

УДК 616.379-008.64:611.018.54:612.135

*A. N. Fedoseev<sup>1,2</sup>, V. I. Borodina<sup>1,2</sup>, K. V. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, V. F. Likov<sup>3</sup>, A. V. Karaulov<sup>3</sup>*

## MICROCIRCULATION CHANGES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 DURING PLASMOSORPTION THERAPY

<sup>1</sup>*Institute of Qualification Improvement FMBA Russia, Moscow*<sup>2</sup>*Clinical Hospital № 83 FMBA Russia, Moscow*<sup>3</sup>*I. M. Sechenov Moscow Medical Academy*

### ABSTRACT

Development of diabetes mellitus are determined by the degree of pathophysiological processes in the microvasculature. According to expert opinion, chronic hyperglycemia is the major cause of microvasculature pathology. Specific changes in microvasculature are found already in overt diabetes. The purpose of this research was to study microvasculature specificity in patients with overt diabetes and to analyse certain characteristics during the treatment with sulfonylureas and plasmatorbition. We noted that patients with overt diabetes have significant disorders in microvasculature. Our results confirm the necessity of the determination of all characteristics of microvasculature. During the treatment with sulfonylureas and plasmatorbition positive alterations are registered. The increase in blood velocity, the reduction of sludge-phenomenon, the perivascular zone and the amount of lipid inclusions. These data allow to recommend plasmatorbition as one of the components of diabetes mellitus therapy.

**Key words:** microcirculation, plasmatorbition, diabetes mellitus.

*A. N. Федосеев<sup>1,2</sup>, В. И. Бородин<sup>1,2</sup>, К. В. Овсянников<sup>1,2</sup>, В. Ф. Ликов<sup>3</sup>, А. В. Караулов<sup>3</sup>*

## ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЛАЗМОСОРБЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

<sup>1</sup>*Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва*<sup>2</sup>*Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва*<sup>3</sup>*ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

### РЕЗЮМЕ

Изучено течение сахарного диабета в зависимости степени выраженности патологических процессов в сосудах микроциркуляторного русла, основной причиной которых является хроническая гипергликемия. Показано, что специфические изменения в системе микроциркуляции обнаруживаются уже на этапе впервые выявленного сахарного диабета. Цель данной работы – изучение особенностей микроциркуляции у больных впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, а также оценка ряда параметров микроциркуляции в динамике на фоне комплексного лечения производными сульфонилмочевины и плазмасорбцией. Отмечено, что у больных с впервые выявленным сахарным диабетом имеются значительные нарушения микроциркуляции. Полученные нами результаты подтверждают целесообразность исследования у больных сахарным диабетом всего спектра параметров микроциркуляции. Отмечены положительные динамические изменения на фоне проводимой комплексной терапии препаратами сульфонилмочевины и плазмасорбцией. Они выражались в увеличении скорости кровотока, уменьшении размеров периваскулярной зоны, снижении числа липидных включений, сдвиг-феномена. Это позволяет рекомендовать плазмасорбцию как один из компонентов комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, плазмасорбция, сахарный диабет.

## ВВЕДЕНИЕ

Прогноз и течение сахарного диабета (СД) определяются степенью выраженности патологических процессов, происходящих в сосудах микроциркуляторного русла, основной причиной которых является хроническая гипергликемия. В основе всех поздних осложнений сахарного диабета, таких, как нефропатия, ретинопатия, нейропатия, лежит микроангиопатия. Специфические изменения в системе микроциркуляции обнаруживаются уже на этапе впервые выявленного сахарного диабета [2]. Эти изменения носят генерализованный характер и находятся практически во всех органах и тканях [6]. При длительно декомпенсированном углеводном обмене изменения, происходящие в микрососудах, представляют собой утолщение базальной мембраны капилляров, повышение проницаемости стенки капилляра, образование микротромбов [3]. Интерес к дальнейшему изучению микроциркуляции постоянно возрастает.

