

Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 2. С. 20–24.

Оригинальные исследования

Научная статья

УДК 616.379-008.64:615.036.8

ЛАЗЕРНАЯ ДОПЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Татьяна Николаевна Кузьмина*¹✉, *Наталия Вячеславовна Рогова*²

^{1,2} Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоград, Россия

¹ ✉ tata_razdrogina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8751-2524>, Researcher ID: 826161

² corfnv1709@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5707-4858>, Researcher ID: 628235

Аннотация. В работе рассмотрены возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в контроле эффективности терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий в рамках выполненного пилотного исследования. В статье разработан и представлен диагностический алгоритм ведения пациентов с синдромом диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, фибрилляция предсердий, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран

Финансирование: работа выполнена за счет средств государственного научного гранта Волгоградской области № 8 в рамках выполнения научного проекта «Оптимизация фармакотерапии синдрома диабетической стопы»

На сегодняшний день исследования в области поиска современных методов диагностики и лечения нарушений кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) являются крайне актуальными. Известно, что в основе патогенеза этих нарушений при диабете лежит поражение сосудистой стенки и ухудшение реологических свойств крови [1], и эти процессы между собой неразрывно связаны [2–4]. Последние годы для оценки микроциркуляции активно изучается и применяется в клинической практике метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), в частности, для контроля за терапией СДС [5–7]. В стандартах диагностики и ведения пациентов с СДС указано УЗИ сосудов нижних конечностей. Однако физические

характеристики ультразвука, а также разрешающая способность ультразвукового прибора не позволяют использовать стандартную ультразвуковую методику, основанную на эффекте Доплера, для оценки микроциркуляции у пациентов с СДС. ЛДФ позволяет детально изучить микроциркуляцию, так как в основе данного метода – применение более коротковолнового зондирующего лазерного излучения. Наличие исследований, в которых установлена корреляционная зависимость между нарушениями гемореологии и гемостаза и данными микроциркуляцимии на пораженной конечности, выявленных с помощью метода ЛДФ [8], позволили нам использовать данный метод для контроля за терапией антикоагулянтами в рамках выполнения пилотного исследования.

Цель работы

Оценить возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в контроле эффективности прямых оральных антикоагулянтов.

Методика исследования

Дизайн исследования – простое открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. В исследование были включены пациенты Волгоградского областного эндокринологического центра Волгоградской областной клинической больницы № 1. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Локального Этического Комитета при ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включались пациенты с СДС и фибрилляцией предсердий (ФП) без предшествующей антикоагулянтной терапии. Пациенты были рандомизированы на две группы: в группе I (n = 24) пациентам в дополнение к комплексной терапии СДС назначен ривароксабан 20 мг 1 р./сут., в группе II (n = 22) пациентам в дополнение к комплексной терапии СДС назначен дабигатран 150 мг 2 р./сут. Внутри каждой группы пациенты были стратифицированы по степени тяжести синдрома диабетической стопы по классификации Wagner [9].

Для оценки эффективности терапии ПОАК впервые использовался метод ЛДФ на лазерном анализаторе микроциркуляции крови ЛАКК-ОП с двумя каналами регистрации (производитель ООО НПП «ЛАЗМА», Россия; регистрационное удостоверение на медицинское изделие Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2010/07442 от 22.04.2010 г.). Прибор предназначен для оценки микроциркуляции, поэтому данный прибор был нами использован для оценки микроциркуляции нижних конечностей у паци-

ентов с СДС и ФП. Исследование проводилось в утреннее время натощак при температуре в помещении 21–24 °С. Пациенты во время исследования находились в положении лежа на спине, головки оптических зондов фиксировали на подошвенную поверхность кожи больших пальцев стоп. С помощью данной методики проводили детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла, в результате которого были выявлены наиболее чувствительные показатели: ПМ – средний показатель микроциркуляции, Ас – пульсовая волна, Ад – дыхательная волна. За основу для расчета данных показателей использовалась методика А. И. Крупаткина и В. В. Сидорова [10]. В ранее проведенных нами исследованиях [11] были продемонстрированы грубые нарушения микроциркуляции у больных СДС, выявленных с помощью ЛДФ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) с использованием методов непараметрической статистики для оценки межгрупповых различий: критерий Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку. Различия между группами полученных данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Количественные данные представлены в виде медиан (Me) с интерквартильным размахом [25 %; 75 %].

Результаты исследования и их обсуждение

При ЛДФ на этапе скрининга у пациентов с СДС обеих групп были выявлены сниженные показатели величины перфузии (ПМ), а также низкие показатели пульсовой (Ас) и дыхательной волны (Ад), что свидетельствует о наличии ишемии в микроциркуляторном русле нижних конечностей.

