития многих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия и др. [2–4].

Исследование микроциркуляции большинством коллективов проводится в момент функциональных воздействий, поскольку исследование средних уровней базовой перфузии малоинформативно [5–7]. Так, на примере СД, некоторые авторы сообщают о снижении базовой перфузии у пациентов с СД в сравнении с представителями контрольной группы [8], другие не находят значимых различий [9], третьи отмечают тенденцию к увеличению базового кровотока у пациентов с СД [10]. Такая разнородность результатов может быть связана с особенностями локализации измерений, гетерогенностью кожного кровотока, разной тяжестью состояния пациентов, критериями включения в исследование и многими другими факторами [11]. Это отчасти обуславливает низкую клиническую востребованность и применимость современных методов неинвазивной диагностики состояния микроциркуляторного русла, например, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Вследствие слабой воспроизводимости и высокой вариабельности страдает возможность индивидуальной оценки состояния микроциркуляторного русла у конкретного пациента [12].

В ходе настоящего исследования, на пути поиска подходов к созданию персонализированного диагностического алгоритма, была поставлена задача оценить соотношение уровня базовой перфузии на коже ладонной и подошвенной поверхностей пальцев верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев и пациентов с СД2. Неожиданно оказалось, что анализ данного соотношения может быть более информативен для формирования индивидуального заключения, чем оценка показателей базовой перфузии на верхних и нижних конечностях в отдельности. Описанию данного результата и посвящена данная статья.

МЕТОДИКА

В исследование включали три группы обследуемых. Критериями включения в группу 1 (здоровые добровольцы) были: возраст от 18 до 44 лет, отсутствие нарушений углеводного обмена, отсутствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, отсутствие поражения

почек, нормальный индекс массы тела (индекс массы тела менее 25 кг/м^2), нормохолестеринемия (липопротеины низкой плотности в рамках референсных значений).

В группу 2 (пациенты с СД2 без синдрома диабетической стопы) включали пациентов, соответствующих следующим критериям: возраст от 45 до 74 лет, установленный диагноз СД2, наличие периферической нейропатии (автономная нейропатия – критерий исключения), отсутствие сердечно-сосудистых событий в анамнезе (инфаркт, инсульт, коронарная/каротидная реваскуляризация), отсутствие синдрома диабетической стопы.

В группу 3 (пациенты с синдромом диабетической стопы) были набраны пациенты в возрасте от 45 до 74 с синдромом диабетической стопы и диагностированной нейропатией.

Критерии исключения были общими для всех групп пациентов: диагностированные злокачественные новообразования за последние 5 лет; диагностированные системные аутоиммунные заболевания; тяжелые нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия); острые вирусные инфекции – острая респираторная вирусная инфекция, грипп и т.д.; лихорадки любого генеза; обострение сопутствующих хронических заболеваний; заболевания крови – тромбоцитопения, анемия (гемоглобин менее 90 г/л); заболевания кожи, препятствующие выполнению исследования; тромбозы сосудов в настоящий момент/в анамнезе или высокий риск тромбозов (кроме пациентов 3 группы); беременность; хроническая болезнь почек 5 стадии ($\text{СКФ} < 15 \text{ мл/мин/1.73м}^2$ по *MDRD* и *СКД-EPI*); регулярный прием стероидных, нестероидных противовоспалительных препаратов (за исключением ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в качестве антиагреганта), заместительной гормональной терапии, противозачаточных средств.

Всего в исследование было включено 83 чел. В группу 1 было включено 29 условно здоровых добровольцев (10 мужчин, 19 женщин). Медиана возраста в группе 1 составила 24 [23; 30] года. Медиана уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) 5.25 [5.1; 5.5]%. В группу 2 было включено 27 пациентов (5 мужчин, 22 женщины). Медиана возраста составила 59 [56; 64] лет, HbA1c – 8.7 [7.7; 9.96]%. В группу 3 было включено 27 пациентов (19 мужчин, 8 женщин). Медиана возраста составила 64 [56; 68] года, HbA1c – 8 [7; 9.5]%

Исследование проводили параллельно в двух центрах: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва), ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России (г. Москва).

Исследование показателей периферической гемодинамики. Исследование перфузии проводили с помощью метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ), реализу-

