ORIGINAL STUDY

Сахарный диабет 2 типа и хроническая венозная недостаточность: клинико-патогенетические особенности поражения нижних конечностей при сочетанной патологии

© Шлякова А.А., Стронгин Л.Г., Кудыкин М.Н., Корнева К.Г.

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Сочетание хронической венозной недостаточности (ХВН) и сахарного диабета 2 типа (СД2) встречается достаточно часто, особенно у людей старшего возраста. При этом выраженность СД2 и его осложнений может ухудшать не только течение ХВН, но и определяет лечебную тактику.

***Цель**. Комплексная оценка влияния СД2 на поражение нижних конечностей у пациентов с ХВН.*

***Материалы и методы**. Обследовано 80 пациентов с ХВН, 40 из них с сопутствующим СД2 – основная группа, 40 пациентов без СД – контрольная группа. Всем пациентам проведено: общеклиническое обследование, клинические и биохимические анализы, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен и артерий нижних конечностей, электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей. У 15 пациентов основной и 15 пациентов контрольной группы исследовали состояние микроциркуляторного русла с помощью лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ).*

***Результаты**. Установлено отягощающее влияние СД2 на течение ХВН, что клинически характеризуется большей выраженностью трофического ($p=0,0001$) и отечного ($p=0,03$) синдромов. Выявлено, что морфо-функциональные изменения венозного кровотока у больных СД2 с ХВН характеризуются двусторонним поражением ($p=0,03$), чаще определяются несостоятельность сафено-феморального соустья (СФС) ($p=0,02$) и перфорантных вен голени ($p=0,0004$). Показано, что в патогенезе такого отягощения играют роль такие специфические для сахарного диабета факторы, как гипергликемия ($HbA_{1c}>10\%$), длительность СД2 более 10 лет, наличие диабетической микроангиопатии нижних конечностей. Выявлена особая роль диабетических полинейропатии и макроангиопатии, ассоциированных с нарушением морфо-функциональных характеристик венозной системы и нарушением микроциркуляции в нижних конечностях, способствующих усугублению отечного и трофического синдромов. Одновременно наличие диабетической полинейропатии может маскировать симптоматику ХВН за счет уменьшения болевого синдрома ($p=0,0004$).*

***Заключение.** Отягощающее влияние СД на течение ХВН обусловлено плохим контролем гликемии ($HbA_{1c}>10\%$), большой длительностью диабета (>10 лет) и наличием макроангиопатии нижних конечностей. Диабетическая сенсомоторная нейропатия нижних конечностей и диабетическая микроангиопатия являются важнейшими факторами отягощения венозной патологии через нарушение микроциркуляции и трофики нижних конечностей.*

***Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; хроническая венозная недостаточность; диабетическая макроангиопатия; диабетическая полинейропатия; диабетическая микроангиопатия*

Clinical and pathogenetic features of lesions of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic venous insufficiency

Anna A. Shlyakova, Leonid G. Strongin, Maksim N. Kudykin, Ksenia G. Korneva

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Comorbid chronic venous insufficiency (CVI) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are common, particularly in older people. The severity of DM and its complications can worsen the course of CVI and affect its management.

***Aim**. To assess the impact of T2DM on lesions of the lower extremities in patients with CVI.*

***Materials and methods**. Eighty patients with CVI of the lower limbs were examined. Forty patients had T2DM (main group) and 40 patients did not have T2DM (control group). Physical examination, clinical and biochemical tests, ultrasound scanning of veins and arteries of the lower extremities and electroneuromyography (ENMG) of the lower extremities were performed for all patients. The state of the microvasculature was studied by laser Doppler flowmetry (LDF) for 15 patients in the main group and 15 patients in the control group.*

CC BY-NC-SA 4.0

© Russian Association of Endocrinologists, 2016

Received: 20.08.2015. Accepted: 09.06.2016.

Сахарный диабет. 2016;19(3):212-220 doi: 10.14341/DM200349-12 Diabetes Mellitus. 2016;19(3):212-220

Results. *T2DM exacerbated the course of CVI, which was clinically characterized by a greater severity of trophic (p = 0.0001) and oedema (p = 0.03) syndromes. Morphological changes in the venous blood flow in patients with T2DM with CVI were characterized by bilateral lesions (p = 0.03), more frequent failure of sapheno-femoral anastomosis (p = 0.02) and perforating veins of the lower leg (p = 0.0004). The pathogenesis of such complications was associated with diabetic factors, including hyperglycaemia, HbA1c > 10%, duration of DM > 10 years and the presence diabetic microangiopathy of the lower limbs. Diabetic macroangiopathy and polyneuropathy were associated with disruption of the morphological and functional characteristics of the venous system and the disruption of the microcirculation in the lower extremities, contributing to increased oedema and trophic changes. At the same time, the presence of diabetic neuropathy masked the symptoms of CVI due to reductions in pain (p = 0.0004).*

Conclusion. *Diabetes exacerbates the course of CVI due to poor glycaemic control (HbA1c > 10%), long duration of diabetes (>10 years) and the presence of macroangiopathy in the lower extremities. Diabetic neuropathy of the lower limbs and diabetic microangiopathy aggravates the venous disease through disruption of microcirculation and increases the expression of trophic changes in the lower extremities.*