Известен метод лазерной доплеровской анемометрии, позволяющий изучать микроциркуляцию сосудов, расположенных перпендикулярно поверхности кожи, практически на любом участке. Однако с помощью этого метода невозможно оценить такие параметры, как размеры периваскулярной зоны, выраженность сладж-феномена, количество липидных включений и пр., оценка которых в динамике полезна для выбора варианта лечения. Более информативен метод компьютерной капилляроскопии, основанный на изучении капилляров ногтевого ложа ввиду их особого расположения параллельно поверхности эпидермиса. Это позволяет визуализировать микрососуды на всем протяжении и изучать особенности морфологических (извитость, вариабельность капилляров, диаметр артериального, венозного и переходного отделов капилляра) и функциональных (скорость кровотока, размеры периваскулярной зоны, наличие сладж-феномена, липидных включений, стазов) параметров [1].

Целью настоящей работы было изучение особенностей микроциркуляции у больных впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, а также оценка ряда параметров микрокровотока в динамике на фоне комплексного лечения производными сульфонилмочевины и плазмосорбцией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены:

1. 60 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, выявленного на протяжении не более 1 мес от даты включения в исследовательскую программу (19 мужчин, 41 женщина, средний возраст  $57,4 \pm 4,7$  года).
2. 58 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с различной длительностью, от 5 до 20 лет (18 мужчин, 40 женщин, средний возраст  $55,6 \pm 6,4$  года).
3. 18 лиц средней возрастной группы (9 мужчин, 9 женщин, возраст  $56,3 \pm 4$  года), не имеющие сахарного диабета.

Проводилась компьютерная капилляроскопия, в ходе которой изучались следующие показатели:

1. Вариабельность (в баллах);
2. Извитость (в баллах);
3. Артериальный отдел (мкм);
4. Переходный отдел (мкм);
5. Венозный отдел (мкм);
6. Скорость кровотока (мкм/с);
7. Периваскулярная зона (мкм);
8. Липидные включения (в баллах);
9. Сладж-феномен (в баллах);
10. Стазы (с).

После первичного обследования пациентам с впервые выявленным сахарным диабетом назначалась базовая терапия препаратами сульфонилмочевины (Гликлазид, Гликвидон, Глимепирид) в комбинации с курсом плазмосорбции.

Плазмосорбция проводилась в 3 сеанса с интервалом 3 дня, объем перфузии составил 1200-1500 мл, использовался сорбент «ФАС-М». Сразу после комплексного лечения, а также через 30 и 90 дней проводилось динамическое исследование системы микроциркуляции с использованием компьютерного капилляроскопа.

Для статистической обработки использовался пакет компьютерных программ «BIOSTAT» (Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz, Copyright © 1998 Me Graw Hill). Метод множественных сравнений – с использованием критерия Стьюдента (с поправкой Бонферрони для равных по численности групп и Данна для неравных групп).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании микроциркуляции с помощью компьютерной капилляроскопии установлено, что пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом имеют выраженные изменения как морфологических, так и функциональных параметров.

Вариабельность капилляров, оцениваемая в условных баллах, в целом по группе составила  $1,8 \pm 0,6$ . Извитость капилляров –  $1,95 \pm 0,8$  баллов. Поперечный линейный размер артериального отдела капилляров в среднем по группе составил  $6,4 \pm 1,57$  мкм. Размер венозного отдела капилляров –  $10,27 \pm 2,4$  мкм. Размер переходного отдела капилляра –  $13,43 \pm 2,9$  мкм. Размеры периваскулярной зоны (линейный размер от максимально удаленной точки периваскулярной зоны до наиболее близко стоящей к ней точки переходного отдела капилляра (в мкм) составил в целом по группе  $106,8 \pm 20,6$  мкм.

Также исследовалось наличие липидных включений, условно разделенных на крупные и мелкие, степень присутствия которых измерялась в условных баллах, от 1 до 3. Количество мелких липидных включений в среднем по группе составило  $1,07 \pm 0,36$  балла, количество крупных включений –  $1,47 \pm 0,77$  балла.

Количество эритроцитарных агрегатов (сладж-феномена, см. рисунок), выраженное в условных баллах, составило  $1,38 \pm 0,69$ . Стазы выявлены у 5 пациентов (8,3 %), причем их продолжительность у 4

пациентов составляла до 1 сек, а у 1 пациента – до 3. Измеряя линейную скорость кровотока, удалось установить, что в среднем по группе она составила  $490 \pm 96,2$  мкм/с.

Сравнение показателей микроциркуляции пациентов с впервые выявленным диабетом и 2 контрольными группами представлены в табл. 1. Одну группу сравнения составили пациенты СД 2-го типа различной длительности, другую – здоровые лица.