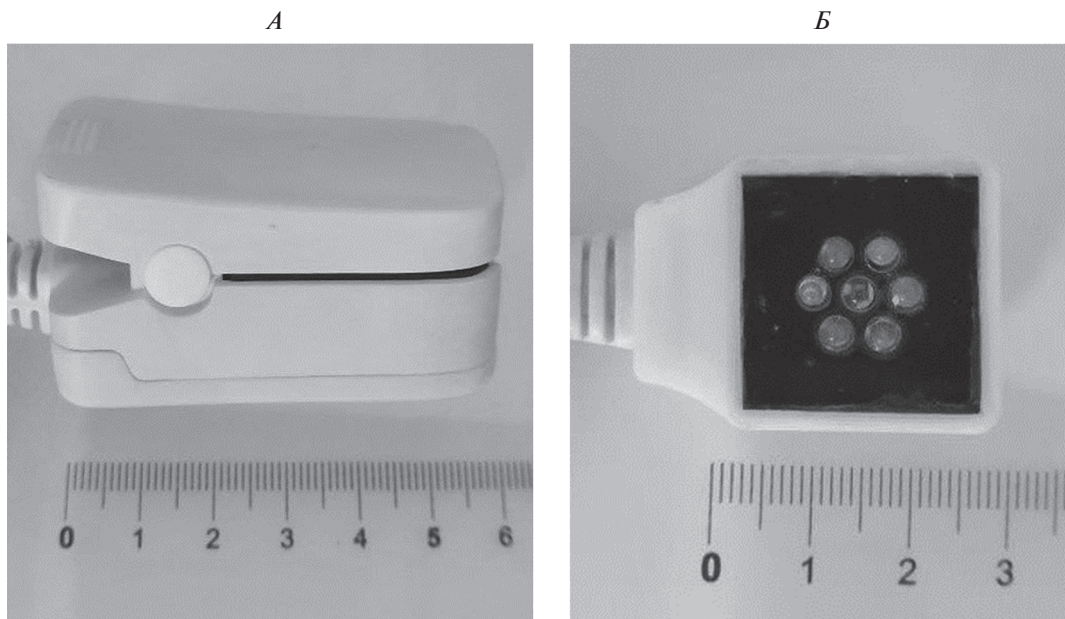


Рис. 1. Датчики прибора для регистрации показателей перфузии на указательном пальце руки (А) и большом пальце стопы (Б).

емого прототипом прибора (АО “Елатомский приборный завод”, Россия) [13, 14]. Конструкция датчиков прибора, использованного в данном исследовании, представлена на рис. 1.

Метод НОФФ основан на анализе низкочастотных флуктуаций (0–10 Гц) обратно рассеянного в ткани оптического сигнала, излучаемого с помощью некогерентного источника – светодиода. Для реализации метода НОФФ в прототипе прибора в оптическом датчике использовали три светодиодных источника излучения, работающих в диапазоне длин волн 560–580 нм, и один кремневый фотодиод. Вычисляемый в ходе обработки сигнала показатель перфузии пропорционален флуктуациям кровенаполнения в зондируемом объеме ткани в единицу времени и соответствует показателю микроциркуляции, вычисляемому методом ЛДФ. Глубина зондирования ткани составляет при этом 2–3 мм, что несколько больше, чем в ЛДФ. За счет этого обратно рассеянный от ткани сигнал регистрируется с большего, чем в ЛДФ, объема ткани, в который попадают, в том числе, более глубокие сосудистые сплетения дермы. Подробное описание метода можно найти в публикации [14].

Минимум за 3 ч до исследования пациентов просили воздержаться от курения. Исследование проводили в кондиционируемом помещении при температуре воздуха 23–25°C после 15-минутной адаптации обследуемого к температурным условиям помещения. В момент измерения обследуемый находился в положении лежа. Полный протокол оценки показателей гемодинамики с помо-

щью прототипа прибора включает регистрацию базовой перфузии, измерение артериального давления, 3-минутную паузу и проведение функциональных проб (тепловых и окклюзионных). Длительность полного цикла измерения составляет 10 мин. Сначала измерение проводили на левой стороне тела, затем на правой. В рамках текущей публикации рассматриваются только результаты оценки показателей базовой перфузии (базовый уровень перфузии – БУП). Показатели перфузии одновременно регистрировали в течение 40 с на указательном пальце руки (БУПр) и большом пальце ноги (БУПн). Схема крепления датчиков прибора на подушечке указательного пальца руки и подушечке большого пальца ноги представлена на рис. 2. Так как каждому обследуемому измерение проводили и на левой, и на правой стороне тела, в результатах будет представлен анализ 58, 54 и 54 измерений в группах 1, 2 и 3, соответственно.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей. Всем обследуемым было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей на предмет наличия гемодинамически значимых стенозов. Был проанализирован тип кровотока (магистральный, магистральный измененный или коллатеральный) в шести артериях: общая бедренная артерия, глубокая бедренная артерия, поверхностная бедренная артерия, подколенная артерия, передняя большеберцовая артерия, задняя большеберцовая артерия. При выявлении стенозов, приводящих к нарушению кровотока по результатам УЗДС (магистральный изменен-

