

УДК 616.379-008.64:616-072

КРУТИКОВ Е.С., ЖИТОВА В.А., КРУТИКОВА М.С.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**Резюме.** Целью данной работы явилось изучение взаимосвязи показателей капилляроскопии сосудов верхних конечностей с выраженностью нефропатии, ретинопатии, клиническими проявлениями ангиопатии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 1-го типа.

**Методы исследования.** Обследовано 53 больных сахарным диабетом 1-го типа: 30 лиц женского пола и 23 — мужского. Исследуемые были разделены на 3 группы. Всем больным выполнялась компьютерная капилляроскопия.

**Результаты исследования.** Наибольшие изменения сосудов микроциркуляторного русла отмечены у больных III группы, имевших выраженные стадии микроангиопатий.

Поражение сосудов микроциркуляторного русла верхних конечностей прогрессировало с развитием основного заболевания и проявлялось укорочением длины капилляров, снижением плотности капиллярной сети, увеличением диаметров переходных отделов капилляров. Показатель плотности капиллярной сети наиболее четко характеризовал состояние кровотока, а его снижение свидетельствовало о глубоких нарушениях микроциркуляции на периферии. Уменьшение плотности капиллярной сети имело прямую корреляционную взаимосвязь со скоростью клубочковой фильтрации ( $\rho = 0,601$ ) и обратную корреляционную взаимосвязь с наличием белка в моче ( $\rho = -0,644$ ).

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа изменения структуры капилляров ногтевого ложа верхних конечностей прогрессировали синхронно стадиям ретинопатии и клиническим проявлениям ангиопатии нижних конечностей.

**Ключевые слова:** капилляроскопия, капилляры, микроангиопатия, сахарный диабет.

### Введение

Увеличение продолжительности жизни больных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа выдвинуло на первое место проблему диагностики и лечения хронических осложнений. Уже через 5–7 лет от начала заболевания у больных можно обнаружить начальные признаки микроангиопатий.

В развитии диабетического поражения сосудов ведущее место занимает гипотеза глюкозотоксичности. Повышение концентрации глюкозы приводит к повреждению основных клеток-мишеней — эндотелиоцитов [6, 8]. В условиях гипергликемии глюкоза беспрепятственно проникает внутрь эндотелиоцитов, приводя к повышению альдозоредуктазной активности, гликированию белков, изменению уровней вазоактивных субстанций (эндотелина, простагландинов, оксида азота, гистамина и др.), активации свободнорадикального окисления, что в итоге заканчивается повреждением сосудов [1, 7, 9].

Подобные изменения происходят и в других инсулинозависимых структурах: перичитах сосудов сетчатки, хрусталике, клетках почечного интерстиция и нервных волокон. В результате запускается механизм повреждения сразу нескольких органов-мишеней, приводящий к формированию ряда хронических осложнений СД [2, 10].

Выявление диабетических микроангиопатий на ранних стадиях помогает предупредить их дальнейшее развитие и длительно сохранить удовлетворительное качество жизни больных [3, 11]. Для диагностики микроангиопатий применяется капилляроскопия ногтевого ложа кистей, обладающая достаточной информативностью, универсальностью и неинвазивностью проведения. Однако представляется важным и интересным изучение связи поражения сосудов микроцир-

© Крутиков Е.С., Житова В.А., Крутикова М.С., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

куляторного русла верхних конечностей с развитием таких хронических осложнений СД, как нефропатия, ретинопатия, ангиопатия нижних конечностей.

**Целью** данной работы явилось изучение взаимосвязи показателей капилляроскопии сосудов верхних конечностей с выраженностью нефропатии, ретинопатии и клиническими проявлениями ангиопатии нижних конечностей у больных СД 1-го типа.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 53 больных СД 1-го типа: 30 лиц женского пола и 23 — мужского, в возрасте от 14 до 29 лет (средний возраст  $19,1 \pm 5,3$  года). Все пациенты находились на стационарном лечении и имели СД тяжелой степени. Длительность заболевания составила в среднем  $7,1 \pm 4,4$  года. 35 больных имели СД в фазе декомпенсации и 18 — в фазе субкомпенсации (длительностью более 6 мес.). Больным проводилось комплексное обследование и лечение согласно принятым протоколам [4, 5].

