

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Т.А. Зеленина,¹ В.В. Салухов,¹ С.Г. Железняк,¹ Е.А. Волкова,² А.Б. Земляной³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

²ФГБОУ «Северо-западный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова»

E-mail: vlasaluk@yandex.ru. Контактный телефон: 8-921-658-72-56

Резюме. Актуальность и цель работы: Сахарный диабет является одной из самых распространенных эндокринных патологий, а осложнений диабета становятся причиной ранней инвалидизации и смертности пациентов. Мы оценили возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для ранней диагностики кардиальной автономной нейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа в сравнении со стандартными исследованиями (кардиоваскулярными тестами).

Материалы и методы: Обследовано 52 больных СД 2 типа и сенсомоторной нейропатией. Микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук оценивался в покое, а также в ходе функциональных проб: холодовой и окклюзионной (манжеточной).

Основные результаты и их обсуждение: Холодовая проба оказалась высокоинформативной для диагностики автономной нейропатии (чувствительность 100%, специфичность 77,4%). Предложен алгоритм обследования больных СД 2 типа для ранней диагностики стадий автономной нейропатии.

Выводы: Метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволил достоверно разделить стадии диабетической автономной нейропатии. Необходимо продолжить исследование для определения возможностей метода в других группах пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, автономная кардиальная нейропатия, высокочастотная ультразвуковая доплерография.

NEW OPPORTUNITIES FOR EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY

T.A. Zelenina,¹ V.V. Salukhov,¹ S.G. Zheleznyak,¹ E.A. Volkova,² A.B. Zemlyanoy³

¹*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

²*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia*

³*N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Saint Petersburg, Russia*

Summary. Purpose. Diabetic autonomic neuropathy is the reason for early morbidity and mortality on diabetic patients. We estimated the potential of High-frequency Ultrasonic Dopplerography for early diagnosis of cardiac autonomic neuropathy.

Design/methodology/approach. 52 diabetic patients with sensorimotor neuropathy were examined. Cardiac autonomic neuropathy was detected using several cardiovascular autonomic reflex tests as a gold standard of diagnosis. Microvascular blood flow of finger skin was valuated at rest as well as in functional tests: with cold impact and occlusion (cuff).

Findings. The cold test had great relevance for diagnosis of autonomic neuropathy (sensitivity 100%, specificity 77.4%). The functional tests performing by High-frequency Ultrasonic Dopplerography were offered for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy.

Originality/value. High-frequency Ultrasonic Dopplerography allowed to separate of cardiac autonomic neuropathy stages. This study is necessary to continue for revealing of all method possibilities.

Keywords: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, High-Frequency Ultrasonic Dopplerography.

Введение. Сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных эндокринных патологий, а осложнений СД становятся причиной ранней инвалидизации и смертности пациентов [1, 2, 3, 4]. Поражение нервной системы встречается у 40-60% больных уже на момент постановки диагноза СД [3, 4, 5, 6]. Такое тяжелое осложнение, как кардиальная автономная нейропатия (КАН), длительное время протекает скрыто, ее клинические симптомы неспецифичны, а такие проявления, как безболевой инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, зачастую фатальны. [3, 7, 8, 9]. Диагностические критерии КАН все еще остаются предметом обсуждений, а выделение стадий КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние проявления заболевания обратимы, а больные с поздними/тяжелыми формами требуют динамического наблюдения и лечения. Согласно рекомендациям международной группы по полинейропатии (Торонто, 2010) “золотым” стандартом диагностики являются кардиоваскулярные тесты Ewing DJ и Clarke BF [5, 6, 9, 10, 11]. Однако выполнение этих тестов затратно по времени и требует специального оборудования и обученного персонала. Продолжается поиск новых методов диагностики для

скрининга больных и выявления заболевания на ранних стадиях [12, 13]. Оценка микроциркуляторного кровотока методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе “Минимакс-Допплер-К” (ООО СП “Минимакс”, Россия, Санкт-Петербург) является перспективным, широко используемым методом исследования и позволяет определять микроциркуляторный кровоток в как покое, так и проводить функциональные пробы [14, 15, 16, 17].