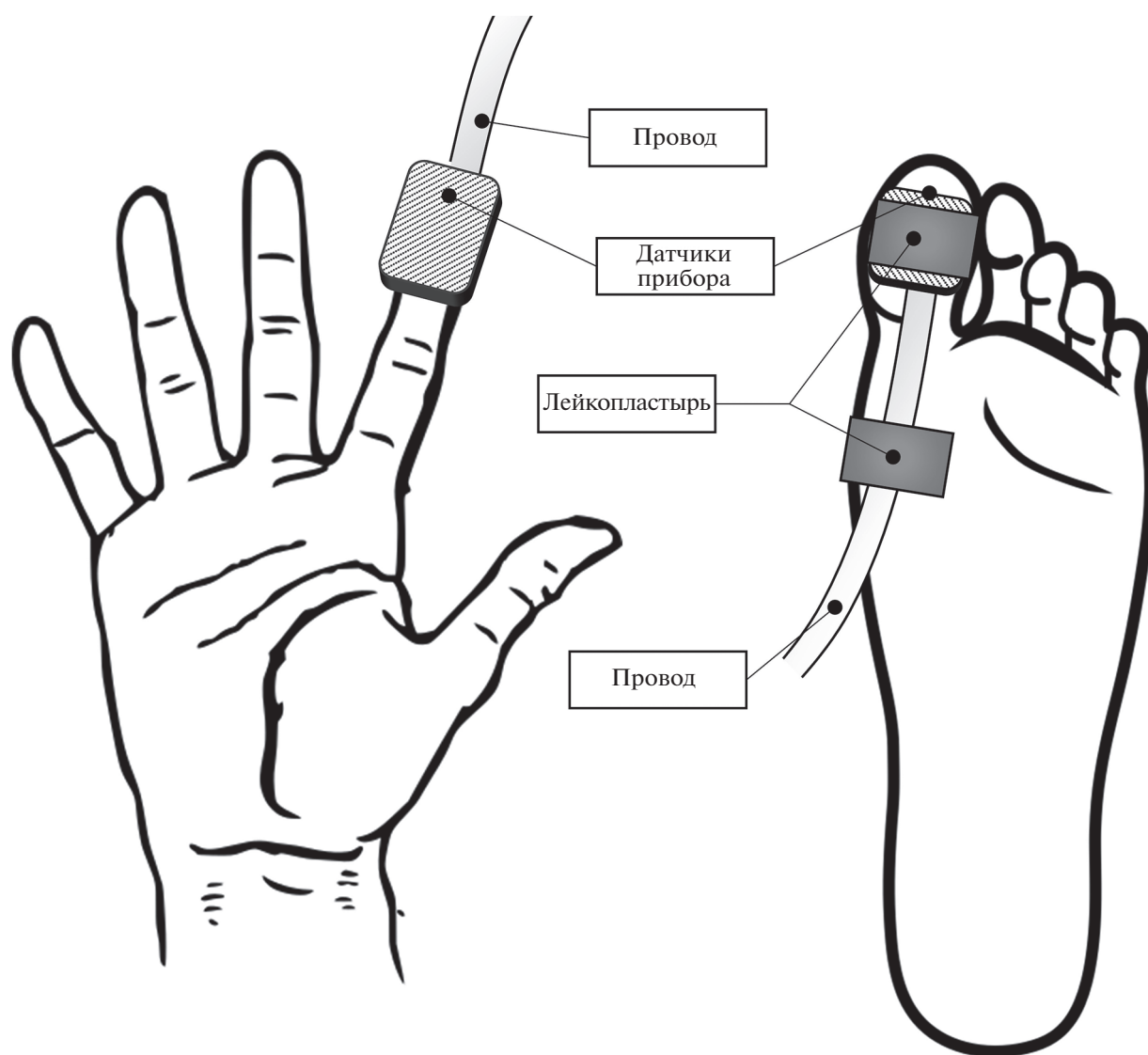


Рис. 2. Схема крепления датчиков прибора.

ный или коллатеральный тип) в одном или нескольких сосудах делалось заключение о наличии гемодинамически значимых стенозов артерий/артерии нижней конечности.

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных проводили в программе *R Studio* 1.4.1106 (*RStudio PBC*, США) с помощью языка программирования *R* 4.1.0 (*R Foundation for Statistical Computing*, Австрия). В ходе анализа количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ ; UQ]). Для сравнения количественных переменных в трех группах применяли критерий Крускала-Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Сравнение количественных переменных в двух связанных выборках проводили с

помощью критерия Вилкоксона. Анализ чувствительности и специфичности количественных признаков в выявлении конечностей с гемодинамически значимыми поражениями артерий проводили с помощью *ROC*-анализа (пакет *pROC* v. 1.18.0). Различия между группами признавали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения перфузии в трех группах обследуемых представлены в табл. 1 и на рис. 3.

Во всех трех группах уровень перфузии на верхней конечности получился значимо более высоким ($p < 0.001$, критерий Вилкоксона), чем на нижней конечности. В литературе встречаются

Таблица 1. Результаты оценки базового уровня перфузии

Показатель	Группа 1, (n = 58), <i>Me [LQ; UQ]</i>	Группа 2, (n = 54), <i>Me [LQ; UQ]</i>	Группа 3, (n = 54), <i>Me [LQ; UQ]</i>	Значение <i>p</i> (Критерий Крускала- Уоллиса)	Значение <i>p</i> (Критерий Данна с поправкой Бонферрони)
Базовый уровень перфузии на указательном пальце руки (БУПр), п. е.	11.5 [5.4; 16.8]	17.4 [13.2; 24.8]	18.4 [13.2; 23.6]	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i>₁₋₂ < 0.001 <i>p</i>₁₋₃ < 0.001 <i>p</i> ₂₋₃ = 1
Базовый уровень перфузии на большом пальце ноги (БУПн), п. е.	4.4 [2.3; 8.8]*	7.9 [5.4; 14.6]*	3.9 [1; 9.9]*	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i>₁₋₂ = 0.006 <i>p</i> ₁₋₃ = 0.73 <i>p</i>₂₋₃ < 0.001
Соотношение БУПр/БУПн	2.11 [1.22; 3.03]	1.91 [1.18; 3.92]	4.29 [1.8; 12.84]	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> ₁₋₂ = 1 <i>p</i>₁₋₃ < 0.001 <i>p</i>₂₋₃ < 0.001

Примечание: * – сравнение с БУПр, *p* < 0.001 (критерий Вилкоксона), жирным шрифтом выделены значения *p* < 0.05.

