

КОНТРОЛЬ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ ТЕРАПИИ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© 2022 г. Е. В. Жарких¹, *, Ю. И. Локтионова¹, В. В. Сидоров²,
А. И. Крупаткин³, Г. И. Масальгина^{1,4}, А. В. Дунаев¹

¹ФГБОУ ВО Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
Орел, Россия

²ООО НПП “ЛАЗМА”, Москва, Россия

³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени Н.Н. Приорова” МЗ РФ, Москва, Россия

⁴БУЗ Орловской области “Орловская областная клиническая больница”,
Орел, Россия

*E-mail: ev.zharkikh@gmail.com

Поступила в редакцию 30.11.2021 г.

После доработки 21.03.2022 г.

Принята к публикации 08.04.2022 г.

В настоящей работе оценена возможность применения носимых анализаторов лазерной доплеровской флоуметрии для определения состояния системы микроциркуляции крови в верхних и нижних конечностях пациентов с сахарным диабетом в процессе лечения при применении курса внутривенных вливаний раствора α -липоевой кислоты. Была проведена серия экспериментальных исследований с участием 10 пациентов с диагностированным сахарным диабетом 2 типа, проходящих стационарное лечение. Состояние периферического кровотока пациентов оценивалось на протяжении 5 дней, в течение которых пациентам проводились ежедневные внутривенные инфузии раствора α -липоевой кислоты. Оценивались величины показателя микроциркуляции, нутритивного кровотока и показателя шунтирования. Для более полного анализа результаты измерений пациентов сравнивали с измерениями контрольной группы, включавшей 10 условно-здоровых добровольцев схожего возраста. Для оценки изменений механизмов регуляции микроциркуляторного русла применялся амплитудно-спектральный анализ колебаний микрокровотока с использованием математического аппарата вейвлет преобразования. Определены изменения показателя микроциркуляции крови и параметров распределения микроциркуляторного кровотока по нутритивным и шунтовым путям, а также различия данных изменений в верхних и нижних конечностях. Данный подход показывает свою перспективность в качестве метода контроля эффективности проведения фармакотерапии на основе реакций в системе микроциркуляции крови.

Ключевые слова: неинвазивная диагностика, сахарный диабет, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови, внутривенные инфузии, α -липоевая кислота, носимый анализатор микроциркуляции.

DOI: 10.31857/S0131164622040154

Одной из ведущих причин инвалидизации и повышенной смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) является развитие его сопутствующих осложнений. Осложнения СД делят на острые и хронические, к числу которых относят такие состояния, как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия, микроангиопатия и другие. В более ранних исследованиях было показано, что продолжительность и качество жизни пациентов с СД в значительной степени зависят от наличия и степени выраженности его хронических осложнений [1]. Диабетическая полинейропатия

(ДПН) является одним из распространённых осложнений СД, а также является ведущей причиной нетравматической ампутации конечностей в мире. Кроме того, СД относят к ряду основных причин развития нейропатии во всем мире, и особенно в промышленно развитых странах. Статистика показывает, что у от 30 до 50% пациентов с СД развивается ДПН в период их жизни [2]. Данное осложнение характеризуется сложной патогенетической сетью взаимосвязанных метаболических, нейротрофических и сосудистых дефектов, которые вызывают хроническое про-

грессирующее повреждение и потерю немиелинизированных и миелинизированных периферических нервных волокон [3]. При развитии ДПН страдают преимущественно тонкие волокна, в том числе, симпатические волокна, поддерживающие тонус артерий и артериол, и сенсорные пептидергические волокна, способствующие вазодилатации. Растущая заболеваемость СД (*International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. [Electronic resource]. 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org, accessed: 28.10.2021*) является одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения. Существует необходимость в новых стратегиях для ранней диагностики и эффективного лечения осложнений СД, а также для профилактики их развития.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – это оптическая неинвазивная технология, на протяжении многих лет успешно применяемая в клинике патологий, связанных с нарушениями в работе микроциркуляторного кровотока. Одной из областей успешного применения этого метода является, в частности, и диагностика микро- и макрососудистых нарушений, развивающихся у пациентов с СД на протяжении их жизни [4–7].

Важной особенностью, выгодно выделяющей метод ЛДФ на фоне других методов исследования состояния микроциркуляции крови (МЦК), является то, что помимо общих сведений о величине кровотока, он позволяет также получать важную диагностическую информацию о регуляции микрососудистого русла различными системами организма, включая нервную и гуморальную регуляцию. Зарегистрированный сигнал ЛДФ может быть разложен на его составляющие колебательные компоненты с помощью вейвлет-анализа [8]. Таким образом, можно оценить величину эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляции, а также значения пульсовой и дыхательной волн.

Так как метод ЛДФ хорошо зарекомендовал себя во многих областях медицины, связанных с нарушениями функции МЦК, в последнее время возрастает интерес к его реализации в виде портативных устройств, пригодных для персонализированного использования и неинвазивной диагностики. Усилиями российских ученых в последние годы были разработаны портативные анализаторы ЛДФ, работающие без оптического волокна и передающие данные измерений на персональный компьютер по протоколам *Bluetooth* или *Wi-Fi* [9, 10]. Также с помощью таких анализаторов можно организовать распределенную систему флоуметров для одновременного контроля МЦК в нескольких областях тела (до 6 областей исследования). Данные анализаторы уже продемонстрировали положительный потенциал своего использования в исследованиях здоровых

добровольцев разных возрастных групп [11, 12] и статуса курения [13], в исследованиях различий МЦК разных областей тела в зависимости изменения положения тела в пространстве [14], однако в клинике СД их применение на данный момент не широко распространено [15].