На фоне комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины (ПС) и плазмосорбцией отмечены положительные динамические изменения морфо-

Количество крупных и мелких липидных включений уменьшилось и оставалось на таком уровне в течение всего периода наблюдения. Величина сладж-феномена снизилась и оставалась на таком уровне в течение 3 мес. Морфологические параметры не претерпели статистически значимых изменений.

Таким образом, основные микрогемодинамические параметры на фоне терапии ПС улучшились, увеличилась скорость кровотока, уменьшилось количество сладжей и стазов, уменьшилась величина периваскулярного отека.

Таблица 1

**Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2-го типа в группе здоровых лиц и в группе больных, страдающих СД в течение 5 лет**

| Показатель                        | Основная группа, n=60 | Контрольная группа, n=18 | Группа сравнения, n=58 |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| Вариабельность, баллы             | $1,8 \pm 0,6$         | $0,67 \pm 0,4^*$         | $1,85 \pm 0,6$         |
| Извитость, баллы                  | $1,95 \pm 0,8$        | $0,79 \pm 0,5^*$         | $1,91 \pm 0,9$         |
| Артериальный отдел, мкм           | $6,4 \pm 1,57$        | $6,36 \pm 0,28$          | $6,5 \pm 2,0$          |
| Переходный отдел, мкм             | $13,4 \pm 2,9$        | $9,65 \pm 0,42^*$        | $13,67 \pm 3,1$        |
| Венозный отдел, мкм               | $10,27 \pm 2,4$       | $8,66 \pm 0,21^*$        | $10,1 \pm 3,52$        |
| Скорость кровотока, мкм/с         | $490 \pm 96,2$        | $578,2 \pm 72,3^*$       | $390,0 \pm 13,0^*$     |
| Периваскулярная зона, мкм         | $106,8 \pm 20,6$      | $93,6 \pm 9,0^*$         | $109,6 \pm 7,4$        |
| Липидные включения крупные, баллы | $1,47 \pm 0,77$       | $0,42 \pm 0,22^*$        | $1,41 \pm 0,1$         |
| Липидные включения мелкие, баллы  | $1,07 \pm 0,36$       | 0**                      | $1,09 \pm 0,1$         |
| Сладж-феномен, баллы              | $1,38 \pm 0,69$       | 0**                      | $1,65 \pm 0,1^*$       |
| * $p < 0,05$ ;<br>** $p < 0,001$  |                       |                          |                        |

функциональных показателей капиллярного кровотока у больных СД 2-го типа. Контрольную группу составили 28 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, находящиеся на монотерапии препаратами сульфонилмочевины. Исследования микроциркуляции в этой группе проводили в те же сроки, что и в основной группе, т.е. в начале исследования, через 30 и 90 дней после его начала. Статистически достоверных изменений по всем показателям капилляроскопии в течение всего периода наблюдения в контрольной группе не получено.

Данные представлены в табл. 2.

В основной группе существенные изменения претерпела скорость микрокровотока, достоверно увеличившаяся и остававшаяся на таком уровне не менее 30 дней с момента начала терапии ПС. Отмечено снижение размеров периваскулярной области сразу после окончания курса лечения, а также спустя 30 дней после ПС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с впервые выявленным сахарным диабетом имеются значительные нарушения микроциркуляции. Полученные данные свидетельствуют о снижении скорости капиллярного кровотока у больных сахарным диабетом по сравнению со скоростью капиллярного кровотока у их здоровых сверстников. Этот показатель при всей своей значимости не может быть единственным критерием в силу значительной вариабельности [5].

Необходимо также отметить, что показатели скорости капиллярного кровотока у здоровых, полученные с помощью компьютерной капилляроскопии, оказались выше, чем показатели скорости, полученные с помощью доплеровской анемометрии (laser Doppler anemometer). М. F. Meyer and H. Schatz [4] полагают, что причина низких показателей скорости капиллярного кровотока в том, что измерение про-