примеры аналогичных результатов [15, 16]. Можно предположить следующий ряд физиологических причин для этого эффекта. Во-первых, известно, что плотность поверхностного и глубокого сосудистых сплетений на коже ладонной поверхности кисти выше, чем на подошвенной поверхности стопы на 70 и 20% для поверхностного и глубокого сплетений, соответственно [17]. Во-вторых, толщина рогового слоя на подошвенной поверхности нижних конечностей в 2 раза выше, чем на ладонной поверхности верхних конечностей, что приводит к тому, что в область зондирования на нижней конечности попадает меньший объем

кровообращаемой ткани за счет большей толщины рогового слоя [18].

Базовый уровень перфузии в коже указательного пальца руки был значимо ниже в группе 1, чем в группах 2 (*p*₁₋₂ < 0.001) и 3 (*p*₁₋₃ < 0.001). Между группами 2 и 3 не было обнаружено статистически значимых различий (*p*₂₋₃ = 1). Таким образом, у пациентов с СД регистрировался значимо более высокий уровень перфузии в ладонной поверхности указательного пальца руки, чем у здоровых добровольцев.

При этом на большом пальце стопы наблюдалась другая картина. В группе 2 уровень перфузии был также значимо выше, чем в группе 1 (*p*₁₋₂ =

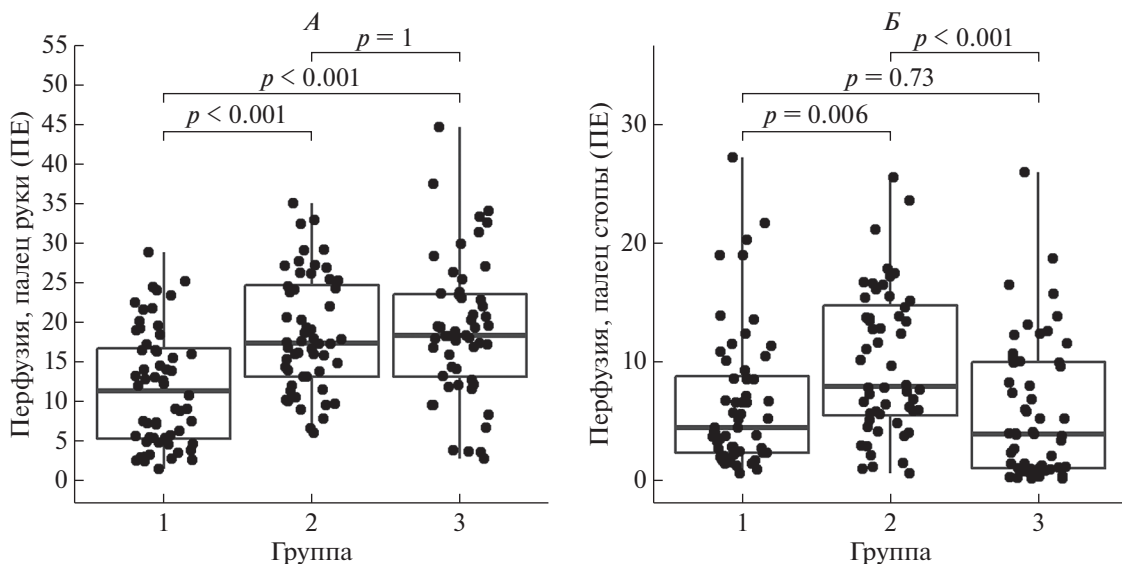


Рис. 3. Сравнение в трех группах базового уровня перфузии, зарегистрированного на пальце руки (А) и на пальце стопы (Б).