Одним из перспективных направлений применения новых переносимых ЛДФ в клинической практике СД является оценка эффективности терапии его осложнений. Стационарные мониторы ЛДФ уже применялись в оценке эффективности симптомов диабетической полинейропатии с применением, в частности, разных доз витамина *D* [16]. Так как одной из ведущих причин развития осложнений при СД считается окислительный стресс [17], довольно часто в их терапии применяют антиоксидантную терапию. Предыдущие исследования показали возможность замедлять или даже предотвращать на ранних стадиях развитие диабетических осложнений с помощью антиоксидантной терапии [18]. К ряду сильных антиоксидантов, используемых в терапии осложнений СД, относят и α -липоевую (АЛК) или тиоктовую кислоту.

Сообщалось, что АЛК обладает рядом потенциально полезных эффектов как для профилактики, так и для лечения заболеваний, связанных с перекисным окислением. В исследованиях, изучающих применение АЛК в лечении осложнений СД, было показано, что она способствует снижению веса при ожирении [19] и повышает чувствительность к инсулину у больных диабетом [20]. Наибольшее применение лечения с помощью АЛК находит в области диабетической нейропатии. Многочисленные исследования в этом направлении показали, что такая терапия может значительно снизить степень выраженности симптомов диабетической полинейропатии [21–24]. Несмотря на все вышеперечисленные положительные эффекты АЛК, до сих пор, недостаточно данных исследований о влиянии курсовой терапии этим веществом на изменение функции сосудов и состояние МЦК.

Целью настоящей работы явилось изучение одновременного отклика системы микроциркуляции крови в нескольких областях на курс внутривенных инфузий препарата АЛК у пациентов с СД с использованием распределенной системы новых переносимых анализаторов ЛДФ. В задачи исследования входило оценить возможность и перспективность применения метода ЛДФ и его реализации в виде носимых устройств инструментальной диагностики в практике оценки эффективности терапии расстройств, связанных с нарушениями микроциркуляции крови, а также провести комплексное и всестороннее изучение изменений параметров МЦК у пациентов с СД в процессе осуществления курсового лечения с

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов

№ п/п	Наименование показателя	Значение
1	Пол (М/Ж)	4/6
2	Возраст, лет	56 ± 14
3	Индекс массы тела, кг/м ²	32.0 ± 6.8
5	Длительность заболевания, лет	14 ± 7
6	Систолическое давление, мм рт. ст.	142.0 ± 22.1
7	Диастолическое давление, мм рт. ст.	82.5 ± 6.3
8	Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	15.2 ± 7.0

применением внутривенных инфузий раствора АЛК.

МЕТОДИКА

В исследованиях принимали участие 10 пациентов эндокринологического отделения БУЗ Орловской области “Орловская областная клиническая больница” (г. Орел) с диагностированным сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической полинейропатией верхних или нижних конечностей. В исследование не включались пациенты с синдромом диабетической стопы в анамнезе, а также в остром периоде заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови, которые могли оказывать влияние на диагностический результат. Исключали пациентов с анамнестическими сведениями об алкоголизме, наркомании. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов эндокринологического профиля измеряли в соответствии со стандартными лабораторными процедурами (табл. 1).

Все исследования проводили в первой половине дня не ранее, чем через 2 ч после последнего приема пищи. При проведении исследований па-

циенты находились в положении лежа в состоянии физического и психического покоя.

Для оценки состояния микроциркуляторного русла верхних и нижних конечностей пациентов применяли распределенную систему, состоящую из 4 носимых лазерных доплеровских анализаторов “ЛАЗМА ПФ” (ООО НПП “ЛАЗМА”, Россия), позволяющих осуществлять запись сигнала ЛДФ синхронно в нескольких точках тела (внешний вид используемых устройств представлен на рис. 1, А). Длина волны зондирующего излучения канала ЛДФ используемых приборов составляет 850 нм, мощность оптического излучения на выходе анализатора не более 1 мВт. В процессе проведения исследований приборы крепили на ладонной поверхности третьих пальцев рук и на подошвенной поверхности первых пальцев ног пациентов. Изображение расположения анализаторов на поверхности тела пациента в процессе проведения исследования приведено на рис. 1, Б.

В процессе прохождения стационарного лечения каждому из пациентов, принимавших участие в исследовании, назначали курс, состоящий из 5 внутривенных инфузий раствора АЛК в разведении 600 МЕ на 200 мл физиологического рас-

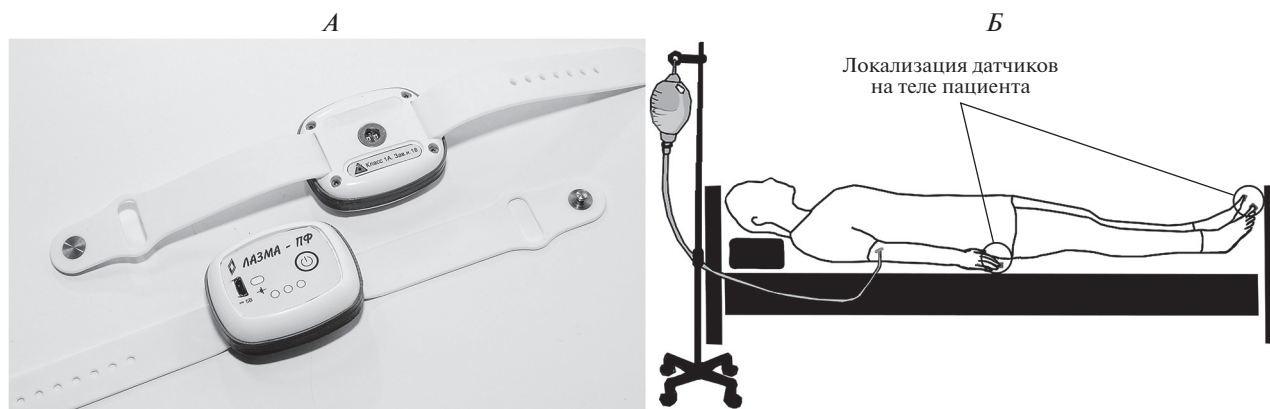


Рис. 1. Внешний вид носимых анализаторов “ЛАЗМА ПФ” (А) и схема их расположения на теле испытуемого в процессе проведения исследований (Б).