Keywords: *chronic venous insufficiency; type 2 diabetes mellitus; diabetic macroangiopathy; diabetic polyneuropathy; diabetic microangiopathy*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – тяжелое метаболическое заболевание, представляющее собой независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Даже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена пациенты с СД2 подвержены высокому риску развития поражения сосудов [1]. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей не уступает по значимости СД и является глобальной медико-социальной проблемой современности и в настоящее время самой распространенной патологией сосудистой системы человека [2]. По данным Международного союза флебологов (2001 г.), до 60% трудоспособного населения нашей планеты страдают различными формами заболевания вен нижних конечностей. В России различные формы ХВН наблюдаются у 35 млн человек, причем у 15% из них имеются трофические изменения кожи, открытые или рецидивирующие трофические язвы [3]. Развитие ХВН – это длительный процесс, своевременное выявление и лечение которого может замедлить прогрессирование заболевания, и в конечном итоге привести к уменьшению симптомов, способствовать профилактике развития тяжелых форм с трофическими язвами, а также улучшить качество жизни пациентов, снизить риск потери трудоспособности. Причины, а также факторы риска, прогноз рецидивирования до сих пор остаются открытыми для обсуждения, и выводы многих работ очень часто не совпадают. Например, по данным зарубежной работы Gohel M.S. и соавт., основными факторами, способствующими развитию рецидивов, были признаны: неустраненный рефлюкс в системе поверхностных вен и удлиненное время заживления язвы. А, казалось бы, такие значимые клинические моменты, как возраст, длительность язвенного анамнеза, посттромбофлебитический генез, рефлюкс в глубоких и перфорантных венах, наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета и ревматоидного артрита, по расчетам исследователей, не показали статистической значимости по отношению к рецидивированию [4]. Ряд исследований показал, что СД2 и ХВН достаточно часто сочетаются. Так, по данным многолетнего ретроспективного исследования, из 864 пациентов у 15% ХВН сопутствовал СД2 [5]. В одном из зарубежных исследований 2011 г. в Великобритании, Mani R. и соавт. выявили, что у пациентов с СД имеется недостаточность глубоких вен в 64% правой нижней конечности и в 70,7% левой нижней конечности, что статистически значимо (p<0,05) больше, чем в общей популяции; а также 42,7% и 49,3% пациентов имели сокращенное время венозного наполнения правой и левой нижней конечности соответственно, у 30,7% и 33,3% пациентов был снижен артериовенозный ответ в правой и левой нижних конечностях [6]. Кроме того, СД2 ассоциируется с более тяжелым течением ХВН у 50% больных и даже в стадии компенсации в 8 раз снижает вероятность закрытия венозной трофической язвы [7]. Пациенты с СД2 особенно подвержены возникновению и прогрессированию ХВН, так как уже имеют факторы риска, общие с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), такие, как нарушение микроциркуляции нижних конечностей, избыточный вес, артериальная гипертония (АГ), эндотелиальная дисфункция [8]. Остается открытым вопрос о влиянии макроангиопатии на поражение нижних конечностей у пациентов СД2 в сочетании с ХВН. Мало изучены роль диабетической периферической полинейропатии (ДПН) при сочетанной патологии и связь течения ХВН с гипергликемией.

Цель

Комплексная оценка влияния СД2 на поражение нижних конечностей у пациентов с ХВН.

Методы

В исследование включено 80 пациентов с ХВН нижних конечностей, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии: 40 из них – с сопутствующим СД2 (основная группа), 40 – без СД2 (контрольная группа). У всех пациентов диагностирована варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК), у 2 пациентов основной группы и 2 – контрольной имела место вторичная ВБНК на фоне посттромбофлебитической болезни (ПТФБ).

Выполнение настоящего исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), Протокол №2 от 21 февраля 2014 г. Все пациенты перед включением в исследование добровольно подписали информированное согласие.

Диагноз СД2 устанавливался в соответствии с диагностическими критериями, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ (1999). Диагноз ХВН устанавливался в соответствии с международной классификацией ХЗВ нижних конечностей по системе CEAP. При оценке степени тяжести ХВН также была использована классификация, предложенная Совещанием экспертов (Москва, 2000). Критериями исключения были: СД 1 типа и другие специфические типы сахарного диабета; тяжелая декомпенсированная соматическая патология; наличие диагностированного онкологического заболевания на момент включения в исследования; III и IV стадия хронической артериальной недостаточности (ХАН) нижних конечностей по Фонтейну–Покровскому.

Исследуемые группы не различались по возрасту, полу, длительности ХЗВ, проводимой терапии ХВН (табл. 1).

При обследовании у пациентов основной группы были выявлены специфические для СД микрососудистые осложнения. Диагноз диабетической ретинопатии устанавливался на основании осмотра окулиста. У 3 пациентов с СД2 зарегистрирована диабетическая нефропатия на стадии протеинурии без признаков хронической почечной недостаточности.

Проведен анализ специфических, непосредственно связанных с СД2 (гипергликемия, макро- и микроангиопатия, полинейропатия нижних конечностей, длительность СД) факторов, влияющих на течение ХВН.

Обследование больных включало общеклиническое обследование (сбор жалоб, анамнез, физикальное обследование, измерение АД), клинические и биохимические анализы, инструментальные методы исследования. Параметры углеводного обмена оценивались по исследованию гликемии капиллярной крови с помощью глюкометров, а также уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на аппарате «Olympus AU 400» с помощью реактива «Olympus AU 400» (Япония) с автоматическим определением уровня гемоглобина крови и вычислением процентного соотношения HbA_{1c} от общего. Пациентам контрольной группы для исключения нарушений углеводного обмена проведен тест толерантности к глюкозе. Оценка выраженности субъективных симптомов ХВН проводилась с использованием балльной клинической шкалы Venous Clinical Severity Score (VCSS). У всех пациентов выявлялись ведущие клинические синдромы ХВН: отечный, болевой, варикозный и трофические изменения. Степень выраженности каждого синдрома оценивалась с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Морфо-функциональные изменения артерий и вен нижних конечностей исследовали с помощью ультразвукового триплексного ангиосканирования (УЗАС) на аппарате Mindray M-7 (KHP) с использованием линейного ультразвукового датчика в диапазоне частот 5–12 МГц по стандартной методике. Выявлялись и регистрировались признаки патологического изменения венозной системы: синхронность кровотока с дыханием, локализация варикозной трансформации, состоятельность клапанов поверхностных, глубоких и перфорантных сосудов, посттромбофлебитические изменения, их локализация, особенности реканализации, а также степень патологического рефлюкса по большой подкожной вене (БПВ) [9]: I степень – рефлюкс в верхней трети бедра, II степень –