Целью нашего исследования стало оценить возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для ранней диагностики кардиальной автономной нейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа в сравнении со стандартными исследованиями (кардиоваскулярными тестами).

Материалы и методы

2.1. Исследуемая популяция. Нами было выполнено проспективное пилотное исследование, в которое было включено 52 больных СД 2 типа (38 мужчин и 14 женщин) на базе консультативно-диагностической поликлиники Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и кафедры эндокринологии Северо-Западного Государственного Медицинского университета им. И. И. Мечникова.

Все больные страдали дистальной диабетической сенсомоторной нейропатией, диагностированной на основании жалоб пациентов, анамнеза и данных клиническо-неврологического осмотра с применением шкалы Нейропатического Дисфункционального Счета (НДС). У 26 больных в анамнезе был синдром диабетической стопы, на момент исследования язвы стоп отсутствовали. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Из исследования исключены больные с плохо контролируемым СД ($HbA_{1c} \geq 10\%$), острыми осложнениями СД (кетоз, кетоацидоз, гипер-гипогликемическая кома, лактоацидоз), хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Пациенты могли принимать обычную для них медикаментозную терапию, если она была постоянной на протяжении не менее 8 недель до начала исследования. За сутки до всех проводимых инструментальных манипуляций из рациона больных исключались алкоголь, кофеин и употребление сигарет. Исследование одобрено этическим комитетом Северо-Западного Государственного Медицинского университета им. И. И. Мечникова (Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41), протокол № 6 от 03. 04. 2013 г. Все больные и добровольцы группы контроля подписали информированное согласие на участие в исследовании.

2.2 Оценка автономной кардиальной иннервации. Для оценки автономной кардиальной иннервации применялись кардиоваскулярные автономные тесты как золотой стандарт диагностики, проводимые по ранее описанной методике [18]. Выполнены 5 стандартных

кардиоваскулярных тестов. Для оценки парасимпатической иннервации определяли динамику частоты сердечных сокращений во время теста Вальсальвы и теста 30/15, симпатическую иннервацию оценивали во время проб с динамометром, пассивным ортостазом, а также холодовой вазоконстрикции методом фотоплетизмографии. Кроме того, определяли спонтанный артериальный барорефлекс с помощью временного и спектрального анализа. Оценку тестов проводили с помощью монитора артериального давления Finometer-Pro (FMS, Holland) и постоянной записи ЭКГ. Согласно Рекомендациям международной экспертной группы по диабетической нейропатии (2010, Торонто) [5], в случае наличия у пациента одного патологического кардиоваскулярного теста, мы диагностировали возможную/раннюю стадию КАН. Такие больные были включены в группу КАН 1. Наличие двух и более патологически измененных кардиоваскулярных тестов расценивалось как подтвержденная стадия КАН, а клинические и/или гемодинамические признаки ортостатической гипотензии свидетельствовали о тяжелой КАН. Больные с подтвержденной и тяжелой стадией КАН составили группу КАН 2.

2.3 Исследование микроциркуляторного кровотока. Микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук оценивался методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе “Минимакс-Допплер-К” (ООО СП “Минимакс”, Россия, Санкт-Петербург) [15, 16, 17]. Метод основан на применении высокочастотных ультразвуковых колебаний для регистрации линейных и объемных скоростей кровотока в сосудах диаметром 0,3- 2 мм. Кровоток определялся в покое и во время функциональных проб: холодовой и окклюзионной (манжеточной).

2.3.1. Холодовая проба. Во время пробы кисть погружали на одну минуту в холодную воду с температурой 2-4°C (плавающий лед) и регистрировали кровоток в контралатеральной конечности. В норме кровоток во время охлаждения снижался на 30-50%, а после отмены холода возрастал на 20-30% выше исходного [11, 14]. Проба позволяет оценить состояние периферической симпатической адренергической иннервации сосудов кожи конечностей [19, 20]. Холодовая проба считалась отрицательной (сохраненная вазоконстрикция) во всех случаях адекватного снижения кровотока на холодовой стимул и/или адекватного прироста после отмены холода. В остальных случаях проба расценивалась как положительная (нарушение сосудистой иннервации).