Таблица 2

## Изменения показателей микроциркуляции на фоне терапии ПС

| Показатели микроциркуляции        | Основная группа, до терапии ПС, n=32 | Основная группа, через 30 дней после терапии ПС, n=32 | Основная группа, на фоне терапии ПС, n=32 | Основная группа, через 90 дней после терапии ПС, n=32 |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Вариабельность, баллы             | 1,66±0,2                             | 1,66±0,2                                              | 1,64±0,3                                  | 1,67±0,3                                              |
| Извитость, баллы                  | 1,68±0,09                            | 1,67±0,08                                             | 1,66±0,1                                  | 1,68±0,07                                             |
| Артериальный отдел, мкм           | 6,35±0,13                            | 6,40±0,15                                             | 6,33±0,14                                 | 6,37±0,16                                             |
| Переходный отдел, мкм             | 13,0±0,34                            | 13,2±0,40                                             | 13,3±0,42                                 | 13,2±0,38                                             |
| Венозный отдел, мкм               | 10,0±0,23                            | 10,1±0,43                                             | 10,2±0,24                                 | 10,2±0,31                                             |
| Скорость кровотока, мкм/с         | 514±10,9                             | 530±14,1*                                             | 527±11,2*                                 | 515±12,1                                              |
| Периваскулярная зона, мкм         | 104,1±1,8                            | 101,5±2,11*                                           | 100,2±2,3*                                | 103,8±1,9                                             |
| Липидные включения крупные, баллы | 1,25±0,1                             | 1,02±0,09                                             | 0,97±0,11*                                | 1,32±0,1                                              |
| Липидные включения мелкие, баллы  | 1,08±0,03                            | 0,92±0,04*                                            | 0,88±0,05*                                | 0,90±0,04*                                            |
| Сладж-феномен, баллы              | 1,13±0,08                            | 0,65±0,05*                                            | 0,79±0,05*                                | 0,74±0,06*                                            |
| *p<0,05                           |                                      |                                                       |                                           |                                                       |

водилось в переходном или венозном отделах капилляров, где скорость кровотока обычно замедлена по сравнению с артериальным отделом капилляра. В этом смысле компьютерная капилляроскопия позволяет наблюдать весь капилляр и проводить измерения по всей его протяженности.

Определение размеров периваскулярной зоны в нашей методике было количественным, что представляет особую ценность при наличии скрытых отеков, часто встречающихся у больных сахарным диабетом, осложненным нефропатией. По расширению периваскулярной зоны можно судить о выраженности микроангиопатии, отражающей степень повышения проницаемости капиллярных стенок больных СД.

Высокая чувствительность сладж-феномена, отражающего баланс про- и антиагрегантных субстанций, позволяет использовать наблюдение за этим показателем для оценки лечебных воздействий у этой категории больных.

Таким образом, для динамического наблюдения за состоянием микроциркуляторного русла у больных сахарным диабетом целесообразно следить за

несколькими параметрами микроциркуляции и, в первую очередь, сладж-феноменом, размерами периваскулярной зоны, скоростью капиллярного кровотока. Эти показатели интегрально отражают патогенетические процессы, идущие в микроциркуляторном русле под влиянием свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, гликозилирования структурных белков сосудистой стенки – коллагена и базальной мембраны параллельно с образованием сорбитола и фруктозы, нарушением функции тромбоцитов и системы фибринолиза, а также повышением уровня артериального давления.

Применение ПС у больных СД 2-го типа на фоне комплексной терапии препаратами сульфонилмочевин оказывает положительный клинический эффект на фоне положительной динамики в системе микроциркуляции, проявляющейся в увеличении скорости кровотока, уменьшении размеров периваскулярной зоны, снижении числа липидных включений, сладж-феномена. Это позволяет рекомендовать плазмасорбцию как один из компонентов комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Balas P., Pangratis N. The diagnostic investigation using vital capillary microscopy and dynamic capillaroscopy // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1997. – 17 (5). – P. 371–83.
2. Guillausseau P. J. Начальная стадия инсулиннезависимого сахарного диабета // Диабетогрaфия. – 1996. – 6. – P. 9–12.
3. Jennings P. Механизмы, лежащие в основе развития диабетической микроангиопатии // Диабетогрaфия. – 1995. – 3. – P. 22–4.
4. Pfeiffer P., Schatz H. Diabetic microvascular complications and growth factors // Exp Clin Endocrinol. Diabetes. – 1995. – 103. – P. 7–14.
5. Stucker M., Baier V., Reither T. et al. // Microvascular Research. – 1996. – 52. – P. 188–92.
6. Tooke J. E. Methodologies Used in the Study of the Microcirculation in Diabetes Mellitus Diabetes // Metabolism Reviews. – 1993. – Vol. 9, No. 1. – P. 57–70.

Поступила 10.11.2006.