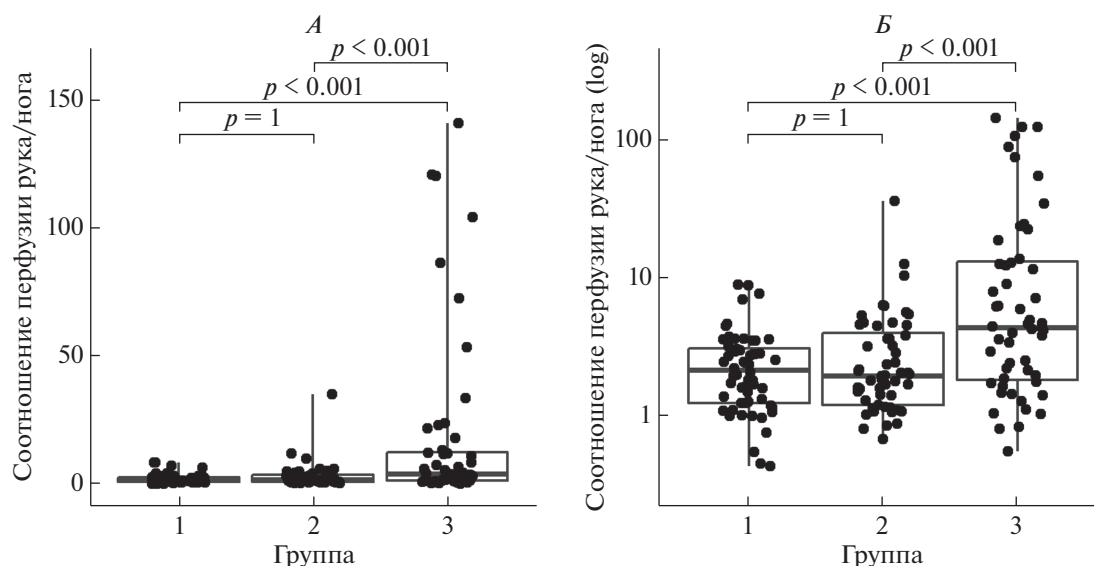


Рис. 4. Сравнение в трех группах отношения уровня перфузии, зарегистрированного на пальце руки к уровню перфузии, зарегистрированному на пальце ноги. *А* – график в стандартных координатах, *Б* – график в логарифмических координатах.

= 0.006), однако уровень перфузии в группе 3 был сопоставим со значениями из группы 1 ($p_{1-3} = 0.730$). Другими словами, у пациентов с “умеренной тяжестью” СД (группа 2) наблюдалось значимое увеличение уровня базовой перфузии как на руках, так и на ногах по сравнению со здоровыми добровольцами, а в группе пациентов с тяжелым поражением нижних конечностей, развившемся на фоне СД (группа 3), отмечали “псевдонормализацию” показателей базовой перфузии на пальце стопы – показатели были сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев.

Было проанализировано соотношение показателя БУПр/БУПн (табл. 1, рис. 4). Параметр рассчитывается как отношение перфузии в коже указательного пальца руки к перфузии в коже указательного пальца стопы, соотношение перфузии является безразмерной величиной. В группе здоровых добровольцев этот параметр составил 2.11 [1.22; 3.03]. У ряда пациентов с СД выявлялись аномально высокие значения данного показателя, которые не встречались у здоровых добровольцев (группа 1). Это было связано с очень низкими значениями БУПн на фоне повышенных значений БУПр. При этом показатель соотношения БУПр/БУПн у пациентов с синдромом диабетической стопы (группа 3) был значимо выше, чем в группах 1 ($p_{1-3} < 0.001$) и 2 ($p_{2-3} < 0.001$).

Таким образом, при анализе этих трех показателей был обнаружен следующий эффект: показатель БУПр значимо отличался в группе 1 от групп 2 и 3, показатель БУПн значимо отличался в группе 2 от групп 1 и 3, а соотношение

БУПр/БУПн значимо отличалось в группе 3 от групп 1 и 2.

У пациентов с СД (группа 2 и 3) отмечался значимо более высокий уровень перфузии на коже указательного пальца руки, чем у здоровых добровольцев. На коже большого пальца стопы в группе 2 также регистрировались более высокие значения перфузии, чем в группе здоровых добровольцев. Более высокие значения перфузии в коже у пациентов из групп 2 и 3 могут быть обусловлены как влиянием основного заболевания, так и возрастными изменениями. Здоровые добровольцы из группы 1 были существенно младше, чем пациенты из групп 2 и 3. Известно, что с возрастом уровень базовой перфузии может увеличиваться [19]. Однако у пациентов с синдромом диабетической стопы (группа 3) уровень базовой перфузии на ногах был значимо ниже, чем у сопоставимых по полу и возрасту пациентов с сахарным диабетом (группа 2) и был сопоставим с таковым у здоровых молодых добровольцев. Такой феномен “псевдонормализации” уровня перфузии на ногах в группе 3 может быть обусловлен поражением магистральных артерий нижних конечностей.

Для проверки этой гипотезы измерения группа 3 была разбита на две подгруппы – 3а и 3б. В подгруппу 3а ($n = 18$) были включены измерения, сделанные на конечностях без гемодинамически значимых нарушений кровотока, в подгруппу 3б ($n = 36$) были включены измерения, сделанные на ногах с гемодинамически значимыми стенозами по результатам УЗДС. В данном анализе из группы 2 было исключено одно изме-

Таблица 2. Результаты оценки базового уровня перфузии в зависимости от наличия гемодинамических нарушений по результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС)

Показатель	Группа 2 (<i>n</i> = 53), <i>Me</i> [<i>LQ</i> ; <i>UQ</i>]	Подгруппа 3а (<i>n</i> = 18), <i>Me</i> [<i>LQ</i> ; <i>UQ</i>]	Подгруппа 3б (<i>n</i> = 18), <i>Me</i> [<i>LQ</i> ; <i>UQ</i>]	Значение <i>p</i> (Критерий Крускала- Уоллиса)	Значение <i>p</i> (Критерий Данна с поправкой Бонферрони)
Базовый уровень перфузии на указательном пальце руки (БУПр), п. е.	17.4 [13.2; 25]	18.2 [11.2; 26.6]	18.4 [14.9; 23.1]	0.842	—
Базовый уровень перфузии на большом пальце ноги (БУПн), п. е.	8 [5.6; 14.8]*	10.9 [7; 14.2]*	1.7 [0.8; 4]*	<0.001	$p_{2-3a} = 1$ $p_{2-3б} < 0.001$ $p_{3a-3б} < 0.001$
Соотношение БУПр/БУПн	1.9 [1.17; 3.67]	1.65 [1.07; 3.97]	6.57 [3.57; 23.86]	<0.001	$p_{2-3a} = 1$ $p_{2-3б} < 0.001$ $p_{3a-3б} < 0.001$

Примечание: обозначения см. табл. 1.