Все исследуемые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и выраженности хронических осложнений: I группа — 20 больных СД с неосложненным течением; II группа — 19 больных, имевших непролиферативную диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию в стадии микроальбуминурии, ангиопатию нижних конечностей I–II стадии согласно классификации А.С. Ефимова и соавт. (1983); III группа — 14 больных, у которых отмечалась препролиферативная стадия ретинопатии, диабетическая нефропатия в стадии протеинурии, ангиопатия нижних конечностей III стадии.

Всем больным выполнялась компьютерная капилляроскопия сосудов верхних конечностей с использованием микроскопа Sigeta CAM-04 и программного обеспечения Digi-microscope v. 1.1. Исследование больных производилось в положении сидя, после 10 мин отдыха при температуре окружающей среды  $18\text{--}21$  °С. Изучались капилляры «первого эшелона» ногтевого валика безымянных пальцев с использованием иммерсионного масла (показатель преломления  $n_d = 1,515 \pm 0,002$ ). Определяли длину видимой части капилляра ( $l_{\text{кап.}}$ ), плотность капиллярной сети ( $\rho_{\text{кап.}}$ ), диаметр артериального отдела капилляра ( $d_{\text{арт.}}$ ), диаметр венозного отдела капилляра ( $d_{\text{вен.}}$ ), диаметр переходного отдела капилляра ( $d_{\text{пер.}}$ ), отношение диаметра

переходного отдела капилляра к венозному ( $d_{\text{пер.}}/d_{\text{вен.}}$ ). Морфометрия капиллярной сети выполнялась в программе Micro-Measure v. 1.1, полученные результаты выражали в мкм. В качестве контроля была взята группа из 20 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов прикладных программ PlanMaker Professional 2012, Statistica 6.0 for Windows. Сравнительный анализ данных производился с помощью критерия Mann — Whitney (U-тест), для описания признака использовали медиану (Me) и интерквартильный разброс (Q25–75). Для анализа связи между анализируемыми данными был использован ранговый корреляционный анализ по Спирмену с указанием коэффициента ( $\rho$ ) и р-уровня значимости.

## Результаты и их обсуждение

Капилляроскопическое исследование больных СД показало наличие связи между стадиями хронических осложнений и патологией капилляров ногтевого валика (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наибольшие изменения сосудов микроциркуляторного русла при капилляроскопии отмечались у больных III группы, что подтверждало наличие у данных больных выраженной генерализованной микроангиопатии.

Поражение сосудов микроциркуляторного русла у больных СД 1-го типа характеризовалось укорочением длины видимой части капилляров у больных II и III групп (при  $U = 34,0$ ,  $p = 0,021$  и при  $U = 36,0$ ,  $p = 0,007$  соответственно). Следует отметить, что на ранних этапах развития диабетических микроангиопатий плотность капиллярной сети была статистически значимо выше, чем в группе контроля (при  $U = 39,5$ ,  $p = 0,042$ ). Данная компенсаторная реакция может свидетельствовать о функциональной нагрузке на сосуды микроциркуляторного русла в условиях повышения гидростатического давления и скорости циркуляции крови. В результате регистрируется повышение количества видимых капиллярных петель при капилляроскопии, что соответствует состоянию гиперфльтрации и внутривенной гипертензии в почках у больных на начальных стадиях СД.

Далее наблюдалось снижение плотности капиллярной сети у больных II группы (по сравнению с

**Таблица 1. Показатели капилляроскопии ногтевого ложа верхней конечности у больных СД**

Показатель	Контроль (n = 20)	I группа (n = 20)	II группа (n = 19)	III группа (n = 14)
$l_{\text{кап.}}$ , мкм	261,9 [223,7; 292,9]	246,0 [197,5; 298,7]	215,8 [158,9; 237,7]*	196,1 [145,8; 210,5]**/**
$\rho_{\text{кап.}}$ , кап/мм <sup>2</sup>	9,2 [8,1; 10,5]	10,4 [8,8; 11,1]*	8,8 [7,7; 9,4]**	4,9 [4,4; 6,1]**/**/**
$d_{\text{арт.}}$ , мкм	13,0 [12,3; 13,6]	12,2 [10,0; 12,7]	12,1 [9,8; 12,4]	11,9 [10,5; 12,8]
$d_{\text{вен.}}$ , мкм	16,8 [15,8; 17,4]	17,1 [16,3; 18,2]	16,6 [15,7; 17,3]	16,2 [14,9; 17,1]
$d_{\text{пер.}}$ , мкм	15,5 [14,1; 16,6]	15,8 [14,3; 16,9]	16,1 [15,2; 17,0]	16,6 [15,5; 17,8]*
$d_{\text{пер.}}/d_{\text{вен.}}$	0,913 [0,866; 0,974]	0,947 [0,903; 0,995]	0,959 [0,908; 1,041]	1,186 [0,971; 1,317]**/**/**