Таблица 2. Циклограмма проведения измерений на пациентах

1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день	...	n-й день
Поступление в больницу	1-я инфузия	2-я инфузия	3-я инфузия	4-я инфузия	5-я инфузия			Выписка из больницы
	Измерения: до инфузии – 10 мин; во время инфузии – 20 мин; после инфузии – 20 мин	Измерения: до инфузии – 10 мин				Измерения: утром – 10 мин		

твор. Раствор АЛК вводили в латеральную подкожную вену правой или левой руки, выбор руки осуществлялся медицинским персоналом из соображений удобства сосудистого доступа, состояния периферических вен в зоне инъекции и собственных предпочтений пациента, и разнился от пациента к пациенту. Циклограмма проведения измерений на пациентах приведена на табл. 2.

Таким образом, каждый пациент, принимавший участие в исследовании, был обследован 5 раз на протяжении 6 дней, начиная со второго дня пребывания в стационаре. В ходе каждого исследования проводили регистрацию 4 сигналов ЛДФ с верхних и нижних конечностей продолжительностью от 10 до 20 мин. Первые три записи были сделаны в первый день исследования (т.е. на второй день пребывания пациента в больнице). Записи проводили непосредственно перед (10 мин), во время (20 мин) и сразу после (10 мин) внутривенной инфузии раствора АЛК. Следующую запись (10 мин) проводили на следующий день, непосредственно перед второй внутривенной инфузией раствора АЛК, последнюю запись (10 мин) проводили на 7-й день пребывания пациента в больнице, на следующий день после последней внутривенной инфузии раствора АЛК.

При осуществлении исследования методом ЛДФ проводили регистрацию изменения показателя микроциркуляции крови во времени. Оцениваемыми параметрами явились среднее значение показателя микроциркуляции (I_m , пф. ед.) в каждом из этапов проведения исследования, среднеквадратическое отклонение (СКО) $I_m - \sigma$, пф. ед., и коэффициент вариации K_v , %, рассчитываемый как отношение СКО к среднему значению I_m , выраженный в процентах. Также был осуществлен вейвлет-анализ регистрируемых ЛДФ-сигналов с использованием математического аппарата, заложенного в программное обеспечение носимых мониторов ЛДФ. Оценивали колебания эндотелиального (Э, пф. ед.), нейрогенного (Н, пф. ед.), миогенного (М, пф. ед.), дыхательного (Д, пф. ед.) и пульсового (С, пф. ед.)

диапазонов, а также значения амплитуд колебаний активного диапазона, нормированные на СКО ($\Delta/3\sigma$, $H/3\sigma$, $M/3\sigma$, отн. ед.). По известным соотношениям оценивали значения показателя шунтирования (VI , отн. ед.) и нутритивного кровотока (I_{mn} , пф. ед.) [25].

Для более качественного анализа полученных результатов терапии с использованием растворов АЛК, измеренные данные сравнивали с результатами измерений контрольной группы условно-здоровых добровольцев, в которую вошли 10 чел. со средним возрастом 58 ± 11 лет. Контрольную группу измеряли однократно таким же образом, как и группу пациентов без применения функциональных тестов или вмешательств в организм испытуемых. Впоследствии результаты измерений контрольной группы сравнивали с данными измерений группы пациентов до и после прохождения курса внутривенных инфузий. Значимость статистических различий выборок оценивали с помощью U -критерия Манна-Уитни. Статистически значимой считали вероятность $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду того, что настоящая работа представляет собой пилотное исследование, направленное на изучение возможностей метода ЛДФ в носимом исполнении оценивать отклик системы МЦК на курс внутривенных инфузий препарата, а также вследствие ограничений объема статьи, в настоящем исследовании представлено только сравнение исходных параметров пациентов до оказания лечебного воздействия и данных, измеренных после окончания курса АЛК.

Результаты измерения основных параметров МЦК пациентов приведены в табл. 3, из которой видно незначительное уменьшение показателя микроциркуляции крови и его вариабельности к концу курса терапии, изменения амплитуд колебаний кровотока активного и пассивного диапазонов, а также разнонаправленные изменения

Таблица 3. Результаты измерений группы пациентов с помощью носимых анализаторов ЛДФ