2.3.2. Манжеточная (окклюзионная) проба. Во время пробы на плечо накладывалась манжета манометра, в которую нагнеталось давление на 20 – 30 мм. рт. ст. выше систолического давления пациента. Компрессия проводилась в течение 3 минут, затем быстрая декомпрессия плечевой артерии. В норме после кратковременной окклюзии регистрировалось ускорение кровотока сосудистого русла кистей рук в 1,5-3 раза

относительно исходного значения [11,12, 13]. Манжеточная проба позволяет оценить не только функцию эндотелия, но и микроциркуляторную реактивность в целом, поскольку в постокклюзионном ответе микроциркуляторного кровотока оксид азота вовлечен только частично, наряду с аксональным рефлексом, кальций активированными калиевыми каналами и другими медиаторами [16, 17, 20].

В случаях прироста кровотока на первой либо второй минуте после кратковременной окклюзии проба расценивалась как отрицательная (адекватный прирос кровотока). Если же прирост кровотока отсутствовал или был недостаточным, проба расценивалась как положительная (патологически измененная реакция кровотока).

2.4. Статистический анализ. Все данные представлены как средняя $\pm$ стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался χ^2 . Для сравнения количественных переменных применялись непараметрические методы (тест Манна-Уитни). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Использовался пакет программ STATISTICA v.10.

Были определены чувствительность, специфичность, позитивная и негативная прогностическая ценность каждой из микроциркуляторных функциональных проб для прогноза стадий КАН в сравнении со стандартными кардиоваскулярными тестами. Чувствительность определяли как частоту истинно-положительных результатов, а специфичность как частоту истинно-негативных. Положительную прогностическую ценность получали путем деления количества истинно-положительных результатов на число всех положительных случаев, а негативную прогностическую ценность путем деления числа истинно-негативных результатов на общее число негативных случаев.

Результаты исследования

3.1. Клиническая характеристика исследуемой популяции. Возраст больных был $66,2 \pm 7,63$, длительность СД 2 типа $9,8 \pm 6,97$ лет. При расспросе жалобы на чувство сердцебиения в покое, потемнение в глазах, головокружение при смене положения тела, указывающие на наличие КАН, выявлены только у 10 больных (19,2 %; 10/52). Однако КАН диагностирована у всех пациентов: ранняя стадия (группа КАН 1) у 31 пациента (59,6%; 31/52), подтвержденная у 9 и тяжелая у 12 человек (группа КАН 2) (40,4%; 21/52). Исходные характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики больных сахарным диабетом 2 типа.

Параметры	Больные СД 2 типа		p - значение	Контрольная группа (n=10)
	КАН 1 (n=31)	КАН 2 (n=21)		
Возраст, годы	70,0±9,79	65,7±7,04	0,26	55,8±7,89
Пол (м/ж)	22/9	16/5	0,94	5/5
Длительность СД 2 типа, годы	9,9±7,33	9,2±5,44	0,87	-
Диабетическая ретинопатия, %	13 (42%)	10 (48%)	0,68	-
Диабетическая нефропатия, %	11 (36%)	8 (38%)	0,85	-
Длительность сенсомоторной нейропатии, года	2,4±2,08	2,0±1,98	0,76	-
Выраженность сенсомоторной нейропатии (НДС), баллы	8,4±2,89	11,2±3,24	0,06	-
Синдром диабетической стопы в анамнезе, %	10 (32,3%)	16 (76,2%)	0,01	-
Ишемическая болезнь сердца, %	20 (64,5%)	20 (95%)	0,01	-
Артериальная гипертензия, %	28 (90%)*	21 (100%)*	0,14	3 (30%)
ИМТ, кг/м ²	31,4±5,65	31,3±5,70	0,95	28,4±2,45
HbA1c%	7,0±1,23*	7,2±0,95*	0,27	5,8±1,69
общХс, ммоль/л	4,3±1,19	4,2±1,06	0,77	5,0±1,21
Хс-ЛПНП, ммоль/л	1,9±0,76	2,5±1,02	0,16	2,9±1,06
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,18	1,1±0,40	0,60	1,0±0,50
ТГ, ммоль/л	1,4±0,71	1,5±1,01	0,88	1,9±1,45
Кардиоваскулярные тесты				
Индекс Вальсальвы, ус.ед.	1,5±0,47	1,2±0,19*	0,03	1,48±0,16
Динамометрическая проба, мм. рт.ст.	18,3±3,59	9,4±6,68*	0,02	18,5±6,56
Холодовая вазоконстрикция, %	31,2±9,73*	17,3±10,63*	0,04	39,6±12,01
Проба с пассивным ортостазом, мм. рт.ст.	6,3±6,06	20,7±13,47*	0,00002	5,9±8,02
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм.	4,5±1,97*	3,6±2,03*	0,35	12,4±2,03

* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

КАН - кардиальная автономная нейропатия, СД -сахарный диабет, НДС -шкала Нейропатического Дисфункционального Счета, ИМТ -индекс массы тела, HbA1c-гликированный гемоглобин, общХс -общий холестерин, Хс- ЛПНП -холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс-ЛПВП -холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ -триглицериды.

Как видно из таблицы 1, больные обеих групп не отличались между собой возрастом, длительностью СД и диабетической сенсомоторной полинейропатии, частотой встречаемости других микрососудистых осложнений СД, а также индексом массы тела и показателями углеводного и липидного обменов. Однако в группе КАН 2 тяжесть сенсомоторной полинейропатии была достоверно выше по шкале НДС, а макрососудистые осложнения СД: ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия,- встречались достоверно чаще.

3.2 Состояние микроциркуляторного кровотока. Исходные параметры микроциркуляторного кровотока были снижены у всех больных СД по сравнению с контролем по данным высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Параметры

кровотока больных группы КАН 2 были также достоверно ниже, чем у больных группы КАН 1 (таблица 2).

Таблица 2. Исходные параметры микроциркуляторного кровотока кожи у больных сахарным диабетом 2 типа.

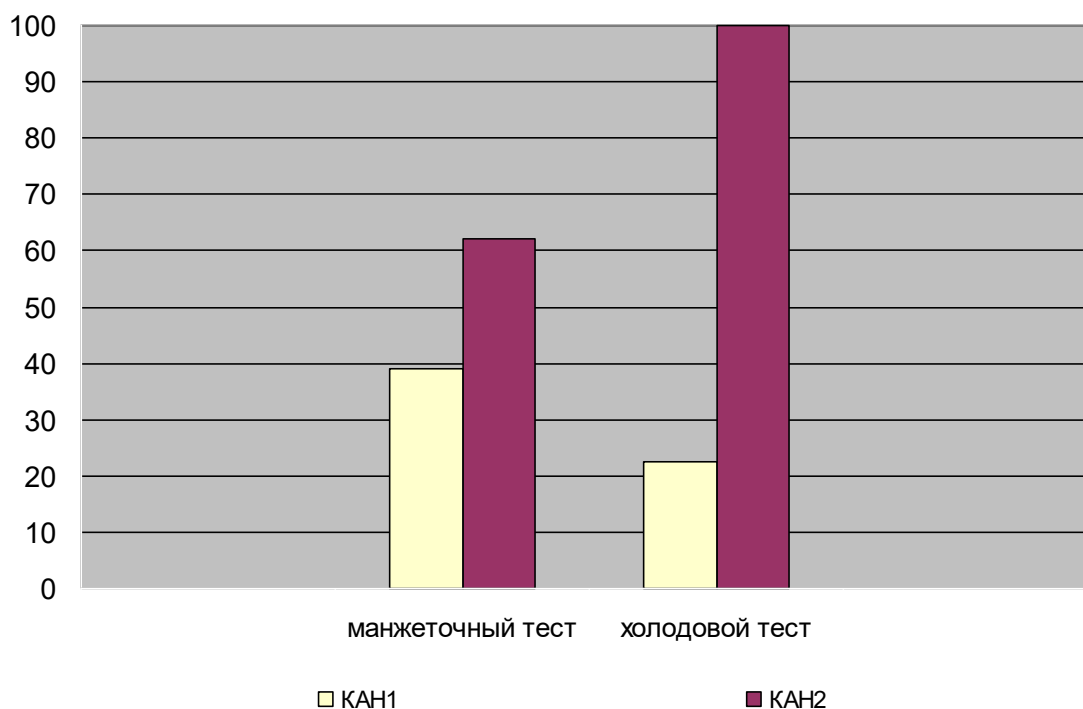
* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Параметры	Больные СД 2 типа (n=52)		р-значение	Контроль (n=10)
	КАН 1 (n=31)	КАН 2 (n=21)		
Vas (см/сек)	6,2±4,24*	3,8±3,66*	0,003	7,9±0,64
Vad (см/сек)	2,8±2,64*	1,8±2,28*	0,018	4,2±0,50
Vam (см/сек)	3,9±3,10*	2,5±2,71*	0,005	6,7±0,51