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Характеристика		Основная группа	Контрольная группа	P
Количество включенных больных		40	40	
Возраст, годы (Mean±SD)		61,9±7,8	60,2±15,2	0,6
Пол	Женщины, n (%)	35 (87,5)	29 (72,5)	0,09
	Мужчины, n (%)	5 (12,5)	11 (27,5)	
СД2, n (%)		40 (100)	0	0
Длительность (Mean±SD)	ХЗВ (лет)	19,9±11,5	19,5±13,8	0,5
	СД2 (лет)	12,7±9,5	0	0
Степень тяжести ХВН	I, n (%)	3 (7,5)	22 (55)	<0,0001
	II, n (%)	24 (60)	14 (35)	
	III, n (%)	13 (32,5)	4 (10)	
ИМТ, кг/м^2 (Mean±SD)		33,9±5,9	29,5±4,3	0,001
Артериальная гипертония (АГ), n (%)		38 (95)	28 (70)	0,003
ИБС, n (%)		24 (60)	10 (25)	0,001
Диабетическая ретинопатия, n (%)		17 (42,5)	0	0
Диабетическая нефропатия, n (%)		3 (7,5)	0	0
Полинейропатия нижних конечностей, n (%)		33 (82,5)	7 (17,5)	<0,0001
Макроангиопатия нижних конечностей, n (%)		22 (55)	4 (10)	<0,0001

до нижней трети бедра, III степень – до верхней трети голени, IV степень – на всем протяжении. При ангиосканировании артерий анализировали: проходимость, наличие внутрипросветных образований (локализацию, степень нарушения проходимости просвета сосуда), состояние комплекса интима-медиа (КИМ), рассчитывали модифицированный индекс Карнегана (ИК) как соотношение толщины КИМ и внутрипросветного диаметра сосуда, а также анализировали индекс периферического сопротивления сосудов (RI – resistive index) как отношение суммы пиковой систолической и диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока.

Изучение состояния микроциркуляции в коже методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) проводилось на анализаторе ЛАКК 01 НПП «ЛАЗМА» Россия. Определяли состояние базального кровотока, рассчитывали средние изменения показателей перфузии кожи в перфузионных единицах (пф. ед.): М – величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации; σ – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови М, характеризует временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах Kv — коэффициент вариации, соотношение между σ и М, отражает динамику состояния микроциркуляции. Для оценки состояния определенных механизмов контроля перфузии дополнительно анализировали амплитудно-частотный спектр (АЧС) колебаний кровотока с помощью вейвлет-анализа. Вторым этапом проводилась активная функциональная дыхательная проба с расчетом индекса дыхательной пробы (ИДП). Также рассчитывали показатель шунтирования (ПШ), величину нутритивной перфузии (Мнутр.) по формуле Мнутр.= М/(1+ПШ), величину шунтовой перфузии (Мшунт.) по формуле Мшунт.=М–Мнутр. (пф. ед.).

Интенсивность нейропатических ощущений оценивалась по шкалам «нейропатический симптоматический счет» (НСС) и «общий симптоматический счет» (ОСС), а клиническая тяжесть нейропатии – по шкале «нейропатический дисфункциональный счет» (НДС). Для исследования функционального состояния мышц и периферических нервов всем пациентам основной и контрольной группы была выполнена электронейромиография нижних конечностей (ЭНМГ) с помощью 4-канального компьютерного электронейромиографа «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» и программного обеспечения на платформе. NET. Для двигательных нервов: большеберцовый нерв (n. tibialis), малоберцовый нерв (n.peroneus) определялись скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуда М-ответа и резидуальная латентность (РЛ). Для чувствительных волокон (n. suralis) – СРВ, амплитуда сенсорного ответа.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA). Для расчета коэффициентов корреляции использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения средних в двух независимых группах данных использовались непараметрический критерий Манна-Уитни, параметрический t-тест Стьюдента. При проведении множественных сравнений для оценки значимости различий средних величин использовался ранговый анализ вариаций Краскела–Уоллиса. Для оценки значимости различия долей применяли критерий χ^2-Пирсона. Сравнение количественных признаков в зависимых выборках проводилось при помощи теста Уилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе анализа клинических проявлений установлено, что частота субъективных клинических проявлений ХВН, а также их выраженность по ВАШ у больных СД2 ассоциировалась с преобладанием отечного и тро-

Таблица 2

Особенности клинических проявлений ХВН в группах

Характеристика		Основная группа	Контрольная группа	P
Ведущий клинический синдром ХВН, n (%)	Отечный	13 (32,5)	5 (12,5)	0,0300
	Болевой	2 (5)	18 (45)	<0,0001
	Варикозный	7 (17,5)	14 (35)	0,0700
	Трофические изменения	18 (45)	3 (7,5)	0,0001
Выраженность клинического синдрома ХВН по ВАШ, баллы (M±SD)	Отечный	5,3±2,1	3,4±2,4	0,0010
	Болевой	4,2±2,5	6,0±2,6	0,0004
	Варикозный	3,8±2,4	5,7±2,2	0,0010
	Трофические изменения	6,3±3,7	2,2±3,5	<0,0001
Показатели шкалы VCSS, баллы (M±SD)	Боль	1,1±0,7	1,5±0,6	0,0050
	Варикозные вены	2,5±0,5	2,2±0,5	0,0100
	Венозный отек	1,7±0,8	1,0±0,8	0,0003
	Гиперпигментация	1,5±0,9	0,5±0,8	<0,0001
	Индурация	1,2±0,9	0,2±0,6	<0,0001
	Неактивная язва	0,3±0,4	0,02±0,1	0,0007
	Активная язва	0,2±0,6	0,4±1,2	0,3000
	Компрессионная терапия	0,8±0,9	0,4±0,7	0,0100