рение т.к. у пациента на этой конечности были обнаружены гемодинамически значимые нарушения кровотока.

Сравнение показателей базовой перфузии с учетом вышеописанного деления пациентов приведено в табл. 2. Наличие гемодинамически значимых стенозов у пациентов с диабетической стопой (подгруппа 3б) приводит к тому, что БУПн существенно снижается. Именно поэтому показатель БУПн в группе 3 “мимикрировал” под нормальные значения и не отличался от БУПн в группе 1. Снижение перфузии на ногах с заболеванием артерий нижних конечностей патофизиологически обосновано, и, согласно данным литературы, может выявляться при помощи разных инструментальных методов [12, 20–22]. Из табл. 2 видно, что в подгруппе 3б соотношение БУПр/БУПн принимало аномально высокие значения по сравнению с измерениями в других группах.

Для того чтобы оценить, дает ли расчет соотношения БУПр/БУПн дополнительную информацию по сравнению с оценкой показателя БУПн по всем 166 измерениям был проведен ROC-анализ (рис. 5). Целью анализа стала оценка диагностического потенциала показателя БУПн и соотношения БУПр/БУПн в выявлении конечностей с гемодинамически значимыми стенозами.

По результатам ROC-анализа было показано, что расчет соотношения БУПр/БУПн позволяет расширить возможность выявления гемодинамически значимых нарушений кровотока по сравнению с анализом показателя БУПн. Площадь под ROC-кривой для параметра БУПн составила 0.808 (0.729; 0.887), для соотношения БУПр/БУПн данный параметр вырос до 0.855 (0.782; 0.928). Таким образом, соотношение БУПр/БУПн имеет более высокий диагностический потенциал в вы-

явлении конечностей с гемодинамически значимыми стенозами, чем БУПн. Это связано с тем, что снижается частота ложноположительного выявления конечностей с гемодинамически значимыми стенозами среди обследуемых из первой группы. У здоровых людей нередко встречается, так называемый, “спастический” тип микроциркуляции, который характеризуется системным увеличением тонуса сосудов в покое (вазоспазмом), и, как следствие, снижением перфузии как на верхних, так и на нижних конечностях. Поэтому здоровые обследуемые со “спастическим” ти-

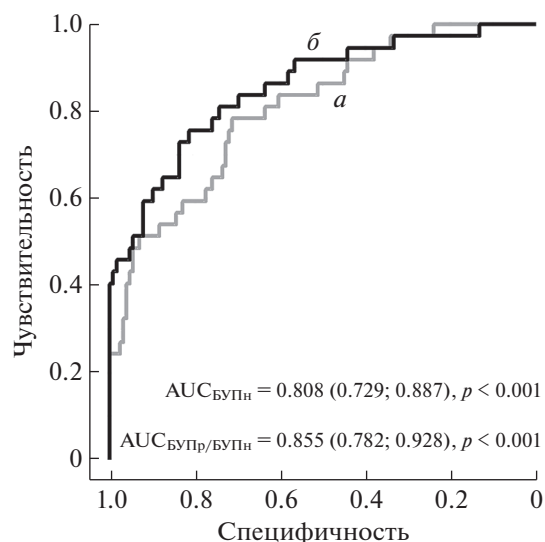


Рис. 5. Результаты проведения ROC-анализа для выявления поражения артерий нижних конечностей с помощью показателей БУПн (а) и БУПр/БУПн (б). БУП — базовый уровень перфузии (руки (БУПр) и ноги (БУПн)).

пом микроциркуляции по результатам оценки только БУПн могут быть ложно классифицированы как лица с гемодинамически значимыми стенозами. Однако соотношение БУПр/БУПн у таких обследуемых не принимает патологических значений, так как при системном вазоспазме снижаются как показатель БУПн, так и показатель БУПр, что позволяет верно классифицировать обследуемых.

ROC-анализ показал, что повышение соотношения БУПр/БУПн более 3.7 с чувствительностью 75.7% и специфичностью 81.4% может выявлять конечности с гемодинамически значимыми стенозами. При этом аномально высокие значения соотношения БУПр/БУПн (более 12.5) встречались исключительно на конечностях с нарушениями артериального кровотока – специфичность выявления гемодинамически значимых стенозов в этих случаях составляла 100%. Таким образом, оценка соотношения БУПр/БУПн может быть перспективна в качестве простого скринингового метода выявления гемодинамически значимых стенозов, данный подход более информативен, чем оценка БУПн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с СД без гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей уровень базовой перфузии на пальце руки выше, чем на пальце ноги (ладонная и подошвенная поверхность соответственно). На фоне сахарного диабета наблюдалось увеличение базового уровня перфузии по сравнению с контрольной группой.