Vam – усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока, Vas – усредненная взвешенная систолическая скорость кровотока, Vad – усредненная взвешенная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс.

3.3 *Результаты окклюзионной (манжеточной) пробы.* Положительный результат пробы (патологически измененная реакция кровотока) отмечен у 12 больных в группе КАН 1 (38,7%; 12/31) и больше, чем у половины пациентов (62%; 13/21) в группе КАН 2. Соответственно отрицательная проба (адекватный прирост кровотока после кратковременной окклюзии) зарегистрирована у 61,3% больных в первой и у 38% пациентов во второй группе (график). В контрольной группе во всех случаях наблюдался адекватный прирост кровотока на пробу (негативный результат). Окклюзионная (манжеточная) проба оказалась высоко информативна для прогноза результатов динамометрического теста (чувствительность маркера - 40%, специфичность - 75%, положительная прогностическая ценность - 33%, отрицательная прогностическая ценность -80%).

График. Процент больных с положительными результатами окклюзионной и холодовой проб среди пациентов с кардиальной автономной нейропатией.



КАН- кардиальная автономная нейропатия.

Более того, специфичность теста для прогноза подтвержденной/тяжелой КАН оказалась 61,3%, чувствительность 62%, положительная и отрицательная прогностическая ценность 52% и 70,4% соответственно (таблица 3).

3.4 Результаты холодовой пробы. Положительный результат холодовой пробы (патологическая реактивность) наблюдался в 22,6% случаев (7/31) в группе КАН 1 и у всех больных (100%) группы КАН 2. Соответственно отрицательный результат (адекватное снижение кровотока на холодовой раздражитель и/или адекватный прирост кровотока после его отмены) зарегистрирован у 77,4% (24/31) больных группы КАН 1 и не у одного из группы КАН 2 (график). В контрольной группе наблюдалось адекватное снижение кровотока на холод.

Холодовой тест оказался высоко информативен для прогноза результатов оценки холодовой вазоконстрикции методом фотоплятизмографии (чувствительность маркера 93%, специфичность 80%, положительная прогностическая ценность 93%, отрицательная прогностическая ценность 80%). Холодовой тест также оказался высоко информативен для прогноза подтвержденной/тяжелой формы КАН и нарушения толерантности к ортостазу (чувствительность маркера 100%, специфичность 77,4%, положительная прогностическая ценность 75%, отрицательная прогностическая ценность 100%) (таблица 3).

Таблица 3. Диагностическая ценность функциональных проб для прогноза тяжелой кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Функциональная проба	Чувствительность, %	Специфичность, %	+ПЦ, %	-ПЦ, %
Холодовая проба	100	77,4	75	100
Окклюзионная (манжеточная) проба	62	61,3	52	70,4

+ПЦ, положительная прогностическая ценность; -ПЦ, отрицательная прогностическая ценность.

Высокая чувствительность позволяет с уверенностью исключить у больных тяжелую КАН при наличии отрицательных результатов холодной пробы. А положительный тест с относительно высокой вероятностью свидетельствует в пользу подтвержденной/выраженной КАН.

Таким образом, именно холодная проба показала высокую чувствительность и специфичность для прогноза стадий КАН у больных СД 2 типа и позволила выделить пациентов с тяжелыми формами.