Параметр	Пальцы рук		Пальцы ног	
	до начала курса	после окончания курса	до начала курса	после окончания курса
I_m , пф. ед.	19.94 ± 6.45	16.84 ± 5.73	22.32 ± 5.99	19.13 ± 6.79
σ , пф. ед.	2.16 ± 0.96	1.85 ± 0.49	2.11 ± 0.73	2.04 ± 0.65
K_v , %	12.78 ± 8.48	13.24 ± 9.25	10.74 ± 5.84	11.82 ± 4.80
Θ , пф. ед.	1.08 ± 0.55	1.06 ± 0.51	0.82 ± 0.53	0.66 ± 0.56
H , пф. ед.	1.04 ± 0.48	1.05 ± 0.40	0.82 ± 0.51	0.57 ± 0.42
M , пф. ед.	0.75 ± 0.34	0.71 ± 0.28	0.60 ± 0.28	0.45 ± 0.20
D , пф. ед.	0.47 ± 0.13	0.44 ± 0.14	0.44 ± 0.05	0.43 ± 0.17
C , пф. ед.	0.72 ± 0.29	0.93 ± 0.55	0.77 ± 0.45	0.82 ± 0.72
$\Theta/3\sigma$, отн. ед.	0.20 ± 0.16	0.22 ± 0.17	0.13 ± 0.06	0.11 ± 0.08
$H/3\sigma$, отн. ед.	0.19 ± 0.13	0.21 ± 0.14	0.13 ± 0.06	0.10 ± 0.06
$M/3\sigma$, отн. ед.	0.12 ± 0.04	0.14 ± 0.07	0.10 ± 0.05	0.08 ± 0.06
VI , отн. ед.	2.41 ± 1.09	3.00 ± 1.93	2.64 ± 0.84	3.17 ± 1.79
I_{mn} , пф. ед.	8.86 ± 3.67	7.44 ± 5.21	9.35 ± 3.92	7.74 ± 4.69

показателя шунтирования и значения нутритивного кровотока. В настоящем исследовании в группе пациентов не было выявлено статистически значимых изменений параметров, однако тенденции к уменьшению или увеличению того или иного параметра повторялись практически у всех исследуемых пациентов.

Тенденция к изменению параметров микроциркуляции крови у пациентов при оказании терапии наиболее очевидна при сравнении измеренных значений с данными контрольной группы. На рис. 2 приведены диаграммы размаха показателя микроциркуляции крови пациентов до и после оказываемой терапии и данные контрольной группы для верхних (А) и нижних (Б) конечностей.

Из данных, представленных на рис. 2 видно, что к концу курса внутривенных инфузий раствора α -липоевой кислотой у пациентов наблюдается тенденция к снижению показателя микроциркуляции крови как в верхних, так и в нижних конечностях. Данная тенденция, однако, не достигает статистически значимых значений. Данный результат можно объяснить различающейся динамикой изменения параметров у разных пациентов. Результаты исследований периферического кровотока пациентов с СД в базальных условиях противоречивы [26, 27]. Некоторые исследования сходятся на том, что нет статистиче-

ски значимых различий в параметрах перфузии между группами пациентов с СД и здорового контроля, хотя сигнал ЛДФ у пациентов ниже в абсолютных значениях [28, 29]. В других исследованиях, напротив, отмечаются значительно более высокие значения индекса микроциркуляции у больных диабетом [30–32]. Среди последних результаты обычно связывают с влиянием длительной симпатической нейропатии на микроциркуляторную функцию, что вызывает увеличение кожного кровотока, особенно в нижних конечностях [28]. В свете данных наблюдений снижение перфузии к концу курса внутривенных инфузий у большинства пациентов в нашем случае можно отнести к положительному влиянию оказываемой терапии. Данная гипотеза подтверждается также тем фактом, что после оказания терапии результаты измерения пациентов по своим значениям приближаются к результатам измерения контрольной группы, о чем свидетельствует уменьшение различий между выборками пациентов и контроля до статистически незначимых значений (рис. 2, Б). Особенно сильно данные изменения проявляются в нижних конечностях, в то время как в верхних конечностях они менее значимы. Данное различие может быть объяснено преимущественной вовлеченностью именно микрососудистого русла нижних конечностей в развитие диабетических осложнений, так как они

