

DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-404-418

УДК 616.379-008.64-06:[612.13+612.15+612.751.2]

СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА В СОСУДАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.С. Винник, Л.В. Кочетова, А.Б. Куликова

Цель исследования. Изучить артериальный кровоток и блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы (СДС) в зависимости от давности заболевания.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования было обследовано 150 больных СД 2 типа, из которых 50 человек с нейроишемической формой СДС. Исследовали состояние кровотока на сосудах нижних конечностей и плазматической мембраны лимфоцитов. Женщин было 30 человек (60%), мужчин 20 человек (40%). Оценивали состояние сосудистого русла методом ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей, степень компенсации сахарного диабета определяли по уровню гликированного гемоглобина, состояние мембраны лимфоцитов оценивали по результатам визуализации на фазово-контрастном микроскопе.

Результаты исследования. У 72% пациентов наблюдалась полная окклюзия берцово-стопного сегмента артерий нижней конечности, у 28% – стеноз. Уровень гликированного гемоглобина в среднем составил 10,3 [8,5; 14,3]%, т.е. у всех наблюдаемых больных компенсация нарушений углеводного обмена была недостаточной. Блеббинг лимфоцитов суммарный и терминальный составил 30,1 [25,4; 33,2]% и 15,8 [11,8; 18,4]%, что превышало показатели контрольной группы в 3 и 5 раз соответственно. Выявлена высокая положительная корреляция между сроками заболевания СД и суммарным ($rS=0,72$; $p=0,001$) и терминальным ($rS=0,78$; $p=0,001$) блеббингом мембраны лимфоцитов.

Заключение. Высокая корреляционная связь сроков заболевания СД и блеббинга плазматической мембраны лимфоцита, позволяет использовать эти показатели в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции при нейроишемической и ишемической формах СДС. Уровень суммарного и терми-

нального блеббинга можно рассматривать как прогностический маркер развития макроангиопатии у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; атеросклероз; ишемия; гемодинамика; блеббинг; гликированный гемоглобин

Для цитирования. Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Куликова А.Б. Состояние кровотока в сосудах нижних конечностей и эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от сроков заболевания // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. Т. 14, № 1. С. 404-418. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-404-418

BLOOD FLOW CONDITION IN LOWER EXTREMITY VESSELS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON DISEASE DURATION

Yu.S. Vinnik, L.V. Kochetova, A.B. Kulikova

The purpose of the study. Study arterial blood flow and blebbing of the plasma membrane of lymphocytes in the neuroischemic form of diabetic foot syndrome (SDS) depending on the age of the disease.

Material and methods. In a prospective study, 150 patients of type 2 DM were examined, of which 50 people with a neuroischemic form of SDS. Blood flow condition on vessels of lower extremities and plasma membrane of lymphocytes was examined. There were 30 women (60%), 20 men (40%). Vascular channel condition was evaluated by ultrasound dopplerography of lower extremity arteries, degree of diabetes mellitus compensation was determined by glycated hemoglobin level, lymphocyte membrane condition was evaluated by phase contrast microscope imaging results.

Results of the study. 72% of patients had complete occlusion of the tibia-foot segment of the arteries of the lower extremity, 28% had stenosis. The glycated hemoglobin level averaged 10.3 [8.5; 14.3]%, i.e. all observed patients had insufficient compensation for carbohydrate metabolism disorders. The total and terminal lymphocyte blebbing was 30.1 [25.4; 33.2]% and 15.8 [11.8; 18.4]%, which was 3 and 5 times higher than the control group, respectively. A high positive correlation between the duration of DM disease and the total ($rS=0,72$; $p = 0.001$) and terminal ($rS=0,78$; $p = 0.001$) blebbing of lymphocyte membrane.