Обсуждение результатов и выводы. Кардиоваскулярная автономная нейропатия - распространенное микрососудистое осложнение СД, - встречается, по данным разных авторов, среди 20-50% больных, что зависит от методов диагностики [4, 6, 9, 10]. В клинической практике предложено выделять группы больных высокого риска, среди которых и все пациенты с другими микрососудистыми осложнениями СД, в частности с сенсомоторной нейропатией [4, 5, 6, 10]. В наше исследование были включены именно больные с СД 2 типа и сенсомоторной нейропатией, и у всех была выявлена КАН. Хотя клинические проявления встречались менее, чем у 20% больных, доля подтвержденной/тяжелой КАН была достаточно высока (40,4%) и встречалась, в основном, у больных с синдромом диабетической стопы в анамнезе (76,4%). Это еще раз подтверждает тот факт, что КАН в большинстве случаев протекает без клинических симптомов, особенно ее ранние стадии [4, 5, 6, 10].

Выделение стадий КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние изменения обратимы и поддаются терапевтическому лечению, тогда как пациенты с подтвержденной/тяжелой нейропатией подвержены высокому риску осложнений и требуют тщательного медицинского наблюдения [5, 8]. Существуют клинические факторы риска КАН [4, 6]. Прежде всего, это наличие сенсомоторной нейропатии и других микрососудистых и макрососудистых осложнений СД. Действительно, в наше исследование вошли только больные с сенсомоторной нейропатией и у всех диагностирована КАН той или иной стадии. Имея у всех больных КАН, мы попытались выделить клинические предикторы ее выраженных/тяжелых стадий. Однако группы больных с ранней и подтвержденной/тяжелой КАН не отличались ни возрастом, ни длительностью СД и полинейропатии, ни показателями компенсации СД. Следовательно, эти параметры не могут служить прогностическими факторами тяжелой формы заболевания. Вместе с тем больные с

подтвержденной/тяжелой КАН чаще страдали выраженной сенсомоторной полинейропатией, а также имели макрососудистые осложнения СД, такие как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. У большинства больных (76,4%; 16/21) в анамнезе был синдром диабетической стопы. Именно у больных с тяжелой сенсомоторной полинейропатией и синдромом диабетической стопы, а также с макрососудистыми осложнениями СД следует ожидать тяжелую КАН. Однако эти параметры являются косвенными и их недостаточно для диагностики КАН.

В нашем исследовании мы использовали метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии как возможную альтернативу кардиоваскулярных тестов, затратных по времени и требующих специального оборудования и обученного медицинского персонала.

С появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков с частотой 20-25 кГц стало возможно оценивать состояние микроциркуляторного сосудистого русла поверхностных структур, включающего как капилляры, так и артериолы и вены [19, 20, 24]. Метод широко вошел в клиническую практику для визуализации как кровотока кожных покровов и слизистых, так и глубоко расположенных органов и структур во время инвазивных процедур и оперативных вмешательств [14, 15, 16, 17, 21, 25]. С помощью этого метода удастся, прежде всего, визуализировать микроциркуляторный кровоток, оценить его скоростные и объемные характеристики. Приборы для проведения этого исследования имеются во многих кабинетах функциональной диагностики города, что дает возможность широко применять метод в рутинной клинической практике.

У всех больных, включенных в наше исследование, исходный микроциркуляторный кровоток был снижен по сравнению с контрольной группой, однако в группе подтвержденной/тяжелой КАН эти изменения были достоверно более выражены. Все больные страдали сенсомоторной нейропатией и у всех мы заведомо предполагали наличие КАН, что в дальнейшем было подтверждено результатами кардиоваскулярных тестов. Таким образом, метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии применялся нами не для диагностики КАН, а для определения ее стадии. Мы выбрали две функциональные пробы - холодовую и манжеточную (окклюзионную), поскольку они не требуют дополнительного инвазивного медикаментозного вмешательства и просты в исполнении [19, 20].

Окклюзионная (манжеточная) проба в целом отражает сосудистую реактивность, как функцию эндотелия, так и состояние сосудистой стенки в целом [20, 23, 24]. В нашем исследовании проба показала относительно невысокую прогностическую ценность для выделения стадий КАН (чувствительность 62%, специфичность 61,3%), поскольку, вероятно, ее результат зависит от множества факторов.