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  — статистически значимое различие с контролем; \*\* —  $p < 0,05$  — статистически значимое различие с I группой; \*\*\* —  $p < 0,05$  — статистически значимое различие со II группой.

I группой при  $U = 12,0$ ,  $p = 0,014$ ) и прогрессирование снижения этого показателя у больных III группы (по сравнению со II группой при  $U = 0$ ,  $p = 0,002$ ). Это подтверждалось изменениями показателей капиллярной архитектоники (неравномерным и непараллельным расположением капилляров, их деформацией, наличием периваскулярного отека и др.), которые наиболее часто отмечались у обследованных больных III группы.

Также с возрастанием количества и выраженности хронических осложнений у больных III группы статистически значимо определялось увеличение диаметров переходных отделов капилляров в сравнении с группой контроля (при  $U = 8,0$ ,  $p = 0,045$ ). Статистически значимо повышался показатель отношения переходного отдела капилляра к венозному у больных опять-таки в III группе.

Другие показатели (диаметр артериальных отделов, диаметр венозных отделов) существенно не менялись. Возможно, это связано с функциональными особенностями капиллярной сети и высокой вариабельностью этих показателей даже в норме. В то же время показатель плотности капиллярной сети являлся наиболее достоверно характеризующим состояние кровотока, а его снижение свидетельствовало о глубоких нарушениях микроциркуляции на периферии.

Вышеизложенное подтвердилось в дальнейшем, когда была выявлена корреляционная взаимосвязь между плотностью капиллярной сети и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ( $\rho = 0,601$  при  $p = 0,003$ ) (рис. 1).

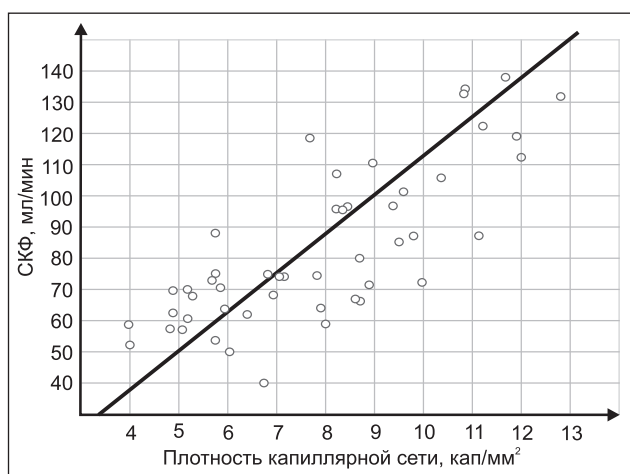
Также уменьшение плотности капиллярной сети имело обратную корреляционную взаимосвязь с уровнем белка в моче ( $\rho = -0,644$ ;  $p = 0,002$ ) (рис. 2).

Результаты исследования глазного дна пациентов с СД показали, что у пациентов I группы патологические изменения глазного дна отсутствовали; у пациентов II группы отмечались расширение вен и спазм артерий сетчатки, отек диска зрительного нерва. Характерные изменения (спазм артериального и расширение ве-