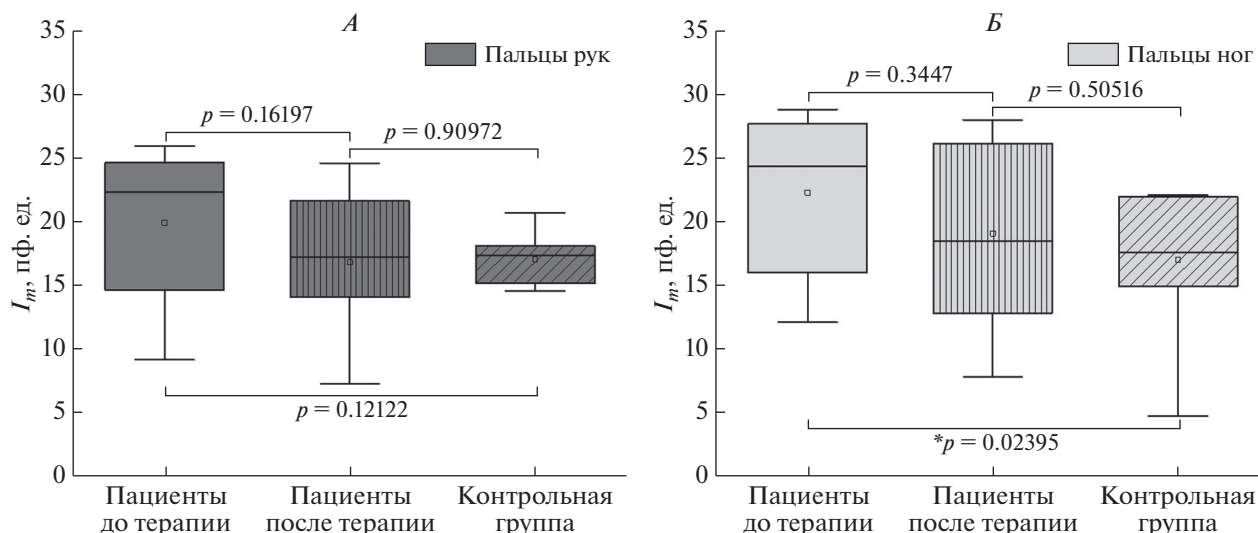


Рис. 2. Сравнение значений показателя микроциркуляции пациентов до и после терапии и контрольной группы в верхних (А) и нижних (Б) конечностях. А – значения, измеренные с пальцев рук, Б – с пальцев ног, боксы без штриховки – измерения пациентов до начала терапии, с вертикальной штриховкой – измерения пациентов после окончания курса внутривенных инфузий, с диагональной штриховкой – результаты измерения контрольной группы; центральная линия бокса является медианой группы, а края – 25-й и 75-й процентиля. * – статистическая значимость различий подтверждена по критерию Манна-Уитни, $p \leq 0.05$.

в большей степени подвержены влиянию различных стрессовых факторов (давление вследствие ношения обуви и прямохождения и т.п.). В целом, стоит отметить, что ранее в различных исследованиях с применением метода ЛДФ разные группы ученых уже отмечали различия в функционировании микроциркуляторного русла верхних и нижних конечностей как в стандартных условиях, так и при применении функциональных проб [28, 33].

На рис. 3 представлено сравнение параметра нутритивного кровотока в группе пациентов до и после терапии с применением АЛК и в контрольной группе при измерениях на пальцах рук (рис. 3, А) и на пальцах ног (рис. 3, Б), а также параметра показателя шунтирования в группе пациентов до и после терапии с применением АЛК и в контрольной группе при измерениях на пальцах рук (рис. 3, В) и на пальцах ног (рис. 3, Г). Из представленных данных видно, что с течением курса терапии у пациентов происходит снижение уровня нутритивного кровотока с одновременным увеличением шунтовой его составляющей. Как и в случае с показателем микроциркуляции крови, после осуществления курса инфузий раствора АЛК различия между группой пациентов и контрольной группой перестают быть статистически значимыми, т.е. измеряемые параметры МЦК пациентов стремятся к контрольным значениям при оказании терапии.

Из данных, представленных в табл. 3 и на рис. 3 можно сделать вывод о перераспределении мик-

роциркуляторного кровотока у пациентов из нутритивных в шунтовые пути под воздействием оказываемой терапии. Данные изменения могут быть обусловлены как снижением показателя микроциркуляции исследуемых областей в целом, так и снижением метаболической активности (это подтверждается снижением доли нутритивного кровотока) биологических тканей, что может рассматриваться как одно из проявлений положительного влияния оказываемой терапии. Интересно также отметить различающуюся динамику этих изменений в верхних и нижних конечностях. Данное различие может быть объяснено выявленными в более ранних работах нарушениями распределения микроциркуляторного кровотока по нутритивным и терморегуляторным путям в стопах пациентов с СД, возникающими под разрушающим действием нейропатии на регулятивную функцию артериоло-венулярных шунтов [34].

Любопытно также отметить различающуюся динамику изменений нормированных колебаний активного диапазона в верхних и нижних конечностях пациентов (табл. 3). Разнонаправленные изменения колебательных компонент сигнала ЛДФ в верхних и нижних конечностях могут быть также отнесены к указанному выше нарушению в распределении кровотока по нутритивным и шунтовым путям, развивающемуся у пациентов с СД именно в нижних конечностях, так как они в большей степени подвержены влиянию стрессовых факторов. Уменьшение же амплитуд колеба-

