

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 617.586:616.462-002.4-089

АВЕЗОВ ДИЛМУРОД БАХОДУРОВИЧ

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

5А 510102 - Эндокринология

Диссертация написана для получения
академической степени магистра

Научный руководитель:

Зав. отд. РСНПМЦЭ им.акад.

Я.Х. Туракулова МЗ РУз, д.м.н. Камалов Т.Т.

Научный консультант:

доцент кафедры д.м.н. Урманова Ю.М.

Ташкент - 2019

АННОТАЦИЯ

ВОЗ признал сахарный диабет (СД) эпидемией неинфекционного генеза, которая развивается и в слаборазвитых, и в высокоразвитых странах [1, 2, 3].

Одним из осложнений СД, является синдром диабетической стопы (СДС) — патологическое состояние стоп у пациентов сахарным диабетом, возникающее на фоне поражения периферических нервов и сосудов [6, 7, 8, 9].

В развитии СДС большое внимание уделяется ангиопатии, одной из причин которой является нарушение проходимости сосудов различного диаметра и ухудшение реологических свойств крови. в конечном итоге значительно страдает периферическое кровообращение и микроциркуляция [10, 11, 12, 13].

Выбор метода лечения и решение вопроса хирургической тактики у пациентов с СДС во многом зависят от наличия информации о состоянии тканевого кровотока [14, 15, 16, 17].

Масштаб клинической проблемы таков, что выполняется 29% всех ампутаций ниже колена. У пациентов, страдающих диабетом, эта цифра возрастает до 45% всех ампутаций с включением дистальных ампутаций. Для решения этой проблемы конкретные инициативы, связанные с профилактикой, должны сочетаться с рациональным лечением установленных осложнений со стороны стоп. Такая стратегия будет зависеть от правильного понимания сложного и многофакторного патогенеза диабетической стопы.

ANNOTATION

Diabetes mellitus (DM) is recognized by the WHO as an epidemic of non-infectious origin, which is rapidly developing in both underdeveloped and highly developed countries [1, 2, 3]. One of the complications of diabetes is diabetic foot syndrome - a pathological condition of the feet in diabetic patients, occurring against the background of peripheral nerves and blood vessels [6, 7, 8, 9].

In the development of *вспряуеиш ащце*, great attention is paid to angiopathy, one of the reasons for which is the violation of the patency of vessels of different diameters and the deterioration of the rheological properties of blood. In the end, peripheral circulation and microcirculation are significantly affected [10, 11, 12, 13].

The choice of treatment method and the resolution of the issue of surgical tactics in patients with PIF depend on the availability of information on the state of the tissue blood flow [14, 15, 16, 17].

The scale of the clinical problem is such that 29% of all below-knee amputations are performed on diabetic patients, a figure which rises to 45% of all amputations with the inclusion of distal amputations. To solve this problem, specific initiatives related to prevention must be coupled with the rational treatment of established foot complications. Such a strategy will depend on a sound understanding of the complex and multifactorial pathogenesis of diabetic foot disease.

ОГЛАВЛЕНИЕ

АННОТАЦИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.0. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М.Мирзиёева	14
1.1. Сахарный диабет: история понятия, современное определение, классификация, эпидемиология.	10
1.2. Классификация синдрома диабетической стопы	12
1.3. Особенности формирования полинейропатии, язвенных дефектов при СД. Патогенез СДС.	16
1.4. Особенности течения СДС	25
1.5. Дифференциальный диагноз язвенных дефектов нижних конечностей	36
1.5.1. Современные критерии диагностики и лечения СДС и анализ исходов	40
1.6. Лечение СДС и хронических ран другой этиологии	56
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	75
2.1. Дизайн исследования	75
2.2. Материалы и методы исследования	76
2.3. Клинические, биохимические методы обследования	78
2.4. Методы оценки состояния кровотока нижних конечностей	80
2.5. Статистический анализ материала	82
ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ, ИСХОДЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ВЫЯВЛЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ	85

3.1. Результаты популяционного исследования пациентов с СД с синдромом диабетической стопы по критериям ВОЗ	85
3.2. Данные лабораторных исследований СДС в зависимости от срока, клинической картины, тяжести синдрома диабетической стопы	86
3.3. Сравнение течения болезни и клинических исходов при различных критериях диагностики и лечения СДС	87
3.4. Дифференцированный подход к терапии синдрома диабетической стопы и хронических ран другой этиологии	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АДА- Американская Диабетологическая Ассоциация