Нужно отметить, что изменения данных показателей регистрировались у пациентов начальной стадии СДС ещё до клинических проявлений, что позволяет рассматривать этот инструментальный метод как диагностический прогностический критерий ранних стадий СДС. Данные по ривароксабану и дабигатрану представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Оценка эффективности включения в терапию ривароксабана у пациентов с СДС по данным ЛДФ

Стадии СДС	I (27,2 %)		
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф. ед.	7,91 (7,79–11,43) ³	8,4 (8,21–15,76)	9,45 (7,81–20,35) ³
Ас, пф. ед.	0,32 (0,27–0,46) ^{1,3}	0,61 (0,42–0,98) ¹	0,62 (0,4–0,99) ³
Ад, пф. ед.	0,14 (0,11–0,22)	0,15 (0,12–0,19)	0,18 (0,12–0,32)
II (27,2 %)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф. ед.	13,13 (9,1–21,83)	12,35 (11,0–18,0)	12,61 (11,23–19,77)
Ас, пф. ед.	0,44 (0,42–0,63) ³	0,9 (0,64–1,34)	1,33 (0,61–1,52) ³
Ад, пф. ед.	0,18 (0,16–0,22) ¹	0,21 (0,18–0,24) ¹	0,2 (0,18–0,28)
III (45,6 %)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф. ед.	4,63 (4,06–9,88) ³	8,64 (7,63–9,06) ²	12,15 (6,08–19,38) ^{2,3}
Ас, пф. ед.	0,29 (0,15–0,45) ^{1,3}	0,7 (0,34–1,23) ¹	0,94 (0,44–1,2) ³
Ад, пф. ед.	0,15 (0,1–0,32) ³	0,21 (0,13–0,25) ²	0,39 (0,25–0,55) ^{2,3}

¹ Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 4 недели.

² Статистическая значимость $p < 0,05$ через 4 недели и через 12 недель.

³ Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 12 недель.

Таблица 2

Оценка эффективности включения в терапию дабигатрана у пациентов с СДС по данным ЛДФ

Стадии СДС	I (33,3 %)		
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф. ед.	6,34 (3,37–9,2) ^{1,3}	7,78 (4,45–11,0) ^{1,2}	9,16 (6,61–11,15) ^{2,3}
Ас, пф. ед.	0,51 (0,43–0,55) ^{1,3}	0,67 (0,58–0,68) ¹	0,67 (0,64–0,98) ³
Ад, пф. ед.	0,21 (0,13–0,27) ^{1,3}	0,27 (0,19–0,34) ¹	0,36 (0,22–0,44) ³
II (25 %)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф. ед.	8,64 (7,64–14,82) ¹	10,83 (8,11–15,13) ¹	10,5 (10,02–11,6)
Ас, пф. ед.	0,41 (0,36–0,46) ¹	0,63 (0,45–0,81) ¹	0,68 (0,41–1,12)
Ад, пф. ед.	0,17 (0,14–0,2) ³	0,18 (0,15–0,19)	0,19 (0,17–0,26) ³
III (41,7 %)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф. ед.	4,68 (4,06–7,45) ^{1,3}	11,05 (7,64–12,77) ¹	10,6 (9,38–10,82) ³
Ас, пф. ед.	0,36 (0,16–0,39) ^{1,3}	0,64 (0,56–0,87) ¹	0,61 (0,26–0,99) ³
Ад, пф. ед.	0,16 (0,11–0,27) ³	0,14 (0,13–0,31) ²	0,33 (0,14–0,8) ^{2,3}

¹ Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 4 недели.

² Статистическая значимость $p < 0,05$ через 4 недели и через 12 недель.

³ Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 12 недель.

Динамику кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей сопоставляли с эпителизацией язвы (проводилась комплексная оценка язвы с помощью системы MEASURE [12]).

При анализе показателей микроциркуляции у пациентов с СДС получили прирост по всем показателям в обеих группах. Стоит отметить, что в группе I наиболее выраженный прирост при всех степенях получили по пульсовой

волне – при I степени СДС – 93,7 % прироста, при II – 202,3 %, при III – 224,3 %. В то время как в группе II при I степени СДС отмечался наибольший прирост дыхательной волны – 71,4 %, при II – пульсовой волны – 65,8 %, при III – показателя микроциркуляции – 126,5 %.

При сравнении клинической эффективности ПОАК у пациентов с разными степенями СДС получили следующие результаты. При I степени

СДС оба антикоагулянта показали сопоставимую эффективность (к 12-й неделе заживление язв в 100 % случаев).

При II степени СДС ривароксабан был более эффективен, чем дабигатран (100 % заживления против 66,6 % через 12 недель) ($p < 0,05$).

При III степени СДС не было отмечено полного заживления ни на одном антикоагулянте, однако было достигнуто значимое уменьшение общей площади и глубины язвы: в группе I среди пациентов с III степенью СДС через 12 недель удалось достичь заживления язвы до I степени в 40 % случаев, в группе II – в 30 % случаев.