фического синдромов. В контрольной группе ведущими клиническими синдромами ХВН были варикозный и болевой. По клинической балльной шкале VCSS тяжесть субъективных симптомов ХВН также превалировала у пациентов с СД2 – 9,2±3,2 баллов по сравнению с контрольной группой 6,2±2,7 (p<0,0001), по всем признакам, кроме болевого синдрома, который имел наибольшее распространение у пациентов без диабета (табл. 2).

Более тяжелая степень ХВН по классификации, предложенной Совещанием экспертов (Москва, 2000), наблюдалась у пациентов с СД2: ХВН 2-й степени – 60% (p=0,02), ХВН 3-й степени – 32,5% (p=0,01). В контрольной группе, наоборот, у 55% больных была выявлена ХВН 1-й степени (p<0,0001). При анализе класса ХВН по международной классификации CEAP при сочетанной патологии чаще встречались трофические формы заболевания вен: С4 – 42,5% (p=0,05), С5 – 25% (p=0,0007), без сопутствующего СД варикозные изменения: класс С2 – 55% (<0,0001).

При анализе жалоб пациентов с сочетанной патологией достоверно чаще беспокоили стойкие отеки (2 или 3 балла по VCSS) – 50% (p=0,006), жжение в нижних конечностях – 75% против 20% в контрольной группе (p<0,0001), которое больше характерно не для ХВН, а для проявления ДПН. На боль в нижних конечностях чаще жаловались пациенты без диабета – 87,5% против 60% в основной группе (p=0,005), что также может быть следствием влияния ДПН. А вот судороги одинаково беспокоили как пациентов с СД2, так и без него (p=0,1).

Изучая влияние поражения периферической нервной системы на ХВН у больных в сочетании с СД2 и без него, полинейропатия нижних конечностей выявлена у 82,5% пациентов при сочетанной патологии и у 17,5% больных без сопутствующего СД2 (p<0,0001). Количественная оценка жалоб, субъективных симптомов и интенсивность нарушений иннервации нижних конечностей показала существенно большую выраженность их у больных с диабетом, что подтверждается показателями шкал НСС (p<0,001), ОСС (p=0,004) и НДС (p<0,001). В результате корреляционного анализа в основной группе были выявлены положительные связи уровня НДС с классом тяжести ХВН по CEAP (r=0,65, p<0,001), степенью тяжести ХВН (r=0,49, p=0,001), трофическими нарушениями по ВАШ (r=0,63, p<0,0001), субъективными симптомами по VCSS (r=0,59, p<0,0001), которые подтверждают патогенетическую роль нейрогенных нарушений в прогрессировании ХВН при сочетанной патологии.

Установлены значительные изменения ЭНМГ-параметров у пациентов с СД2, статистически значимо отличавшиеся от контрольной группы: по двигательным нервам в виде снижения амплитуды М-ответа, СРВ, увеличения РЛ и нарушения проведения по чувствительным нервам – снижение СРВ и амплитуды ПД (табл. 3).

При этом у пациентов с СД2, по данным ЭНМГ, достоверно выявлено, что более выраженные нарушения по двигательным нервам встречаются у пациентов с трофическими изменениями, обусловленными ХВН и несостоятельностью перфорантных вен различной локализации, что еще раз подтверждает негативное влияние ДПН на поражение нижних конечностей у больных СД2 в сочетании с ХВН.

При анализе гемодинамических феноменов, по данным УЗАС вен нижних конечностей у больных с СД2, достоверно чаще регистрировались двустороннее поражение, несостоятельность перфорантных вен голени, СФС и сафено-поплитеального соустья (СПС), а также более выраженная степень рефлюкса по БПВ (табл. 4).

Таблица 3

Средние значения ЭНГМ-параметров периферических нервов в исследуемых группах (Mediana [Q25;Q75])

Характеристика		Основная группа	Контрольная группа	P
n. tibialis	А М-ответа, мВ	5,8 [3,3;5,9]	9,3 [5,4;14,8]	0,0009
	РЛ, мс	2,5 [2,1;3,8]	1,8 [1,6;2,4]	<0,0001
	СРВ, м/с	38 [34,6;43]	44,8 [42;49]	<0,0001
n. peroneus	А М-ответа, мВ	2,8 [1,4;4,1]	4,3 [2,5;4,8]	0,01
	РЛ, мс	2,4 [2,1;2,8]	2,5 [2,2;2,9]	0,49
	СРВ, м/с	44 [41;47]	48,5 [46;52]	<0,0001
n. suralis	А ПД, мкВ	3,1 [2,5;5,1]	8 [4;10]	0,0002
	СРВ, м/с	36,8 [26;39,6]	47 [41;50]	<0,0001

Таблица 4

Изменения вен нижних конечностей в обследуемых группах по данным УЗАС

Показатели УЗАС вен нижних конечностей	Основная группа	Контрольная группа	P
Двустороннее поражение, n (%)	40 (100)	32 (80)	0,0300
Несостоятельность перфорантных вен голени, n (%)	32 (80)	23 (57,5)	0,0200
Несостоятельность СФС, n (%)	33 (82,5)	18 (45)	0,0004
Степень рефлюкса по БПВ, баллы (M±SD)	3,6±0,7	2,5±1,2	0,0006
Несостоятельность СПС, n (%)	4 (10)	0	0,0400