Conclusion. *The high correlation between the timing of DM disease and the blebbing of the lymphocyte plasma membrane allows these indicators to be used as markers of endothelial dysfunction in neuroischemic and ischemic forms of SDS. The level of summary and terminal blebbing can be considered as a prognostic marker of the development of macroangiopathy in patients with type 2 DM.*

Keywords: *diabetes mellitus; atherosclerosis; ischemia; hemodynamics; blebbing; glycated hemoglobin*

For citation. *Vinnik Yu.S., Kochetova L.V., Kulikova A.B. Blood flow condition in vessels of lower extremities and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the duration of the disease. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 404-418. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-404-418*

Заболевания артерий на фоне сахарного диабета имеют свою специфику, актуальность изучения патогенеза и разработка новых методов лечения обусловлена в первую очередь высокой распространенностью данной патологии во всем мире. Риск развития критической патологии артериального кровообращения и смерти в 5–7 раз выше у больных СД, чем у лиц без СД [2, 3]. Снижение тяжести ишемических проявлений при поражении артерий нижних конечностей, а в частности осложнений синдрома диабетической стопы (СДС), является приоритетной задачей лечения пациентов с СД [2–4]. Среди прочих факторов риска осложнений СД, патология артерий нижних конечностей является более распространенным, однако часто игнорируемым осложнением СД, которое ассоциировано с ранней инвалидизацией и смертностью пациентов [5, 6]. Клинические проявления заболеваний артерий нижних конечностей при СД, зачастую необратимы и фатальны [6–8]. Распространенность поражений артерий у больных СД составляет 17–66% у больных СД 1 типа (СД1) и 31–73% у пациентов с СД 2 типа (СД2). Чаще всего это возникает из-за расхождений и различий критериев, которые используется для диагностики этой проблемы [5, 6, 8]. По мнению большинства исследователей, инструментальное обследование для выявления патологии артерий нижних конечностей необходимо проводить всем больным СД 2 типа на момент постановки диагноза с последующим наблюдением в динамике [4]. На сегодняшний день единого мнения по диагностическим критериям заболевания артерий нижних конечностей не существует, нет и алгоритма наблюдения, что требует отдельного научного обоснования. Актуальными остаются выявление клинических признаков различных стадий артериальной патологии. В то же

время на сегодняшний день поиск новых инструментальных возможностей для ее диагностики приобретает первостепенное значение, поскольку состояние микроциркуляторного кровотока нижних конечностей у больных СД лежит в основе всех микрососудистых осложнений СД, когда страдает не только центральная, но и периферическая сосудистая иннервация [8, 11, 13, 14, 15]. Однако, данных о состоянии микроциркуляции нижних конечностей у этой категории больных недостаточно и нет систематизированного подхода к диагностике этой проблемы [15, 16, 17]. Достаточно информативным для оценки микроциркуляторного русла обследованием является высокочастотная ультразвуковая доплерография (ВЧУДГ) [14, 18, 19]. Для оценки степени эндотелиальной недостаточности широко используются лабораторные исследования: (показатели гомоцистеина, состояние гемостаза и уровень блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов). Для комплексной оценки регионарного кровообращения необходимо исследовать не только состояние кровотока в артериях нижних конечностей, но функциональные состояния эндотелия, регулирующего динамический баланс констрикторных и релаксирующих факторов. В доступной нам литературе встречаются данные, которые посвящены исследованию эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе сосудов нижних конечностей. Но патогенез патологии сосудов, также как и клинические проявления при СДС, значительно отличаются, а данных по комплексной оценке эндотелиальной функции при СДС нет.

Цель исследования: изучить артериальный кровоток и блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы (СДС) в зависимости от давности заболевания.