ДПНП- диабетическая периферическая полинейропатия

ДПН – диабетическая полинейропатия

ИМТ- индекс массы тела

IDF- Международная диабетическая федерация

ГБО- гипербарическая оксигенация

ЗАНК – заболеваия артерий нижних конечностей

ЗБА – задняя большеберцовая артерия

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КИК - Критическая ишемия конечностей

КИМ – комплекс интима-медиа

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛН - липоидный некробиоз

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ - агнитнорезонансная томография

МСКТА – мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

НОАП - нейроостеоартропатия

РКАГ - Рентгенконтрастная ангиография

ОААНК - облитерирующий атеросклероз⁶ артерий нижних конечностей

ПБА – поверхностная бедренная артерия

ПА – подколенная артерия
ПБА – передняя большеберцовая артерия
ПСД – пальцевое систолическое давление
ППИ - пальце-плечевой индекс
ПСС - пиковая систолическая скорость
ПХ – перемежающаяся хромота
СД – сахарный диабет
СДС - синдром диабетической стопы
ТсР O ₂ - транскутанное напряжение кислорода
ТО - Транскутанная оксиметрия
UKPDSG - United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
ХАННК - хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей
ХАН – хроническая артериальная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ХВН – хроническая венозная недостаточность
ЦВБ – церебро-вазкулярная болезнь
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ФАГ - Флуоресцентная ангиография
ЧТБА – чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика
ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является самым распространенным эндокринным заболеванием в мире и продолжает набирать обороты [12].

IDF (International Diabetes Federation) в 2017 году предоставила неутешительные данные: у 1 из 2 взрослых с диабетом последний не диагностируется (212 миллионов). Более 1 миллиона детей и подростков имеют диабет 1 типа; две трети людей с диабетом живут в городах (279 миллионов); две трети людей с диабетом имеют трудоспособный возраст (327 миллионов), каждый 1 из 11 взрослых страдает диабетом (425 миллионов). Ежегодное количество смертей, связанных с СД колеблется от 3,2 млн до 5 млн (в среднем 4 млн).

В том же 2017 году IDF опубликовала атлас со статистикой по заболеваемости диабетом, в котором отмечается, что 424,9 миллионов людей по всему миру страдают диабетом и по прогнозам IDF их количество к 2045 году возрастёт до 628,6 миллионов (48%). Общемировая распространенность СД в возрастной группе от 20 до 79 лет составляет на 2017 год в среднем 8,8%, и возрастет к 2045 году до 9,9%. Затраты здравоохранения, связанные с СД (в возрастной группе 20-79) составляют 727 млрд долл. США и к 2045 вырастут до 776 млрд долл. США.

По оценкам, в странах с высоким уровнем доходов приблизительно 87–91% людей с СД страдают СД 2-го типа, 7–12%, предположительно, болеют СД 1-го типа, и 1–3% живут с другими типами СД. СД болеют на 17,1 млн больше мужчин, чем женщин (221,0 млн мужчин и 203,9 млн женщин). Ожидается, что распространенность СД возрастет до 9,7% среди женщин и до 10,0% среди мужчин.

Каждый год в мире более 96 000 детей и подростков младше 15 лет заболевают СД 1-го типа, а по всему миру - 1,1 млн детей и подростков до 20 лет. Таким образом, СД является одной из актуальных проблем педиатрии. По оценкам на 2017 год количество людей с СД в возрасте 65–99 лет составляет 122,8 млн при рас-

пространенности 18,8%. Если такие тенденции сохранятся, то к 2045 году число людей с СД старше 65 лет составит 253,4 млн. Число смертей от причин, связанных с СД, в возрасте 60–99 лет составляет в среднем 3,2 млн, а это более 60% всех связанных с СД смертей в возрастной группе 18–99 лет.

В нашей республике количество людей, страдающих СД по данным IDF увеличивается, так в 2015 году СД был примерно у 964 тыс узбекистанцев, к 2017 году это число возросло до 1,9 млн человек, и при сохранении такого в 2045 году число пациентов с СД будет 2,2 млн. Число смертей от СД в 2017 составило около 15 тыс. Важно отметить, что с недиагностированным диабетом в нашей стране по статистике IDF на 2017 г. число людей выросло до 388 тыс.

Главной причиной инвалидизации пациентов диабетом являются поздние сосудистые осложнения ретинопатия, нефропатия, нейропатия, ишемическая болезнь сердца, СДС.

СДС – патологические изменения периферической нервной системы, и/или артериального и микрососудистого русла, приводящие к изменениям кожи, мягких тканей, костей, суставов стопы у пациентов с СД. (Г.Р.Галстян, А.Ю.Токмакова, 2009).

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее грозных хронических осложнений СД, которое развивается у 4-10% пациентов и представляет непосредственную угрозу осуществления ампутации нижней конечности, приводящей не только к существенному снижению качества жизни и инвалидизации, но и к увеличению смертности.