Наличие нарушений артериального кровотока в магистральных сосудах нижних конечностей вызывает значимое снижение уровня перфузии на пальце ноги.

Низкие значения базового уровня перфузии на пальце ноги могут свидетельствовать о наличии гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей. Расчет соотношения перфузии на пальце руки и ноги увеличивает информативность выявления пациентов с гемодинамически значимыми стенозами, поскольку он позволяет повысить точность диагностики за счет корректной классификации здоровых лиц с низким уровнем базовой перфузии как на руке, так и на ноге (“спастическим” типом кровотока).

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены независимым комитетом по этике (НКЭ) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва) (протокол заседания № 13 от 7.11.2019 г.) и этическим комитетом ФГБУ

“НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России (Москва) (выписка № 27112019, заседание № 11-19 от 11.11.2019).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Обследование пациентов и здоровых добровольцев было спонсировано АО “Елатомский приборный завод”. Анализ данных выполнен в рамках работ по Государственному заданию Министерства здравоохранения Московской области – научно-исследовательской работы “Новые подходы к комплексной оценке параметров периферической гемодинамики в практике ведения пациентов с заболеваниями различной этиологии”.

Конфликт интересов. АО “Елатомский приборный завод” спонсировало обследование пациентов и здоровых добровольцев, а также предоставило прототип прибора для проведения научных исследований. Компания не принимала участия в обработке данных, описании результатов и не была задействована ни в одном из этапов написания текста данной статьи. Другие явные и потенциальные источники конфликта интересов, связанные с публикацией данной статьи, отсутствуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tibirićá E., Lorenzo A., Oliveira G.M.M.* Microcirculation and cardiovascular diseases // *Arq. Bras. Cardiol.* 2018. V. 111. № 2. P. 120.
2. *Strain W.D., Paldánus P.M.* Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. V. 17. № 1. P. 57.
3. *Fuchs D., Dupon P.P., Schaap L.A., Draijer R.* The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. V. 16. № 1. P. 11.
4. *Laurent S., Agabiti-Rosei C., Bruno R.M., Rizzoni D.* Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? // *Hypertension.* 2022. V. 79. № 3. P. 479.
5. *Fredriksson I., Larsson M., Nyström F. H. et al.* Reduced arteriovenous shunting capacity after local heating and redistribution of baseline skin blood flow in type 2 diabetes assessed with velocity-resolved quantitative laser Doppler flowmetry // *Diabetes.* 2010. V. 59. № 7. P. 1578.
6. *Максимов А.Л., Аверьянова И.В., Харин А.В.* Перестройки кардиогемодинамики, кардиоинтервалографии и микроциркуляции крови при локальной холодовой пробе у юношей уроженцев Севера // *Физиология человека.* 2017. Т. 43. № 4. С. 114.

- Maksimov A.L., Averyanova I.V., Kharin A.V.* Changes in cardiohemodynamic parameters, cardiointervalography and microcirculation observed in local cold test in young men born in northern regions // *Human Physiology*. 2017. V. 43. № 4. P. 455.
7. *Филина М.А., Потапова Е.В., Маковик И.Н. и др.* Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом // *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 6. С. 95.
Filina M.A., Potapova E.V., Makovik I.N. et al. Functional changes of blood microcirculation in the skin of the foot during heating tests in patients with diabetes mellitus // *Human Physiology*. 2017. V. 43. № 6. P. 693.
 8. *Sorelli M., Francia P., Bocchi L. et al.* Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes // *Microvasc. Res.* 2019. V. 124. P. 91.
 9. *Colberg S.R., Parson H.K., Nunnold T. et al.* Effect of an 8-week resistance training program on cutaneous perfusion in type 2 diabetes // *Microvasc. Res.* 2006. V. 71. № 2. P. 121.
 10. *Jan Y.K., Liao F., Cheing G.L.Y. et al.* Differences in skin blood flow oscillations between the plantar and dorsal foot in people with diabetes mellitus and peripheral neuropathy // *Microvasc. Res.* 2019. V. 122. P. 45.
 11. *Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др.* Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 4. С. 279.
Kulikov D.A., Glazkov A.A., Kovaleva Yu.A. et al. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes // *Diabetes Mellitus*. 2017. V. 20. № 4. P. 279.
 12. *Rogers R.K., Montero-Baker M., Biswas M. et al.* Assessment of foot perfusion: Overview of modalities, review of evidence, and identification of evidence gaps // *Vasc. Med. (United Kingdom)*. 2020. V. 25. № 3. P. 235.
 13. *Глазков А.А., Лапитан Д.Г., Макаров В.В., Рогаткин Д.А.* Оптический неинвазивный автоматизированный прибор для исследования центральной и периферической гемодинамики // *Физические основы приборостроения*. 2021. Т. 10. № 4(42). С. 28.
Glazkov A.A., Lapitanus D.G., Makarov V.V., Rogatkin D.A. Optical non-invasive automated device for the study of central and peripheral hemodynamics // *Physical Bases of Instrumentation*. 2021. V. 10. № 4(42). P. 28.
 14. *Lapitan D.G., Rogatkin D.A.* Optical incoherent technique for noninvasive assessment of blood flow in tissues: Theoretical model and experimental study // *J. Biophotonics*. 2021. V. 14. № 5. P. e202000459.
 15. *Sorelli M., Stoyneva Z., Mizeva I., Bocchi L.* Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion // *Physiol. Meas.* 2017. V. 38. № 5. P. 860.
 16. *Hsiu H., Hu H.F., Tsai H.C.* Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes // *Microvasc. Res.* 2018. V. 115. P. 1.
 17. *Pasyk K.A., Thomas S.V., Hassett C.A. et al.* Regional differences in capillary density of the normal human dermis // *Plast. Reconstr. Surg.* 1989. V. 83. № 6. P. 939.
 18. *Maiti R., Duan M., Danby S.G. et al.* Morphological parametric mapping of 21 skin sites throughout the body using optical coherence tomography // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2020. V. 102. P. 103501.
 19. *Jonasson H., Bergstrand S., Fredriksson I.* Normative data and the influence of age and sex on microcirculatory function in a middle-aged cohort: Results from the SCAPIS study // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2020. V. 318. № 4. P. H908.
 20. *Forsythe R.O., Hinchliffe R.J.* Assessment of foot perfusion in patients with a diabetic foot ulcer // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2016. V. 32. Suppl 1. P. 232.
 21. *Bajwa A., Wesolowski R., Patel A. et al.* Assessment of tissue perfusion in the lower limb current methods and techniques under development // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014. V. 7. № 5. P. 836.
 22. *Siao R.M., So M.J., Gomez M.H.* Pulse oximetry as a screening test for hemodynamically significant lower extremity peripheral artery disease in adults with type 2 diabetes mellitus // *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc.* 2018. V. 33. № 2. P. 130.