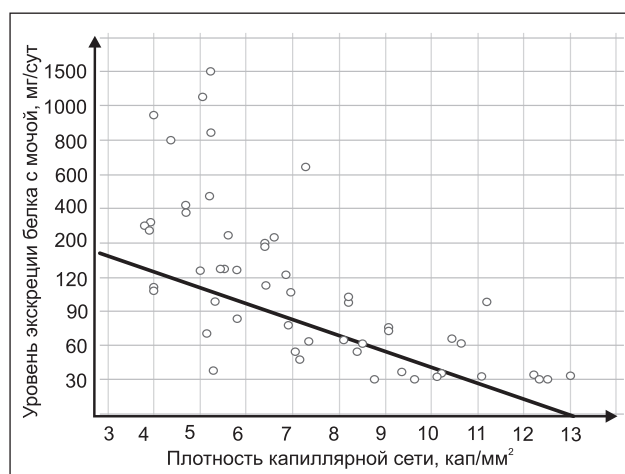
нозного отделов с наличием периваскулярного отека) наблюдались при капилляроскопии у этой же группы больных. В III группе к вышеописанным изменениям добавлялись значительное колебание диаметров венозных сосудов и их извитость, наличие твердых и мягких ватообразных экссудатов, ретинальные геморрагии. Подобные изменения капилляроскопической картины (в т.ч. извитые, кустовидные капилляры, мегакапилляры) наблюдались в этой же группе, особенно у больных с выраженным кетоацидозом. Это свидетельствовало о синхронности поражения капилляров, расположенных на верхних конечностях, и ретинальных сосудов.

Дальнейшие исследования выявили, что снижение показателя плотности капиллярной сети имело обратную корреляционную взаимосвязь с клиническими проявлениями диабетической ангиопатии нижних конечностей ( $\rho = -0,589$  при  $p = 0,004$ ). У пациентов I группы, которая не имела клинических проявлений ангиопатии нижних конечностей, плотность капиллярной сети соответствовала нормальным значениям или была несколько повышена. Больные II группы, отмечавшие парестезии, судороги, зябкость в ногах и др., имели умеренное снижение плотности капиллярной сети ( $8,8$  кап/мм<sup>2</sup>). Выраженная редукция капиллярной сети ( $4,9$  кап/мм<sup>2</sup>) имела место среди больных III группы, где отмечались выраженные клинические проявления ангиопатии нижних конечностей (ослабление пульсаций артерий стопы, нарушение трофики тканей, снижение различных видов чувствительности и др.).

Таким образом, капилляроскопия позволяет определить общее состояние микроциркуляторного русла в организме. Применение капилляроскопического исследования совместно с другими методами диагностики позволяет наиболее полно охарактеризовать степень диабетической микроангиопатии, в т.ч. и на начальных стадиях, когда изменения носят преимущественно функциональный характер и трудны в обнаружении другими распространенными методами.



**Рисунок 1. Взаимосвязь изменения плотности капиллярной сети и скорости клубочковой фильтрации у больных СД**



**Рисунок 2. Взаимосвязь изменения плотности капиллярной сети и уровня экскреции белка с мочой у больных СД**

## Висновки

1. У хворих СД 1-го типу ураження судин мікроциркуляторного русла верхніх кінцівок прогресувало з розвитком основного захворювання і проявлялось укороченням довжини видимої частини капілярів, зниженням щільності капілярної мережі, збільшенням діаметрів перехідних відділів капілярів.

2. Показатель щільності капілярної мережі у хворих СД 1-го типу найбільш чітко характеризував стан кровотоку, а його зниження свідчувало про глибокі порушення мікроциркуляції на периферії.

3. Зменшення показателя щільності капілярної мережі мало пряму кореляційну взаємозв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = 0,601$ ) і зворотну кореляційну взаємозв'язок з наявністю білка в сечі ( $r = -0,644$ ).

4. У пацієнтів з СД 1-го типу зміни структури капілярів ниркового ложа верхніх кінцівок прогресувало синхронно стадіям ретинопатії і клінічними проявами ангиопатії нижніх кінцівок.

## Список літератури

1. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 4, № 17. — С. 8-16.
2. Закляков И.К. Сравнительная оценка клинико-диагностической значимости некоторых адгезивных молекул в ранней диагностике микроангиопатий у больных сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис... на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / И.К. Закляков. — Астрахань, 2009. — 19 с.
3. Мкртумян А.М. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / А.М. Мкртумян,

Е.В. Суркова, А.С. Аметов [и др.] // Сахарный диабет. — 2011. — № 5. — С. 4-72.

4. Наказ від 03.02.2009 № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями» // Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090203\\_55.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090203_55.html).