Таблица 5

Течение ХВН у пациентов с СД2 с ДПН (группа 1) и без ДПН (группа 2)

Характеристики ХВН	1 группа (N=33)	2 группа (N=7)	P
Класс ХВН по CEAP, баллы (M±SD)	4,4±0,86	2,7±0,5	<0,001
Степень тяжести ХВН, баллы (M±SD)	2,4±0,55	1,7±0,5	0,0100
Ведущий трофический синдром, %	54,5	0	0,0080
Трофический синдром по ВАШ, баллы (M±SD)	7,8±3,1	3,1±3,4	0,0030
VCSS, баллы (M±SD)	9,8±3,2	6,3±1,6	0,0060
Несостоятельность перфорантных вен, %	94	50	0,0200
Несостоятельность СФС, %	76	16,6	0,0040
Степень рефлюкса по БПВ, баллы (M±SD)	3,8±0,5	2,6±0,5	0,0001

У пациентов с СД2 и с ДПН наблюдалось более тяжелое течение ХВН как по клиническим данным, так и по данным УЗАС. В контрольной группе разницы в проявлении ХВН у пациентов с полинейропатией и без нее выявлено не было, что указывало на специфичность поражения нервной системы в комплексе с метаболическими изменениями у пациентов с СД2, которые негативно отражались на течении ХВН (табл. 5).

Признаки нестенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, по данным УЗАС, выявлены у 55% пациентов с сочетанной патологией и у 10% без диабета (p<0,0001) в виде появления в структуре КИМ дополнительных слоев повышенной или сниженной эхогенности, которые могут быть охарактеризованы как неоднородность. В ряде случаев на фоне диффузного повышения эхогенности имелась частичная или полная утрата дифференцировки на слои, также встречались множественные гиперэхогенные включения (кальциноз). У пациентов с СД2 и макроангиопатией нижних конечностей установлены более тяжелые степень (p=0,0004) и класс (p<0,0001) ХВН, клинически преобладали трофические изменения нижних конечностей (p=0,001), чаще выявлялась несостоятельность перфорантных вен (p=0,007) и СФС (p=0,0005), более высокая степень рефлюкса по БПВ (p=0,004) (табл. 6).

Частота поражения стенозирующим атеросклерозом различной степени выраженности в артериях нижних конечностей также была больше у пациентов с сочетанной патологией (p=0,001). При обнаружении стенозирующего атеросклероза у обследованных больных выделяли 2 степени стеноза: 1-я – гемодинамически не значимый стеноз (менее 50% по диаметру), 2-я – гемодинамически значимый стеноз (более 50% по диаметру). Степень стеноза коррелировала с классом (r=0,55, p=0,0002) и степенью (r=0,56; p=0,0001) тяжести ХВН, с трофическими изменениями по ВАШ (r=0,44; p=0,0004), с субъективными симптомами ХВН по шкале VCSS (r=0,53; p=0,0004), с проявлениями ДПН по шкале НДС (r=0,5; p=0,0008); а также с морфологическими изменениями венозной системы по данным УЗАС: несостоятельностью клапанов глубоких вен (r=0,36: p=0,02), перфорантных вен различной локализации (r=0,33: p=0,04), несостоятельностью СФС (r=0,39: p=0,01) и СПС (r=0,38: p=0,01).

Метаболические факторы, связанные с СД, реализуют свое влияние через изменения гладкомышечных элементов сосудистой стенки [10]. При расчете модифицированного ИК степень ремоделирования сосудистой стенки преобладала у пациентов с сочетанной патологией: 0,16±0,06 против пациентов без СД – 0,09±0,02 (<0,0001). Основной причиной этого, по всей видимости, являются структурные нарушения медии, ограничивающие функциональные возможности гладкомышечных элементов сосудистой стенки, которые обеспечивают компенсаторное расширение артерий. Таким образом, при СД2 создаются условия для ограничения уровня объемного притока крови и развития гемодинамических нарушений. Выявлена взаимосвязь ИК с длительностью СД (r=0,51; p=0,0007) и HbA_{1c} (r=0,32; p=0,04), с классом (r=0,43; p=0,005) и тяжестью (r=0,39; p=0,01) ХВН, трофическими изменениями по ВАШ (r=0,35; p=0,02), с шкалой VCSS (r=0,41; p=0,008) и НДС (r=0,46; p=0,002),

Таблица 6

Особенности ХВН у пациентов с СД2 с макроангиопатией нижних конечностей (1 группа) и без макроангиопатии (2 группа)

Характеристики ХВН	1 группа N=22	2 группа N=18	P
Класс ХВН по CEAP, баллы (M±SD)	4,6±0,6	3,4±0,9	<0,0001
Степень тяжести ХВН, баллы (M±SD)	2,5±0,5	1,8±0,5	0,0004
Ведущий трофический с-м, n (%)	15 (68,2)	3 (16,6)	0,0010
Трофические изменения по ВАШ, баллы (M±SD)	9,0±1,9	4,4±3,6	<0,0001
VCSS, баллы (M±SD)	10,3±3,2	7,7±2,8	0,0070
Несостоятельность перфорантных вен, n (%)	21 (95,4)	11 (61)	0,0070
Несостоятельность СФС, n (%)	20 (90,9)	7 (38,8)	0,0005
Рефлюкс по БПВ, n (%)	22 (100)	10 (57)	0,0010
Степень рефлюкса по БПВ, баллы (M±SD)	3,9±0,2	3,3±0,8	0,0040

а также с несостоятельностью перфорантных вен (r=0,46; p=0,002), СФС (r=0,43; p=0,005) и степенью рефлюкса по БПВ (r=0,38; p=0,03).