У пациентов на ранних стадиях формирования СДС (I степень) происходит активация эндотелиальных клеток на сосудистой стенке, что приводит к их адгезии с лейкоцитами, это сопровождается значительным увеличением синтеза эндотелиальными клетками фактора, активирующего тромбоциты. Активация эндотелиальных клеток происходит под действием различных медиаторов: тромбин, пептидолейкотриены, гистамин, брадикинин. Прямое ингибирование тромбина (дабигатран) и прямое ингибирование Ха фактора свертывания, который катализирует «тромбиновый взрыв» (ривароксабан), тормозит активацию тромбоцитов, следовательно, улучшает кровоток в микрососудах, о чем свидетельствует одинаковая эффективность обоих антикоагулянтов при I степени СДС. С увеличением степени тяжести СДС происходят изменения не только в сосудистой стенке, но и со стороны реологических свойств крови. Данные нарушения связаны, прежде всего, со снижением активности специфического белка системы свертывания крови – антитромбина III, действие ко-

торого связано с преимущественным ингибированием активированного фактора X и тромбина. Активация фактора X с образованием фактора Ха приводит к резкому скачку в уровне тромбина с формированием микротромбов и активации тромбоцитов. Ривароксабан как высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха останавливает «тромбиновый взрыв». Этим можно объяснить преимущество в эффективности ривароксабана перед дабигатраном при более тяжелых степенях СДС (II и III степень).

С другой стороны, мы определили, что в группе I при всех степенях наиболее чувствительным показателем оказалась пульсовая волна (Ac), что не наблюдалось в группе II. Данный параметр является наиболее ценным в диагностике ишемии, увеличение амплитуды этого параметра при повышении перфузии означает увеличение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови. Большой прирост пульсовой волны на фоне терапии ривароксабаном объясняет его большую эффективность в заживлении язв перед дабигатраном.

Заключение

Полученные результаты исследования, представленные в данной работе, а также опубликованные ранее [13] позволили выработать персонализированный подход к ведению пациентов с СД 2 с различными стадиями СДС с включением в терапию ПОАК: ривароксабана и дабигатрана.

Практикующим врачам мы рекомендуем использовать следующий алгоритм: при I степени СДС может быть выбран ривароксабан или дабигатран, при II степени – ривароксабан, при III степени – преимущественно ривароксабан.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. *Le Diviath C., Vimeux M., Khodabandehlou T.* Blood rheology in patients with diabetes mellitus // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2004. Vol. 30. P. 297.
2. *GrigoLeit, Lehrach H. G. F., MuLLer R.* Diabetic angiopathy and blood viscosity // Acta Diabet. Lat. 1973. Vol. 10. P. 1311–1324.
3. *HiLz, M. J., Martho L. H., Neundorfer B.* Diabetic somatic polyneuropathy. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic concepts // Fortschr. Neurol. Psychiatr. 2000. Vol. 68, no. 6. P. 278–288.
4. *Cho, Y. I., Mooney M. P., Cho D. J.* Hemorheological disorders in diabetes mellitus // J. Diabetes Sci. Technol. 2006. Vol. 2, no. 6. P. 24–28.

5. *Бархатова, Н. А.* Динамика перфузии тканей после непрямой реваскуляризации конечности и ангитропной терапии при синдроме диабетической стопы // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 1, № 3(18). С. 15–18.
6. *Кудрицкий, С. Ю.* Влияние криоплазмафереза на микроциркуляцию у больных с синдромом диабетической стопы // Краткие сообщения. 2010. № 3. С. 84–86.
7. *Степанова, А. П.* Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. № 18(4). С. 19–28.
8. *Левин, Г. Я.* Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. Т. 10, № 3(39). С. 44–48.
9. *Wagner, F. W.* A classification and treatment program for diabetic, neuropatic and dysvascular foot problems // In The American Academy of Ortopaedic Surgeons instructional course lectures. St. Louis. Mosby Year Book. 1979. P. 143–165.
10. *Крупаткин, А. И., Сидоров В. В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М., 2005. 57 с.
11. *Кузьмина Т. Н., Рогова Н. В., Хохлова И. В., Вачугова А. А.* Особенности микроциркуляции в нижних конечностях на фоне синдрома диабетической стопы // Трудный Пациент. 2020. № 3(18). С. 38–40. doi:10.24411/2074-1995-2020-10018.
12. MEASUR assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment / D. H. Keast, K. Bowering, A.W. Evans [et al.] // Wound Rep Reg. 2004. No. 12. P. 1–17.
13. *Петров В. И., Рогова Н. В., Кузьмина Т. Н., Лишута А. С.* Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. № 17(4). С. 552–556. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-16.

Информация об авторах

Кузьмина Т. Н. – ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Рогова Н. В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.02.2022; одобрена после рецензирования 09.03.2022;

принята к публикации 12.05.2022