Материал и методы

Обследовано 50 больных СД 2 типа, находившихся в стационарном лечении хирургическом отделении КГБУЗ «КМКБ № 7» и хирургическом отделении №2 ДКБ на ст.Красноярск в период 2019–2020 гг. У всех пациентов имелись осложнения СДС, в виде гнойно-некротических поражений стоп. Всем больным выполнено исследование блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, скорости кровотока и состояния комплекса интима-медиа. Больные имели нейроишемическую форму СДС, из них женщин было 30 человек (60%), мужчин 20 человек (40%). Контрольную группу составили 16 здоровых лиц, сопоставимых с исследуемыми группами по возрасту и полу. Первую группу составили больные СД 2 типа со сроком заболевания до 5 лет (17 человек), во вторую группу вошли пациенты с продолжитель-

ностью заболевания от 5 до 10 лет (17 человек) и третью группу составили больные со сроком заболевания более 10 лет (16 человек).

Критерии включения в исследование: больные сахарным диабетом 2 типа с нейроишемической формой СДС, имеющие гнойно-некротические и язвенные дефекты, располагающиеся на стопах. Форма СДС устанавливалась на основании совокупности клинических и лабораторных данных. Проводили исследование вибрационной, болевой, тактильной и температурной чувствительности. Для оценки состояния сосудов нижних конечностей, определяли скорость кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей на ультразвуковом аппарате «ALOKA ALPHA 7 ProSound» (Aloka, Япония). Больным с неравномерным залеганием некоторых участков артерий выполняли компьютерную ангиографию на мультиспиральном 4-срезовом компьютерном томографе «Lightspeed Plus» (General Electric, США). Уровень гликированного гемоглобина исследовали методом капиллярного электрофореза на приборе «Capillarys-2 Flex Piercing» (SEBIA, Франция). В лаборатории НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России исследовали мембрану лимфоцитов. Периферическую кровь больных, взятую утром натощак, центрифугировали по градиенту плотности с Lympholyte H CL5010 (Cedarlane Laboratories Limited, Канада), выделяли культуру клеток. Исследование выполняли на микроскопе «Olympus BX-41» способом фазово-контрастной микроскопии. Лимфоциты с наличием на мембране мелких везикул, занимающих меньше $1/3$ радиуса клетки, относили к клеткам, находящимся в состоянии начального блеббинга, лимфоциты, имеющие на мембране крупные множественные везикулы, занимающие более $1/3$ радиуса плазматической мембраны расценивали как клетки, находящиеся в терминальном блеббинге. Общее количество клеток, находившихся в состоянии начального и терминального блеббинга в процентах от общего числа лимфоцитов оценивали как суммарный блеббинг. Все больные получали стандартное консервативное лечение согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с СД. Кроме того выполняли ежедневные санации гнойно-некротических дефектов стоп, при необходимости выполняли некрэтомии и некрэктомии с использованием современных перевязочных средств. Согласно назначениям эндокринолога, больные получали соответствующую сахароснижающую терапию, как инъекционную, так и таблетированную. Статистический анализ данных представлен в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей: Me [Q1 ; Q3]. Распреде-

ния полученных величин оценивали на основании теста Шапиро – Уилка. Большинство величин не соответствовали нормальному распределению, поэтому для попарного сравнения применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали равным 0,05 ($p=0,05$). Взаимосвязь между признаками и степенью их выраженности исследовали с помощью множественного регрессионного анализа, вычисляли коэффициенты корреляции (rS) Спирмена, Гамма и Кендал-Тау и уровни их значимости.

Результаты исследования

Средний показатель гликированного гемоглобина составил 9,4% у всех исследуемых больных СД 2 типа, что свидетельствует о наличии компенсации данной патологии у данной категории больных, тем временем, в контрольной группе этот показатель соответствовал норме. Показатели уровня глюкозы у исследуемых пациентов во всех группах свидетельствуют о компенсации сахарного диабета. Показатели липидного статуса крови во всех группах были идентичными и находились в пределах нормы. Таким образом, больные всех групп по уровню компенсации СД были идентичными, а причиной развития патологии сосудов нижних конечностей по всем видимости является нейропатия на фоне СД (таблица 1).

Таблица 1.