В работе Арутюняна Н.М. (2008 г.) было показано, что состояние периферической сосудистой реактивности напрямую взаимосвязано со структурной перестройкой сосудистой стенки, сопряженной с комплексом нарушений при СД2 [11]. Мы проанализировали периферическое сопротивление артерий нижних конечностей по значению резистивного индекса – RI, и у больных с сочетанной патологией он оказался достоверно выше в дистальных артериях: ЗББА (p=0,002), ПББА (p<0,0001), ТАС (p=0,0002), что свидетельствует о ригидности сосудистой стенки у пациентов с СД2. При этом у пациентов с сопутствующей ДПН были более высокие значения RI, КИМ, подтверждающие ее влияние на состояние стенки артерий и периферическое сопротивление сосудов при СД2. Полученные нами результаты соответствуют другим экспериментальным и морфологическими данным, что присутствует определенная зависимость диабетической макроангиопатии и микроангиопатии. Диабетическая микроангиопатия способствует формированию макроангиопатии в связи с первичной локализацией поражений в vasa vasorum сосудистой стенки [10]. Диабетическая микроангиопатия имеет более распространенный характер и усугубляет течение и прогноз при макроангиопатии. Результаты сопоставительного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена продемонстрировали достоверные положительные связи между RI дистальных артерий (ЗББА, ПББА, ТАС) и клинико-морфологическими показателями ХВН у пациентов с СД2 (табл. 7).

Такие специфические факторы, как длительность и компенсация СД2, также отягощали течение ХВН. При длительности СД2 ≥10 лет наблюдались более высокий класс (<0,0001) и степень тяжести ХВН (p=0,006), трофические изменения (<0,0001), больший балл по VCSS (p=0,01), поражение глубоких вен по данным УЗАС (p=0,03), несостоятельность СФС (p=0,003) и перфорантных вен голени (p=0,002), большая степень рефлюкса по БПВ (p=0,0003). Нарастание класса и степени тяжести ХВН, преобладание трофического синдрома, а также частота несостоятельности перфорантных вен голени и степень рефлюкса по БПВ достоверно увеличивались с увеличением уровня HbA_{1c}, особенно в группе со значением HbA_{1c}>10%.

Вопрос о состоянии кожной микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом и ее взаимосвязи с полинейропатией изучается достаточно давно, однако, несмотря на большое число исследований, многое остается неясным. В первую очередь это относится к пациентам с СД2. Изучая поражение нервной системы, исследователям приходится пользоваться косвенными методами, т.к. биопсия нервных волокон, микроскопия или флоуметрия vasa nervorum сложны и нередко невозможны. Это в полной мере относится к оценке вклада микроциркуляторных нарушений как проявления генерализованной эндотелиальной дисфункции в развитие полинейропатии и, наоборот, влияния нейрогенных механизмов на сосудистую реактивность. Особенностью нашего исследования является изучение кожного кровотока при сочетанной патологии, так как при ХВН также поражаются сосуды микроциркуляторного русла. Анализ базального кровотока с помощью ЛДФ показал, что у больных с сочетанной патологией наблюдался более высокий показатель М – 3,7±2,2 пф. ед. (p=0,01), что свидетельствует о застое крови в артерио-венулярном звене, нарушении капиллярного кровотока и более значимой ишемии, чем у пациентов без СД2 [12]. При этом коэффициент вариации был больше в контрольной группе – 26,2% [16,3; 42,6] в сравнении с основной: Kv=18% [12,5; 31,1], (p=0,02), что указывает на компенсаторную активацию механизмов контроля перфузии и улучшение микроциркуляции в динамике у пациентов без СД [12]. При корреляционном анализе выявлена связь между показателем М и трофическими изменениями нижних конечностей, обусловленными ХВН (r=0,37; p=0,04) у пациентов с сочетанной патологией. При оценке состояния перфузии по шунтовым и нутритивным путям наблюдалось увеличение кровотока по артериовенозным шунтам в обход МЦР у пациентов с СД2 – М шунт.=2,1 [1,3; 2,7] пф.ед., по сравнению с контрольной группой – 1,4 [0,9; 2] пф.ед. (p=0,04).

Таблица 7

Корреляционные связи между RI артерий нижних конечностей и характеристиками ХВН у пациентов с СД2

Характеристики ХВН	RI ЗББА		RI ПББА		RI ТАС	
	R	P	R	P	R	P
Класс ХВН по CEAP	0,13	0,4	0,19	0,2	0,35	0,0200
Степень тяжести ХВН	0,35	0,03	0,52	0,0005	0,65	<0,0001
Отечный синдром по ВАШ	0,39	0,01	0,25	0,1	0,29	0,0600
Болевой синдром по ВАШ	-0,34	0,3	-0,25	0,1	-0,3	0,1000
Трофический синдром по ВАШ	0,41	0,009	0,51	0,0007	0,59	<0,0001
VCSS	0,46	0,003	0,57	0,0001	0,61	<0,0001
Рефлюкс по БПВ	0,37	0,03	0,43	0,01	0,52	0,0010
Степень рефлюкса по БПВ	0,5	0,005	0,61	0,0001	0,48	0,0070
Несостоятельность перфорантных вен	0,37	0,02	0,41	0,008	0,42	0,0070
Несостоятельность СФС	0,41	0,009	0,49	0,001	0,63	<0,0001

При вейвлет-анализе АЧС у больных с сочетанной патологией и несостоятельностью перфорантных вен различной локализации преобладала амплитуда колебаний дыхательного частотного диапазона 12,8 [9,6; 14,8] пф. ед., по сравнению с пациентами, у которых не выявлена несостоятельность перфорантных вен по данным УЗАС 5,6 [4,4 ;6,7] (p=0,04), что указывает на более низкое давление в МЦР и ухудшение венозного оттока у больных с сочетанной патологией [12]. Это подтверждалось положительной корреляционной связью в основной группе между HbA_{1c} и амплитудой колебаний дыхательного частотного диапазона (r=0,4; p=0,02). При проведении дыхательной пробы у пациентов с СД2 ИДП оказался значительно ниже 24,6% [12,3; 45,2], чем у пациентов без СД2 36,5 [26,9; 48,9] (p=0,01), что не исключает нарушение влияния со стороны симпатической иннервации, за счет ДПН и снижения реактивности сосудистой стенки, за счет повышения ее жесткости.

Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией имеются дополнительные специфические факторы, которые оказывают влияние на клинические проявления ХЗВ и ультразвуковые морфо-функциональные изменения венозной системы, в целом отягощающие течение ХВН (рис. 1).

Заключение

СД2 усугубляет тяжесть ХВН у больных с сочетанной патологией, что обусловлено наличием дополнительных факторов, ассоциированных с диабетом. У пациентов с СД2 преобладают отечный синдром и трофические изменения нижних конечностей. У пациентов без сопутствующего сахарного диабета ведущими клиническими синдромами являются болевой и варикозные изменения.

Декомпенсация углеводного обмена (HbA_{1c}>10%), длительность сахарного диабета более 10 лет и сопутствующая диабетическая макроангиопатия нижних конечностей у больных с сочетанной патологией ассоциированы с большей частотой несостоятельности СФС и перфорантных вен голени, выраженными трофическими изменениями и, как следствие, с более высокой степенью тяжести ХВН. Ремоделирование и ригидность артериальной сосудистой стенки по данным УАГС усугубляют как клиническую картину ХВН, так и морфо-функциональные нарушения венозной системы.

Диабетическая сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей у пациентов с СД2, возможно, является важным патогенетическим фактором, отягощающим течение ХВН. У данных пациентов по данным УАГС более часто регистрировались несостоятельность перфорантных вен и СФС, большая степень рефлюкса по большой подкожной вене, а также трофические изменения, отчасти маскирующиеся менее выраженным болевым синдромом. По данным ЭНМГ, снижение амплитуды М-ответа по n. tibialis и скорость распространения возбуждения по n. peroneus ассоциируются с трофическими нарушениями и несостоятельностью перфорантных вен голени.

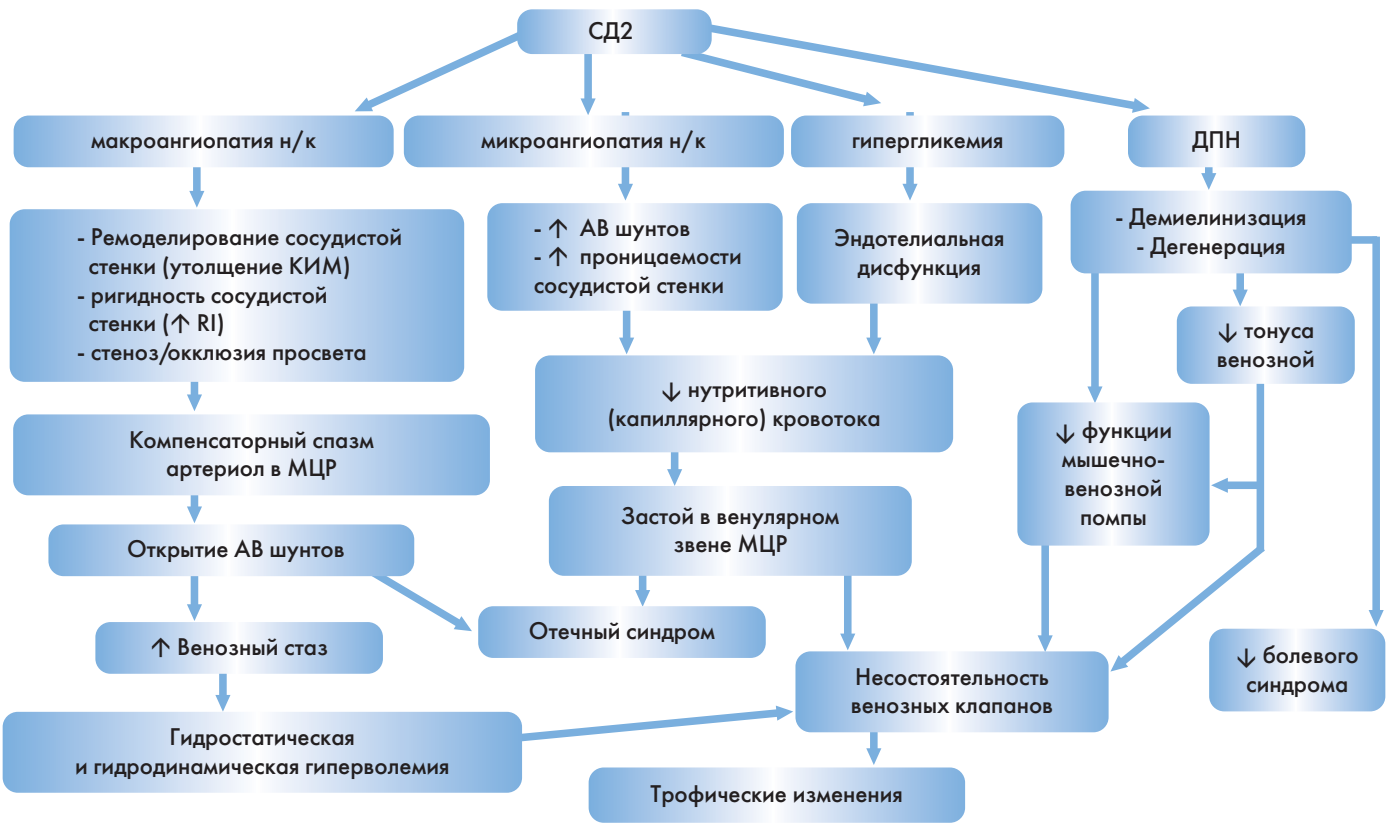

Рис. 1. Специфические факторы, усугубляющие течение ХВН у пациентов с сочетанной патологией.