Зарегистрированная распространенность СДС колеблется в диапазоне от 16% до 66%. Ампутации у людей с СД проводятся в 10–20 раз чаще, чем у людей, не страдающих этим заболеванием. Каждые 30 секунд где-то в мире проводится ампутация всей нижней конечности или ее части в результате СД. Заболеваемость СДС растет пропорционально распространению СД и увеличению ожидаемой продолжительности жизни у людей с СД.

В странах с высоким уровнем доходов ежегодное количество случаев изъязвления стопы среди людей с СД составляет около 2% и является самой распространенной причиной нетравматической ампутации. Около 1% людей с СД сталкиваются с необходимостью ампутации нижней конечности. В странах с низким и средним уровнем доходов случаи изъязвления стопы и ампутации более часты. Значительную часть связанных с СД ампутаций можно предотвратить с помощью комплексного управления течением заболевания. Даже если ампутация происходит, эффективное последующее врачебное наблюдение со стороны многопрофильной бригады специалистов может помочь спасти другую ногу и жизнь пациента. Общемировая распространенность синдрома диабетической стопы составляет от 3% в Океании до 13% в Северной Америке, при этом средний мировой показатель равен 6,4%. СДС у мужчин развивается чаще, чем у женщин. Кроме того, больные СД 2-го типа страдают этим заболеванием чаще людей с СД 1-го типа.

Установлено, что у обследуемых пациентов гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы в 37,8% случаев регистрируются при нейропатической форме синдрома, в 14,2% при ишемической и в 48 % при смешанной патогенетической форме в возрасте $64,6 \pm 1,2$ года и при длительности СД $12,9 \pm 1,02$ лет. По глубине поражения тканей стопы чаще всего встречается 4 степень (Wagner) в виде гангрены одного или нескольких пальцев стопы (53,5%) при всех вариантах синдрома, с достоверным превалированием гангрены при ишемической форме (43,1%). [1-8]

Популяционные исследования показали, что большие ампутации составляют от 48,9 до 60%. Согласно когортным исследованиям этот показатель составляет 24%. Подобным образом, можно говорить о существенном медико-социальном значении этого заболевания. Даже в том случае, когда радикального хирургического вмешательства удастся избежать, длительное и крайне дорогостоящее лечение трофических нарушений мягких тканей стоп и голеней ведет к огромным затратам как материальных средств, так и времени медицинского персонала. Общая же цена

потерянной трудоспособности и сниженного уровня жизни пациентов и членов их семей неизмерима.

Актуальность работы. Поражение нижних конечностей – является одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), которое приводит к развитию гнойно-некротических процессов на стопе у 6-15% пациентов.

Нарушение трофики тканей как результат нейропатии вкупе с гипоксией и ишемией в результате патологии сосудистого русла, а также особенности течения инфекционных и репаративных процессов при хронической гипергликемии – это основные патогенетические факторы, приводящие к деструктивным процессам стоп у пациентов с СД.

Синдром диабетической стопы (СДС) часто приводит к ампутации нижней конечности и смерти пациента, а главной причиной ампутаций конечности в 50-70% случаев является гангрена, в 20-50% случаев – это наличие инфекции, а также из-за сочетания инфекции и ишемии.

Ампутации нижних конечностей у пациентов с СД происходят в 17 - 45 раз чаще, чем у лиц, не страдающих последним, тем не менее частота поражений периферических артерий у таких пациентов встречается чаще лишь в 4 раза. Около 50 - 75% случаев к нетравматическим ампутациям приводят гнойно-некротические процессы на фоне синдрома диабетической стопы.

Выявлено, что 6 - 30% пациентов с СД после первой ампутации, в течение первых трёх лет подвергаются ампутации второй конечности. Эти неутешительные данные говорят об актуальности этой проблемы и целесообразности дальнейшей разработки новых тактических подходов к лечению пациентов с СД для снижения частоты инвалидизации и летальности.

Степень изученности проблемы:

В последнее время в диабетологии используется широкий арсенал инструментальных методов диагностики поражений сосудистой и НС у па-

циентов с СД. Вместе с тем нет общего мнения по вопросу об информационной ценности различных методов используемых для верификации клинических фазы СДС.

До сих пор не выработано единого подхода и в вопросах консервативного лечения таких пациентов. Также есть положительные результаты, полученные при применении ангиопротекторов, антиагрегантов и биогенных препаратов.

Традиционным считается лечение пациентов с синдромом диабетической стопы посредством разгрузки поврежденной конечности и антибиотикотерапии и стероидотерапии.