Ratio of Perfusion in the Skin of the Index Finger and Toe in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A. A. Glazkov¹, *, P. A. Glazkova¹, Yu. A. Kovaleva¹, A. Yu. Babenko², Yu. A. Kononova²,
D. A. Kulikov³, D. G. Lapitan¹, D. A. Rogatkin¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

³Moscow Region State University, Mytishchi, Moscow Region, Russia

*E-mail: aaglazkov@bk.ru

The aim of this study was to investigate the ratio of baseline perfusion levels in the skin of the palmar surfaces of the fingers and plantar surfaces of the thumb in healthy volunteers and patients with diabetes mellitus. Three study groups were included: healthy volunteers (group 1, $n = 29$), patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) without diabetic foot syndrome (group 2, $n = 27$), patients with diabetic foot syndrome (group 3, $n = 27$). All subjects were measured the level of perfusion in the skin of the upper and lower extremities using the method of incoherent optical fluctuation flowmetry (IOFF). Perfusion was assessed in perfusion units (p.u.). The measurement was carried out sequentially, first on the left side of the body, then on the right one. The

values of baseline perfusion values from the index finger of the hand (BPh) and from the thumb of the foot (BPf) in perfusion units (p.u.) were assessed. The BPh value in group 1 was 11.5 [5.4; 16.8] p.u., in group 2, 17.4 [13.2; 24.8] p.u., in group 3, 18.4 [13.2; 23.6] p.u. The BPh level was statistically significantly lower in group 1 than in groups 2 ($p_{1-2} < 0.001$) and 3 ($p_{1-3} < 0.001$). There was no statistically significant difference in finger perfusion between groups 2 and 3 ($p_{2-3} = 1$). The BPf values in groups 1, 2 and 3 were 4.4 [2.3; 8.8] p.u., 7.9 [5.4; 14.6], and 3.9 [1; 9.9] p.u. respectively. The BPf level in group 2 was higher than in group 1 ($p_{1-2} = 0.006$), but the index in group 3 was comparable to values from group 1 ($p_{1-3} = 0.73$) and different from group 2 ($p_{2-3} < 0.001$). Thus, in group 3, there was a pseudo-normalization of this index due to abnormally low BPf values in the extremities with hemodynamically significant stenoses. The baseline perfusions ratio (BPh/BPf) in groups 1, 2 and 3 was 2.11 [1.22; 3.03], 1.91 [1.18; 3.92] and 4.29 [1.8; 12.84], respectively. The ratio BPh/BPf in group 3 was significantly higher than in groups 1 ($p_{1-3} < 0.001$) and 2 ($p_{2-3} < 0.001$). The ability to detect the presence of lower limb hemodynamically significant arterial stenoses was analyzed by the BPf and BPh/BPf indices, the area under the ROC curve for BPf was 0.808 (0.729; 0.887), for BPh/BPf was 0.855 (0.782; 0.928). It was shown that an increase in the ratio of BPh/BPf more than 3.7 with a sensitivity of 75.7% and a specificity of 81.4% indicates the presence of hemodynamically significant stenoses according to the ROC analysis. The presence of arterial blood flow abnormalities in the main arteries of the lower extremities leads to a significant reduction in BPf level. Calculation of the BPh/BPf ratio is more informative in identifying limbs with haemodynamically significant stenoses than the BPf level and can be used as a screening method for identifying patients with lower limb arterial disease.

Keywords: microcirculation, diabetes mellitus, diabetic foot, incoherent optical fluctuation flowmetry.