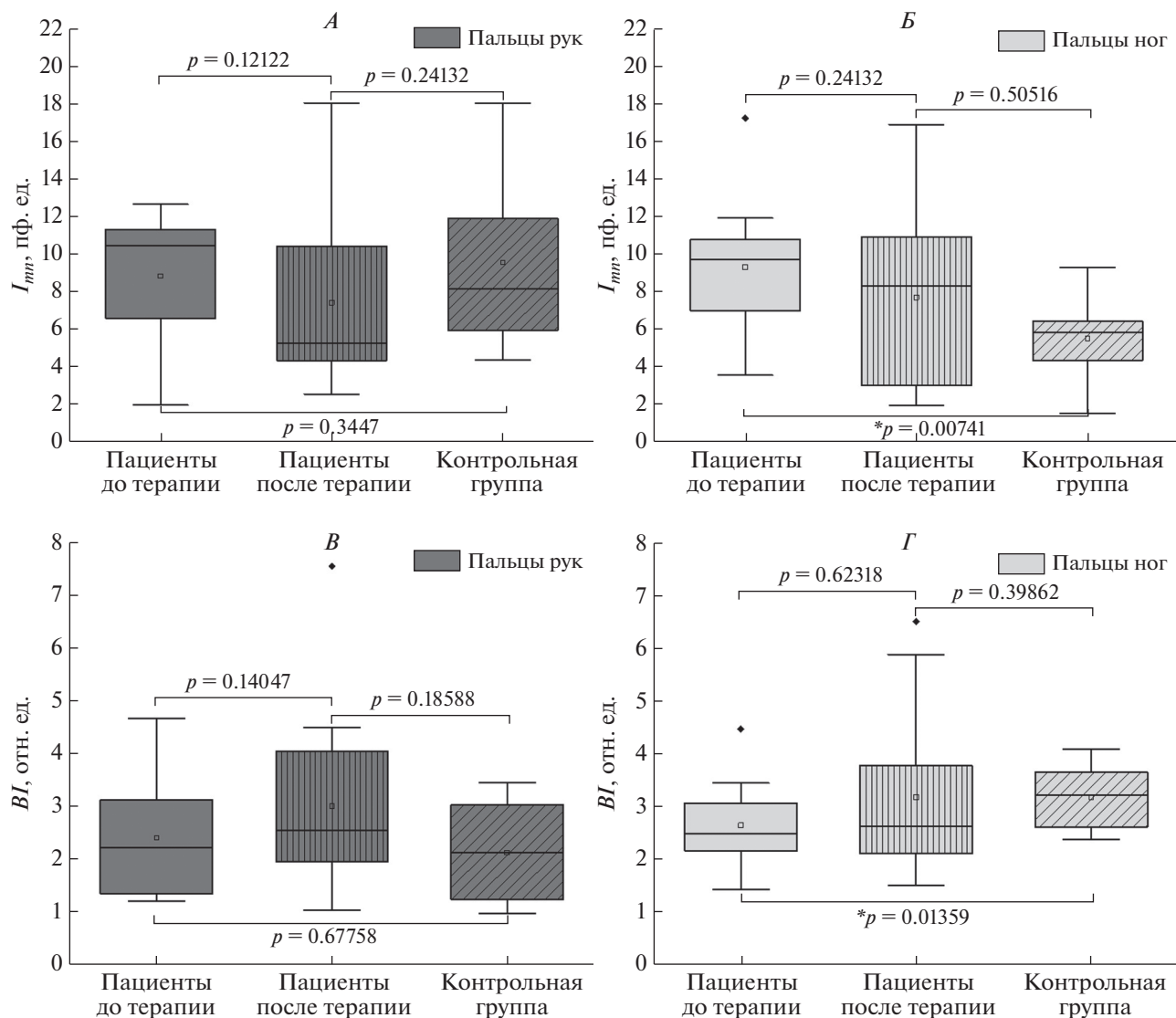


Рис. 3. Изменение параметров I_{mn} и BI в процессе прохождения курса терапии для верхних (А и В) и нижних (Б и Г) конечностей. Обозначения см. рис. 2.

ний в стопах пациентов в процессе терапии является признаком положительного влияния АЛК на состояние микроциркуляции, так как свидетельствует о росте колебательного компонента тонуса микрососудов, что в условиях длительно текущего СД снижает приток крови в микрососуды и таким образом уменьшает риски развития отека и воспаления тканей.

При сравнении параметров колебаний кровотока пациентов и контрольной группы (рис. 4) выявлено сниженное значение амплитуд миогенных колебаний в нижних конечностях пациентов в момент их поступления на стационарное лечение (0.10 ± 0.05 отн. ед.), по сравнению с контрольной группой (0.12 ± 0.04 отн. ед.). Данное различие не достигает статистически значимого

уровня, однако после оказания терапии значения этого параметра у пациентов снижается (0.08 ± 0.06 отн. ед.) ниже контрольных значений. Данный результат также подтверждает высказанную ранее гипотезу о положительном влиянии оказываемой терапии на снижение метаболической активности биологических тканей пациентов в исследуемой области, так как он свидетельствует о повышении тонуса прекапиллярных сфинктеров кожи стопы, их защите от повышенного притока крови в капилляры, что, в свою очередь, способствует уменьшению отека, воспаления и возможностей развития диабетической стопы.

Отдельные исследования показывали значительное улучшение симптомов нейропатии после

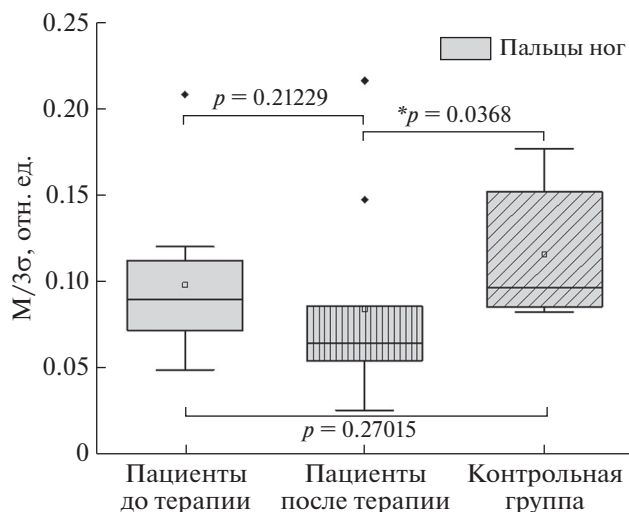


Рис. 4. Изменение параметра $M/3\sigma$ в процессе прохождения курса терапии для нижних конечностей. Обозначения см. рис. 2.

8-недельного курса терапии с применением в качестве лечашего агента АЛК [35]. Стоит также принимать во внимание, что лечение с помощью АЛК имеет кумулятивный эффект и может не проявляться в параметрах МЦК в течение первой недели. В медицинской практике смешанные курсы с употреблением АЛК в виде таблеток в течение нескольких недель после курса внутривенной инфузии более распространены и показывают лучшие результаты [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все более широкое распространение СД и его инвалидизирующих осложнений обостряют необходимость поиска новых, более действенных способов лекарственной терапии этих осложнений и оценки эффективности оказываемого лечения. В настоящее время применение α -липоевой кислоты рекомендовано в качестве патогенетической терапии ДПН, и входит в “Национальные клинические рекомендации по лечению сахарного диабета” [36, 37], а также в “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом” [38]. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие эффективность АЛК в улучшении симптомов ДПН, до сих пор, не было досконально изучено ее влияние на состояние МЦК, являющееся важным фактором в развитии диабетических осложнений.