5. Наказ від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» // Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090805\\_574.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090805_574.html).

6. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 480 с.

7. Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии / М.В. Шестакова, Е.П. Кособян, И.Р. Ярек-Мартьянова [и др.] // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 55-59.

8. Bourdel-Marchasson I. Hyperglycaemia, microangiopathy, diabetes and dementia risk / I. Bourdel-Marchasson, A. Mouries, C. Helmer // Diabetes & Metabolism. — 2010. — V. 36, № 3. — P. 112-118.

9. Jin S. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus / S. Jin, C. Noh, S. Yang [et al.] // J. Korean Med. Sci. — 2008. — № 1. — P. 77-82.

10. Klein R. The relationship of diabetic retinopathy of preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients; the renin-angiotensin system study / R. Klein, B. Zinman, R. Gardiner [et al.] // Diabetes. — 2005. — № 54. — P. 527-533.

11. Shore A. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure / A. Shore // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 50, № 6. — P. 501-513.

Получено 31.01.14 □

Крутіков Є.С., Житова В.А., Крутікова М.С.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Сімферополь

## ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ КАПІЛЯРОСКОПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ ПРИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

**Резюме.** Метою цієї роботи було вивчення взаємозв'язку показників капіляроскопії судин верхніх кінцівок із вираженістю нефропатії, ретинопатії, клінічними проявами ангиопатії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 1-го типу.

**Методи дослідження.** Обстежено 53 хворі на цукровий діабет 1-го типу: 30 осіб жіночої статі і 23 — чоловічої. Досліджувани були розділені на 3 групи. Усім хворим проводилася комп'ютерна капіляроскопія.

**Результати дослідження.** Найбільші зміни судин мікроциркуляторного русла відзначались у хворих III групи, які мали виражені стадії мікроангіопатії.

Ураження судин мікроциркуляторного русла верхніх кінцівок прогресувало з розвитком основного захворювання і проявлялось скороченням довжини капілярів, зниженням щільно-

сті капілярної сітки, збільшенням діаметрів перехідних відділів капілярів. Показник щільності капілярної сітки найбільш чітко характеризував стан кровообігу, а його зниження свідчило про глибокі порушення мікроциркуляції на периферії. Зменшення щільності капілярної сітки мало пряму кореляційну взаємозв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = 0,601$ ) і зворотний кореляційний взаємозв'язок з наявністю білка в сечі ( $r = -0,644$ ).

У пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу зміни структури капілярів ниркового ложа верхніх кінцівок прогресували синхронно до стадій ретинопатії і клінічних проявів ангиопатії нижніх кінцівок.

**Ключові слова:** капіляроскопія, капіляри, мікроангіопатія, цукровий діабет.

Krutikov Ye.S., Zhitova V.A., Krutikova M.S.

Department of Propedeutics of Internal Medicine of State Institution «Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

### CHANGE OF CAPILLAROSCOPY DATA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CASE OF CHRONIC COMPLICATIONS

**Summary.** The aim of this work was to study the relationship of capillaroscopy indicators of the upper extremities vessels with the severity of nephropathy, retinopathy, clinical manifestations of angiopathy of lower extremities in patients with diabetes mellitus type 1.

**Methods of the Study.** We examined 53 patients with type 1 diabetes mellitus: 30 females and 23 males. The investigated persons were divided into 3 groups. The computer capillaroscopy was performed to all patients.

**Results of the Study.** The greatest changes of microvasculature were observed in patients of group III, who had marked microangiopathy stages.

Defeat of microvasculature of the upper extremities progressed with the development of the underlying disease and manifested by

shortened length of capillaries, decreased density of the capillary network, increased diameter of the capillary transition departments. A density of the capillary network is most clearly characterized the state of blood flow, and its decrease indicated profound violations of microcirculation in the periphery. Decrease in the density of the capillary network had a direct correlation with glomerular filtration rate ( $p = 0.601$ ) and inverse correlation with the presence of protein in the urine ( $p = -0.644$ ).

In patients with diabetes mellitus type 1 changes in the structure of the capillaries of the nail bed of the upper extremities progressed synchronously to stages of retinopathy and clinical manifestations of angiopathy of lower extremities.

**Key words:** capillaroscopy, capillaries, microangiopathy, diabetes mellitus.