Биохимические показатели крови у больных СД 2 типа

| | НbA1C (%) | Глюкоза (ммоль/л) | Общий холестерин (ммоль/л) | ТГ (ммоль/л) | ЛПВП (ммоль/л) | ЛПНП (ммоль/л) |
|--------------------|-------------|-------------------|----------------------------|--------------|----------------|----------------|
| Контрольная группа | 7,15 | 8,6±0,3 | 4,1±0,18 | 1,31±0,08 | 2,15±0,11 | 0,91±0,1 |
| 1 группа | 8,17±0,35 | 8,25±0,29 | 4,09±0,32 | 1,39±0,08 | 2,25±0,11 | 0,90±0,1 |
| 2 группа | 9,17±0,27* | 8,32±0,18 | 6,58±0,29 | 3,09±0,13 | 1,18±0,34 | 0,85±0,03 |
| 3 группа | 11,08±0,41* | 10,24±0,3* | 7,78±0,45* | 4,73±0,21* | 0,91±0,36* | 0,83±0,02 |

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

При оценке состояния сосудов нижних конечностей и определении скорости кровотока значимые изменения выявлены на уровне задней большеберцовой и передней большеберцовой артериях.

Средние показатели толщины комплекса интима–медиа составили 0,86 [0,83; 0,9] мм. Выраженные изменения обнаружены на уровне артерий голени и стоп. Окклюзия артерий стоп присутствовала у 72% исследуемых,

тем временем как стеноз встречался в 28% случаях. У ряда больных диагностировано сужение просвета не только артерий стоп, но и подколенных артерий и артерий голени. Стеноз этих артерий выявлен в 56% случаев, а окклюзия артерий в 40% случаев (таблица 2).

Таблица 2.

Результаты доплерографии нижних конечностей

| | Стеноз (%) | Окклюзия (%) | Гемодинамические расстройства (%) | Фиброз (%) | КИМ (%) |
|--------------------|------------|--------------|-----------------------------------|------------|------------------------------|
| Контрольная группа | - | - | - | 35 | 0,9-1,3-53, <0,9 -34,5 |
| 1 группа | - | - | - | 63,6 | 0,9-1,3-64 <0,9 -36,4 |
| 2 группа | 41 | - | 38 | 94 | 0,9-1,3-82, <0,9-157>0,3 -11 |
| 3 группа | 80 | 42 | 90 | 95 | 0,9-1,3-90, >0,3 -10 |
| p | p< 0,005 | p< 0,005 | p< 0,005 | p< 0,005 | p< 0,005 |

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Полученные результаты заставили нас изучить функциональное состояние эндотелия сосудов. Мы проанализировали структуру мембран лимфоцитов. Для оценки мембран-цитоскелетных взаимодействий в лимфоцитах периферической крови использовали наличие везикул (блеббинг) на мембране лимфоцитов. Был рассчитан показатель индекса блеббинга и суммарный блеббинг лимфоцитов. Суммарный блеббинг лимфоцитов рассчитывали, складывая лимфоциты в состоянии начального блеббинга с количеством лимфоцитов находящихся в состоянии терминального блеббинга, на мембране которых определялись пузыри, занимающие более 1/3 радиуса клетки.

Индекс блеббинга лимфоцитов получали с помощью умножения лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга на 100%, а затем выполняли деление на суммарный блеббинг лимфоцитов. Полученные результаты представлены в таблице 3 и 4.

У больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой количество поврежденных плазматической мембраны лимфоцитов было значимо больше. Интактных клеток у больных с СД было 65%, а у здоровых 91% (таблица 3).

Количество лимфоцитов находящихся в стадии начального и терминального блеббинга увеличивается в зависимости от давности манифестации СД (таблица 4).

Таблица 3.