Холодовая проба, проводимая на уровне кистей рук, позволила судить о симпатической иннервации, поскольку парасимпатическая иннервация микроциркуляторного сосудистого русла дистальных отделов конечностей отсутствует: и вазоконстрикторные, и вазодилаторные сосудистые реакции осуществляются симпатическими адренергическими эфферентами [19]. Холодовая проба показала высокую прогностическую ценность для диагностики тяжелых стадий КАН и, благодаря высокой чувствительности (100%), позволила исключить пациентов с ранней формой этого заболевания. Вероятно, в случаях тяжелой КАН всегда имеется поражение периферической сосудистой иннервации и без этого поражения тяжелых форм КАН не бывает. Вместе с тем, наряду с высокой чувствительностью, проба показала относительно высокую специфичность (77,4%). Потому положительный результат пробы позволяет с высокой вероятностью предполагать у больного выраженную стадию КАН. Именно холоддовая проба показала высокие диагностические возможности для прогноза стадий КАН у больных с СД 2 типа и дистальной сенсомоторной нейропатией.

Однако наше исследование имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, это небольшое число наблюдений (всего в исследование было включено 52 больных). Во-вторых, в исследование вошли только пациенты с сенсомоторной полинейропатией у которых заведомо предполагалось наличие КАН. Мы предложили проводить холоддовую пробу для разделения стадий КАН, что не достаточно для ее ранней диагностики среди всех пациентов с СД, в том числе без других микро и макрососудистых осложнений. Для устранения этих ограничений следует продолжить исследование и расширить число наблюдений, что увеличит его достоверность. Также необходимо провести обследование среди других групп больных (СД 2 типа без осложнений, метаболический синдром) и определить диагностическую ценность метода для выявления ранних стадий КАН.

Список литературы

1. Дедов И. И., Омеляновский В. В., Шестакова М. В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. - 2016. - Т. 19. - № 1. - С. 30-43.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. - 2016. - Т. 19. - № 2. - С.104-112.
3. Котов С. В., Калинина А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. - М.: Медицина, 2000.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615-1625
5. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P et al. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010; 33: 2285–2293
6. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 639–653

7. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19: 900–909
8. Wheeler S, Ahroni J, Boyko E. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 131–138
9. Low P, Benrud-Larson L, Sletten D et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2942–2947
10. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916–918
11. Lin K, Wei L, Huang Zh 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; 96: e8296
12. He T, Wang Ch, Zuo A et al. Electrochemical skin conductance may be used to screen for diabetic cardiac autonomic neuropathy in a Chinese population with diabetes. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8289740
13. Casellini C, Parson H, Richardson M et. al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 948–953
14. 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 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2018. - Т. 17. - № 3. - С.120 - 128.
15. 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. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; [http://doi.org/ 10.3233/CH-16204](http://doi.org/10.3233/CH-16204) IOS Press
16. Zelenina T, Zemlyanoy A, Vorokhobina N. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by high-frequency ultrasonic dopplerography. *NEURODIAB* <http://neurodiab2017.com/> Book of program and abstracts:110
17. Lee C, Kim E, Kim D. Detection of atrial fibrillation during pulpal blood flow assessment using Doppler ultrasound: a case report. *Dentomaxillofac Radiol* 2018; 47: 20170354
18. Mamontov O, Babayan L, Amelin A et al. Autonomus control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2016; 17:52
19. Круглаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). - М.: Научный мир. - 2003.
20. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. - Издательство СПбГМУ. - 2003.
21. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 373–384
22. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods. *Microcirculation* 2011; 19: 47–64
23. De Boer M, Meijer R, Wijnstok NJ et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation* 2011; 19: 5–18
24. Никитин Ю. М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – Иваново: Изд-во МИК, 2004.
25. Kang B, Park J, Kim J et al. High-frequency dual mode pulsed wave Doppler imaging for monitoring the functional regeneration of adult zebrafish hearts. *J R Soc Interface* 2015; 12: 103