В настоящей работе впервые проведено комплексное и всестороннее изучение изменений параметров МЦК у пациентов с СД в процессе осуществления курсового лечения с применением внутривенных инфузий раствора АЛК. Для реализации поставленной цели была применена рас-

пределенная система беспроводных компактных приборов ЛДФ, позволившая регистрировать параметры микроциркуляторного кровотока в 4 областях тела непосредственно во время осуществления внутривенных инфузий раствора АЛК.

В процессе оказания пациентам терапевтических воздействий были выявлены изменения показателя микроциркуляции крови и распределения микроциркуляторного кровотока по nutritивным и шунтовым путям, а также различия данных изменений в верхних и нижних конечностях. При сравнении полученных результатов с результатами измерения контрольной группы выявлено значительное приближение измеряемых параметров пациентов к контрольным значениям в результате оказываемой терапии. Выявленные реакции системы МЦК на терапию с применением АЛК показывают положительный эффект такой терапии, так как свидетельствуют о снижении притока крови в микрососуды нижних конечностей и повышении тонуса прекапиллярных сфинктеров кожи стоп, что в совокупности способствует предотвращению развития отеков и воспаления тканей и снижению риска развития синдрома диабетической стопы.

Проведенная работа показывает возможность и перспективность применения метода ЛДФ в целом и его реализации в виде носимых устройств инструментальной диагностики, в частности, в практике оценки эффективности терапии расстройств, связанных с нарушениями микроциркуляции крови.

Полученные в настоящем исследовании результаты планируется подтвердить в дальнейших исследованиях с большим объемом выборки и более длительным периодом наблюдения. Перспективным направлением является изучение долгосрочного влияния приема АЛК на состояние микроциркуляции крови у пациентов после курса внутривенных инфузий, что также станет предметом дальнейших исследований.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены этическим комитетом Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева (Орел) (протокол заседания № 15 от 21.02.2019).

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. Ю.И. Локтионова выражает благодарность за поддержку РФФИ (проект № 20-08-01153).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Е.В. Жарких, Ю.И. Локтионова — проведение экспериментальных исследований, обработка данных, их анализ и интерпретация, подготовка публикации; В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Г.И. Масалыгина — проведение экспериментальных исследований, интерпретация полученных данных, подготовка публикации; А.В. Дунаев — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация полученных данных, подготовка публикации, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wexler D.J., Grant R.W., Wittenberg E. et al.* Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2006. V. 49. № 7. P. 1489.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др.* Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. 2021. Т. 24. № 3. С. 204.
3. *Said G.* Diabetic neuropathy — a review // *Nat. Clin. Pract. Neuro*. 2007. V. 3. № 6. P. 331.
4. *Филина М.А., Потанова 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 in blood microcirculation in the skin of the foot during heating tests in patients with diabetes mellitus // *Human Physiology*. 2017. V. 43. № 6. P. 693.
5. *Потанова Е.В., Дремин В.В., Жеребцов Е.А. и др.* Комплексный подход к неинвазивной оценке микроциркуляторно-тканевых нарушений в стопах пациентов с сахарным диабетом методами спектроскопии // *Оптика и спектроскопия*. 2017. Т. 123. № 6. С. 946.
Potapova E.V., Dremmin V.V., Zherebtsov E.A. et al. A Complex Approach to Noninvasive Estimation of Microcirculatory Tissue Impairments in Feet of Patients with Diabetes Mellitus using Spectroscopy // *Optics and Spectroscopy*. 2017. V. 123. № 6. P. 955.
6. *Жарких Е.В., Маковик И.Н., Потанова Е.В. и др.* Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018. Т. 17. № 3(67). С. 23.
Zharkikh E.V., Makovik I.N., Potapova E.V. et al. Optical noninvasive diagnostics of the functional state of microcirculatory bed in patients with disorders of peripheral haemodynamics // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2018. V. 17. № 3. P. 23.
7. *Zharkikh E., Dremmin V., Zherebtsov E. et al.* Biophotonics methods for functional monitoring of complications of diabetes mellitus // *J. Biophotonics*. 2020. V. 13. № 10. P. e202000203.
8. *Martini R., Bagnò A.* The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations // *Clin. Hemorheol. Micro*. 2018. V. 70. № 2. P. 213.
9. *Сидоров В.В.* Новый подход к диагностике динамики лечения. Совместный анализ результатов инструментального контроля тканевых изменений с применением лазерных технологий в кабинете врача и в домашних условиях / Сборник тезисов международной научно-практической конференции “Трансляционная медицина” (15–17 декабря 2017 г.) // Под ред. Пилипенко О.В., Снимщицкой И.А., Пузанковой Е.Н., Альянова А.Л., Дунаева А.В., Дудиной Е.Ф. Орел: ФГБОУ ВО “ОГУ им. И.С. Тургенева”, 2017. С. 163.
10. *Zherebtsov E., Sokolovski S., Sidorov V. et al.* Novel wearable VCSEL-based blood perfusion sensor / *International Conference Laser Optics 2018 (ICLO)*. IEEE. 2018. P. 564.
11. *Loktionova Y.I., Zharkikh E.V., Kozlov I.O. et al.* Pilot studies of age-related changes in blood perfusion in two different types of skin / *Saratov Fall Meeting 2018: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine*. SPIE. 2019. V. 11065. P. 110650S.
12. *Loktionova Y.I., Zherebtsov E.A., Zharkikh E.V. et al.* Studies of age-related changes in blood perfusion coherence using wearable blood perfusion sensor system / *European Conference on Biomedical Optics*. Optical Society of America. 2019. P. 11075_6.
13. *Saha M., Dremmin V., Rafailov I. et al.* Wearable Laser Doppler Flowmetry Sensor: A Feasibility Study with Smoker and Non-Smoker Volunteers // *Biosensors*. 2020. V. 10. № 12. P. 201.
14. *Fedorovich A.A., Loktionova Y.I., Zharkikh E.V. et al.* Body Position Affects Capillary Blood Flow Regulation Measured with Wearable Blood Flow Sensors // *Diagnostics*. 2021. V. 11. № 3. P. 436.
15. *Zherebtsov E.A., Zharkikh E.V., Kozlov I.O. et al.* Wearable sensor system for multipoint measurements of blood perfusion: pilot studies in patients with diabetes mellitus / *European Conference on Biomedical Optics*. Optical Society of America. 2019. V. EB101. P. 11079_62.
16. *Стенанова А.П., Каронова Т.Л., Галагудза М.М.* Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019. V. 18. № 4. P. 19.
Stepanova A.P., Karonova T.L., Galagoudza M.M. Indicators of microcirculation in patients with type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of vitamin D // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019. V. 18. № 4. P. 19.
17. *Giacco F., Brownlee M.* Oxidative stress and diabetic complications // *Circ. Res*. 2010. V. 107. № 9. P. 1058.