Сравнительная оценка степени блеббинга лимфоцитов периферической крови здоровых и больных СД II типа

| Больные | Начальный блеббинг (%) | Терминальный блеббинг (%) | Интактные клетки (%) | Индекс блеббинга (%) |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Контрольная группа | 6,0 [5,0 ... 8,5] | 2,0 [1,0 ... 3,0] | 91,0 [86,8 ... 94,0] | 13,6 [11,9... 21,2] |
| Больные СД | 10,0 * [5,0 ... 10,0] | 6,0 * [5,0 ... 8,0] | 65,0 * [52,5 ... 78,0] | 25,9 * [23,1 ... 32,3] |
| Значимость различий | p=0,086 | p=0,023 | p=0,018 | p=0,104 |

Примечание: результаты представлены в виде Me [Q1 ... Q3], где Me – среднее значение, Q1 – процентиль 25%, Q3 – процентиль 75%, p – уровень значимости.

* – значимость различий по сравнению со здоровыми людьми.

Таблица 4.

Оценка степени блеббинга лимфоцитов периферической крови у больных СД 2 типа в зависимости от сроков заболевания

| | Сроки заболевания | | |
|---------------------------|-------------------|----------|--------------|
| | менее 5 лет | 5-10 лет | более 10 лет |
| Начальный блеббинг (%) | 10 | 25 * | 35 ** |
| Терминальный блеббинг (%) | 3 | 15 * | 44 ** |
| Индекс блеббинга (%) | 0,11 | 0,23 * | 0,56 ** |

Примечание: * – значимость различий по сравнению с контрольной группой
** – значимость различий по сравнению с больными СД с длительностью заболевания 5-10 лет.

У пациентов СД значимо выше был и индекс блеббинга, причем он увеличивался по мере увеличения сроков заболевания СД. При исследовании корреляционных связей терминального блеббинга лимфоцитов у больных СД в зависимости от сроков заболевания, выявлена высокая положительная корреляция ($rS=0,80$; $p=0,001$) (таблица 4).

Терминальный блеббинг отображает необратимый процесс апоптоза лимфоцитов, т.е. количество функционирующих лимфоцитов у больных, длительно страдающих СД, уменьшается и зависит от давности манифестации.

По всей видимости дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии осложнений СДС, которые представлены в виде микро- и макроангиопатии. Поэтому исследование артериального кровотока и функций эндотелия больных СД является актуальным. Оценка степени блеббинга клеточных мембран лимфоцитов и формирование микрочастиц клеточного

происхождения может служить одним из ранних предикторов нарушения артериального кровотока в сосудах нижних конечностей и необходимости включения в алгоритм ведения больного СД профилактических мероприятий, предупреждающих развитие сосудистых осложнений со стороны нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа.

Заключение исследования блеббинга лимфоцитов может служить маркером нарушения функционального состояния эндотелия. Корреляционный анализ, выполненный между показателями блеббинга лимфоцитов и давностью заболевания СД, доказывает диагностическую значимость и может использоваться в качестве маркера развития и последующего прогрессирования ангиопатии у больных СД. Повышение уровня суммарного и терминального блеббинга лимфоцитов у данной категории больных свидетельствует о необходимости включения в алгоритм ведения больных СД ангиопротекторов.

Заключение

В ходе проведенного исследования у пациентов с нейроишемической формой СДС были отмечены высокие цифры гликированного гемоглобина на фоне роста показателей терминального и суммарного блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов в зависимости от сроков заболевания. Высокая корреляционная связь между показателями гликированного гемоглобина, сроками манифестации СД и блеббингом плазматической мембраны лимфоцита, можно использовать как маркер развития эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа и прогностический критерий развития периферической ангиопатии и трофических нарушений мягких тканей нижних конечностей.

Заключение комитета по этике. Исследование было проведено в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board).