Наличие диабетической микроангиопатии нижних конечностей усугубляет микроциркуляторные изменения, обусловленные ХВН, что может способствовать развитию трофических изменений и прогрессированию венозной патологии. У пациентов с сочетанной патологией нарушения в микроциркуляторном русле характеризуются повышением амплитуды колебаний дыхательного частотного диапазона, снижением нутритивного кровотока, усилением кровотока по артериовенозным шунтам, что приводит к большему венозному стазу и нарушению капиллярной перфузии, чем у пациентов без СД2.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Шлякова А.А. – сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста; Стронгин Л.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; Кудыкин М.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Корнева К.Г. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Список литературы | References

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):228-236. doi: 10.1038/nrendo.2011.183
2. Kendler M, Zajitschek J, Simon JC, Wetzig T. Diagnostic procedures for venous problems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(11):903-910; quiz 911. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07515.x
3. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: руководство для врачей. – М.: Медицина; 2001. [Savel'ev B.C., Gologorskiy V.A., Kirienko A.I., et al. *Flebologiya: rukovodstvo dlya vrachey*. – Moscow: Meditsina; 2001. (in Russ)]
4. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7610):83-83. doi: 10.1136/bmj.39216.542442.BE
5. Florea I, Stoica LE, Jolea I. Chronic venous insufficiency – Clinical-Evolutional Aspects. *CHS Journal*. 2011;37(1). Available from: http://www.chsjournal.org/archive/vol37-no1-2011/original-papers/chronic-venous-insufficiency-clinical-evolutional-aspects
6. Mani R, Yarde S, Edmonds M. Prevalence of Deep Venous Incompetence and Microvascular Abnormalities in Patients With Diabetes Mellitus. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(2):75-79. doi: 10.1177/1534734611409372
7. Agus GB, Jawien A, Carelli F. Nautilus survey on chronic venous diseases. *Panminerva Med*. 2010;52(2 Suppl 1):5-9.
8. Ferrara F, Ferrara G. Sclerotherapy in the patient with diabetes: indications and results. *Phlebolymphology*. 2012;19(4):193. Available from: http://www.phlebolymphology.org/sclerotherapy-in-the-patient-with-diabetes-indications-and-results/
9. Бредихин Р.А. *Ультразвуковое ангиосканирование в диагностике и выборе метода лечения варикозной болезни и ее рецидивов*. Дис... канд. мед. наук – Казань; 2012. [Bredikhin R.A. *Ul'trazvukovoe angioskanirovanie v diagnostike i vybore metoda lecheniya varikoznoy bolezni i ee retsidivov*. [Disertation] Kazan'; 2012. (In Russ)]
10. Сергиенко А.А., Ковалишин В.И., Гордий П.Д., и др. Ультраструктура стенки артерий при диабетической ангиопатии. // *Проблемы патологии в эксперименте и клинике*. – 1988. – Т. 10. – С. 132. [Sergienko AA, Kovalishin VI, Gordiy PD, et al. Ul'trastruktura stenki arteriy pri diabeticheskoy angiopatii. *Problemy patologii v eksperimente i klinike*. 1988;10:132. (In Russ)]
11. Арутюнян Н.М. *Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике клинически асимптомных ангиопатий при сахарном диабете второго типа* : дис.... канд. мед. Наук – Москва; 2008. [Arutyunyan NM. *Kompleksnoe ul'trazvukovoe issledovanie v diagnostike klinicheski asimptomnykh angiopatiy pri sakharnom diabete vtorogo tipa*. [Dissertation] Moscow; 2008. (In Russ)]
12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей*. – М.: ЛИБРОКОМ; 2013. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineynost': rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: LIBROKOM; 2013. (In Russ)]

Информация об авторах [Authors Info]

Шлякова Анна Андреевна, к.м.н. [**Anna A. Shlyakova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [adress: 10/1 Minin & Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950]; Elibrary SPIN: 6668-8549; ORCID: 0000-0001-8421-8688; E-mail: anna.shlyakova@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 9641-8130; ORCID: 0000-0003-2645-2729. Кудыкин Максим Николаевич, д.м.н., профессор [Maksim N. Kudykin, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 2976-8060; ORCID: 0000-0002-2272-5331. Корнева Ксения Георгиевна, к.м.н., доцент [Ksenia G. Korneva, MD, PhD, assistant professor]; eLibrary SPIN: 5945-3266; ORCID: 0000-0003-3293-4636.

Цитировать:

Шлякова А.А., Стронгин Л.Г., Кудыкин М.Н., Корнева К.Г. Сахарный диабет 2 типа и хроническая венозная недостаточность: клинико-патогенетические особенности поражения нижних конечностей при сочетанной патологии // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №3. – С. 212-220. doi: 10.14341/DM200349-12

To cite this article:

Shlyakova AA, Strongin LG, Kudykin MN, Korneva KG. Diabetes mellitus type 2 and chronic venous insufficiency: clinical and pathogenetic features of lesions of the lower extremities in patients with combined pathology. *Diabetes mellitus*. 2016;19(3):212-220. doi: 10.14341/DM200349-12