18. Li C., Miao X., Li F. et al. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. V. 2017. P. 9702820.
19. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A. et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects // *Am. J. Med.* 2011. V. 124. № 1. P. 85.
20. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid // *Hormones (Athens)*. 2006. V. 5. № 4. P. 251.
21. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid // *Diabetes Care*. 2003. V. 26. № 3. P. 770.
22. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. V. 29. № 11. P. 2365.
23. Bureković A., Terzić M., Alajbegović S. et al. The role of α -Lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment // *Bosnian J. Basic Med.* 2008. V. 8. № 4. P. 341.
24. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. V. 167. № 4. P. 465.
25. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: ЛЕНАНД, 2016. 496 с.
26. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др. Перспективы использования лазерной доплерографической флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 4. С. 279.
27. Куликов Д.А., Красулина К.А., Глазкова П.А. и др. Метод лазерной доплерографической флоуметрии в оценке нарушений кожной микроциркуляции крови у пациентов с диабетической полинейропатией. Часть 1 // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021. Т. 16. № 2. С. 105.
28. Urbancic-Rovan V., Stefanovska A., Bernjak A. et al. Skin blood flow in the upper and lower extremities of diabetic patients with and without autonomic neuropathy // *J. Vasc. Res.* 2004. V. 41. № 6. P. 535.
29. Jonasson H., Bergstrand S., Nystrom F.H. et al. Skin microvascular endothelial dysfunction is associated with type 2 diabetes independently of microalbuminuria and arterial stiffness // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2017. V. 14. № 4. P. 363.
30. Schramm J.C., Dinh T., Veves A. Microvascular changes in the diabetic foot // *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2006. V. 5. № 3. P. 149.
31. Burns S., Jan Y.K. Diabetic foot ulceration and amputation // *Rehab. Med.* 2012. P. 1.
32. Jan Y.K., Liao F., Cheing G.L. 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.
33. Fagrell B., Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine // *J. Intern. Med.* 1997. V. 241. № 5. P. 349.
34. Hodges G.J., Del Pozzi A.T. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation // *Microvasc. Res.* 2014. V. 93. P. 87.
35. Saboori S., Falahi E., Eslampour E. et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Nutr. Metab. Cardiovasc.* 2018. V. 28. № 8. P. 779.
36. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. № S1. С. 42.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23. № S2. С. 4.
38. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 1S. С. 8.

Control of Blood Microcirculation Parameters in Therapy with Alpha-Lipoic Acid in Patients with Diabetes Mellitus

E. V. Zharkikh^{a,*}, Yu. I. Loktionova^a, V. V. Sidorov^b, A. I. Krupatkin^c, G. I. Masalygina^{a,d}, A. V. Dunaev^a

^aOrel State University named after I.S. Turgenyev, Orel, Russia

^bSPE "LAZMA" Ltd., Moscow, Russia

^cPriorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

^dOrel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia

*E-mail: ev.zharkikh@gmail.com

In the present work we evaluated the possibility of using wearable laser Doppler flowmetry monitors to assess the state of the blood microcirculation system in the upper and lower extremities of diabetic patients during treatment with a course of intravenous infusions of alpha-lipoic acid solution. A series of experimental studies involving 10 patients with diagnosed type 2 diabetes mellitus undergoing inpatient treatment were conducted. The condition of the patients' peripheral blood flow was assessed for 5 days, during which the patients received daily intravenous infusions of alpha-lipoic acid solution. The values of index of microcirculation, nutritive blood flow and bypass index were evaluated. For a more complete analysis, the patients' measurements

were compared with those of a control group of 10 conditionally healthy volunteers of similar age. We used wavelet analysis of LDF-grams to assess changes in the mechanisms of regulation of the microcirculatory blood flow. The changes in the index of microcirculation and parameters of microcirculatory blood flow distribution along the nutrient and shunt pathways as well as differences between these changes in the upper and lower extremities were demonstrated. This approach shows its promise as a method for monitoring the effectiveness of pharmacotherapy by assessing reactions in the blood microcirculation system.

Keywords: non-invasive diagnostics, diabetes mellitus, laser Doppler flowmetry, blood microcirculation, intravenous infusions, alpha-lipoic acid, wearable flowmeter.