Информированное согласие. Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, №3. С. 144-159. <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. 2019. Т. 22, №S1. С.1-144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
3. Симаненкова А.В., Макарова М.Н., Васина Л.В., и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелийпротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17, №3. С.120-128. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128>
4. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 // Diabetes Care. 2018, vol. 41, no. 1, pp. S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
5. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, et al. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot // Diabetic Medicine. 2018, vol. 35, no.7, pp. 887-894. <https://doi.org/10.1111/dme.13630>
6. Chao CYL, Cheing GLY. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration // Diabetes Metabolism Research and Reviews. 2009, vol. 25, no.7, pp. 604-614. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1004>
7. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans // Journal of Applied Physiology. 2010, vol. 109, no. 4, pp. 1221-1228. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2010>
8. Eleftheriadou I., Tentolouris A., Grigoropoulou P. et al. The association of diabetic microvascular and macrovascular disease with cutaneous circulation in patients with type 2 diabetes mellitus // Journal of Diabetes and its Complications. 2019, vol. 33, no.2, pp. 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008>
9. Ewing D.J., Clarke B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy // British Medical Journal. 1982, vol. 285, no. 6346, pp. 916-918. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.916>
10. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J. et al. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes // Diabetes Care. 1985, vol. 8, no. 5, pp. 491-498. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.5.491>

11. He T., Wang C., Zuo A. et al. Electrochemical Skin Conductance May Be Used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy in a Chinese Population with Diabetes // *Journal of Diabetes Research*. vol. 2017, Article ID 8289740, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/8289740>
12. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetic Medicine*. 2002, vol. 19, no. 11, pp. 900-909. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x>
13. Lee C-H., Kim E., Kim D. Detection of atrial fibrillation during pulpal blood flow assessment using Doppler ultrasound: a case report // *Dentomaxillofacial Radiology*. 2018, vol. 47, no. 5, pp. 20170354. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170354>
14. Lenasi H., Potočnik N., Petrishchev N. et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2017, vol. 65, no. 4, pp. 373-381. <https://doi.org/10.3233/CH-16204>
15. Lin K., Wei L., Huang Z. et. al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy // *Medicine (Baltimore)*. 2017, vol. 96, no. 45, pp. e8296. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008296>
16. Mamontov O.V., Babayan L., Amelin A.V. et al. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine // *The Journal of Headache and Pain*. 2016, vol. 17, no. 1, pp. 52. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0645-6>
17. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes // *The New England Journal Of Medicine*. 2017, vol. 376, no. 15, pp. 1407-1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
18. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2011, vol. 27, no. 7, pp. 639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
19. Stirban A. Microvascular Dysfunction in the Context of Diabetic Neuropathy // *Current Diabetes Reports*. 2014, vol. 14, no. 11, pp. 541. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0541-x>
20. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care*. 2010, vol. 33, no. 10, pp. 2285-2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>

21. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic Autonomic Neuropathy // *Diabetes Care*. 2003, vol. 26, no. 5, pp. 1553-1579. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>
22. Zelenina T., Salukhov V., Volkova E. et al. High-Frequency Ultrasonic Dopplerography May be used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy // *International Journal of Endocrinology and Metabolic Disorders*. 2019, vol. 5, no. 2. <https://doi.org/10.16966/2380-548X.160>

References

1. Dedov I.I., SHestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: rasprostranennost', zaboлеваemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura saharosnizhayushchej terapii po dannym Federal'nogo registra saharного diabeta, status 2017 g. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of diabetes reduction therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017]. *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus], 2018, vol. 21, no. 3, pp. 144-159. <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Dedov I.I., SHestakova M.V., Majorov A.YU. et al. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom: Klinicheskie rekomendacii (Vyp. 9) [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: Clinical recommendations (Vol. 9)]. *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus], 2019, vol. 22, no. S1, pp.1-144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
3. Simanenkova A.V., Makarova M.N., Vasina L.V. et al. Dopplerografiya mikrocirkulyatornogo rusla kak sposob ocenki endotelijprotektivnyh svojstv lekarstvennyh preparatov u bol'nyh saharным diabetom [Dopplerography of the microcirculatory bed as a method of assessing endothelium projective properties of drugs in patients with diabetes mellitus]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*, 2018, vol. 17, no. 3, pp.120-128. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128>
4. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*, 2018, vol. 41, no. 1, pp. S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
5. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, et al. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabetic Medicine*, 2018, vol. 35, no.7, pp. 887-894. <https://doi.org/10.1111/dme.13630>
6. Chao CYL, Cheing GLY. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 2009, vol. 25, no.7, pp. 604-614. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1004>

7. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *Journal of Applied Physiology*, 2010, vol. 109, no. 4, pp. 1221-1228. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00298.2010>
8. Eleftheriadou I., Tentolouris A., Grigoropoulou P. et al. The association of diabetic microvascular and macrovascular disease with cutaneous circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2019, vol. 33, no.2, pp. 165-170. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008>
9. Ewing D.J., Clarke B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British Medical Journal*, 1982, vol. 285, no. 6346, pp. 916-918. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.916>
10. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J. et al. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care*, 1985, vol. 8, no. 5, pp. 491-498. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.5.491>
11. He T., Wang C., Zuo A. et al. Electrochemical Skin Conductance May Be Used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy in a Chinese Population with Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, vol. 2017, Article ID 8289740, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/8289740>
12. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine*, 2002, vol. 19, no. 11, pp. 900-909. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x>
13. Lee C-H., Kim E., Kim D. Detection of atrial fibrillation during pulpal blood flow assessment using Doppler ultrasound: a case report. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2018, vol. 47, no. 5, pp. 20170354. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170354>
14. Lenasi H., Potočnik N., Petrishchev N. et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2017, vol. 65, no. 4, pp. 373-381. <https://doi.org/10.3233/CH-16204>
15. Lin K., Wei L., Huang Z. et. al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 45, pp. e8296. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008296>
16. Mamontov O.V., Babayan L., Amelin A.V. et al. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 2016, vol. 17, no. 1, pp. 52. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0645-6>

17. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The New England Journal Of Medicine*, 2017, vol. 376, no. 15, pp. 1407-1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
18. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 2011, vol. 27, no. 7, pp. 639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
19. Stirban A. Microvascular Dysfunction in the Context of Diabetic Neuropathy. *Current Diabetes Reports*, 2014, vol. 14, no. 11, pp. 541. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0541-x>
20. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, no. 10, pp. 2285-2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
21. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, no. 5, pp. 1553-1579. <https://doi.org/10.2337/di-acare.26.5.1553>
22. Zelenina T., Salukhov V., Volkova E. et al. High-Frequency Ultrasonic Dopplerography May be used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *International Journal of Endocrinology and Metabolic Disorders*, 2019, vol. 5, no. 2. <https://doi.org/10.16966/2380-548X.160>

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Винник Юрий Семёнович, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой общей хирургии имени профессора М.И. Гультмана
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Партизана Железняка, 1, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация
yuvinnik@yandex.ru

Кочетова Людмила Викторовна, к.м.н., доцент; профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гультмана
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Партизана Железняка, 1, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация
DissovetKrasGMU@bk.ru

Куликова Анна Борисовна, к.м.н.; доцент кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Партизана Железняка, 1, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация
nyura.84@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Yurii S. Vinnik, D.Sc. (Medicine), Professor; Head of the Department of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman; Professor
V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-2862>
yvinnik@yandex.ru

Lyudmila V. Kochetova, PhDs in Medicine, Professor of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman; Professor
V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-9686>
DissovetKrasGMU@bk.ru

Anna B. Kulikova, PhDs in Medicine; Associate Professor of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman; Professor
V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3238-0346>
nyura.84@mail.ru

Поступила 23.11.2021
После рецензирования 04.12.2021
Принята 25.12.2021

Received 23.11.2021
Revised 04.12.2021
Accepted 25.12.2021