Цель настоящей работы – оптимизация лечебной тактики пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-лабораторный анализ контингента пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.
2. Уточнить роль нейропатии и микроангиопатии в генезе и течении синдрома диабетической стопы;
3. Изучить состояния микроциркуляции раневой области стопы у пациентов с синдромом диабетической стопы.
4. Разработать методы комплексной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы исследования. Планируется обследование 178 пациентов СД 2-го типа с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы в РСНПМЦ Эндокринологии г. Ташкента. Из них 73 пациентов проходили стационарное, а 105 – амбулаторное лечение. Всем больным планируется осуществление следующих методов исследования:

1. Сбор анамнеза
2. Осмотр нижних конечностей
3. Оценка неврологического статуса: нарушения чувствительности - сенсорная (градуированный камертон, касание теплым/холодным предметом, покалывание неврологической иглой), моторная и автономная;
4. Для диагностики диабетической нейропатии: шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS); визуально-аналоговая шкала (для оценки болевого синдрома).
5. Оценка состояния артериального кровотока нижних конечностей (измерение ЛПИ, МСКТ, МР ангиография, транскутанная оксиметрия $T_{sp}O_2 < 35$ мм рт. ст.).
6. Рентгенография стоп и голеностопных суставов в прямой и боковой проекциях.
7. Бактериологическое исследование тканей раны для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам.
8. Иммунологический анализ

Научная новизна. Впервые будет проведено морфологическое изучение кожи стопы у пациентов с диабетической нейропатией. Выявлены особенности, повышающие риск формирования длительно незаживающих раневых дефектов этой области у данной группы лиц. Также будет пересмотрена тактика лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы.

Практическая значимость исследования:

Результаты исследования позволят расширить представления о гнойно-некротических проявлениях синдрома диабетической стопы и внедрить комплексный подход профилактики и лечения СДС.

ГЛАВА I.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

**1.0. Произведения Президента Республики Узбекистан
Ш.М.Мирзиёева**

**О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний,
поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической
активности населения**

Постановление Президента Республики Узбекистан

В стране последовательно принимаются меры по предупреждению, лечению и контролю неинфекционных заболеваний и факторов их риска, снижению преждевременной смертности и заболеваемости населения.

Вместе с тем отсутствует эффективная система координации профилактических мероприятий по охране здоровья населения, что не позволяет применять согласованные меры по ведению здорового образа жизни, поддержанию здорового питания и физической активности граждан.

Остается низким уровень медицинской, санитарно-гигиенической культуры населения, в результате чего основное внимание уделяется лечению заболеваний, а не их профилактике.

В целях совершенствования механизмов организации и управления профилактики неинфекционных заболеваний, формирования здорового образа жизни и повышения уровня физической активности населения, а также в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан:

Планируется утвердить концепцию по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения на 2019-2022 годы, а также программу мер по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения на 2019-2022 годы.

Принято предложение о создании на базе Республиканского учебно-научного центра диетологии при Ташкентской медицинской академии Центра поддержки здорового образа жизни и повышения физической активности населения в форме государственного учреждения, основными направлениями деятельности которого являются:

разработка и реализация целевых программ формирования здорового образа жизни, профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями и факторами их риска;

осуществление массовых мероприятий по пропаганде здорового образа жизни, борьбе с вредными привычками, развитию медицинской культуры населения, интеграции физкультурно-оздоровительного и спортивного массового движения с профилактической медициной;

сотрудничество с международными организациями по вопросам формирования здорового образа жизни, профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями;

создание единой системы мониторинга состояния здоровья населения, разработку конкретных мер и содействие внедрению рекомендаций по вопросам укрепления здоровья и продления жизни с использованием современных информационных и инновационных технологий;

осуществление регулярных популяционных обследований и опросов по факторам риска неинфекционных заболеваний на основе международно признанных методологий;

профилактику и снижение уровня распространенности заболеваний, связанных с неправильным питанием, организацию широкой разъяснительной работы и усиление пропаганды здорового питания как основы здорового образа жизни населения;

осуществление научно-практических исследований, направленных на расширение отечественного производства основных видов продовольственных продуктов в соответствии с современными международными стандартами качества;

организацию и участие совместно с образовательными учреждениями в мероприятиях по подготовке, переподготовке, повышению квалификации и непрерывному профессиональному развитию кадров по вопросам формирования здорового образа жизни и профилактики неинфекционных заболеваний.

Также одобрено предложение об открытии, начиная с 2019/2020 учебного года, в Ташкентской медицинской академии нового направления магистратуры Нутрициология. [7]

1.1. Сахарный диабет: история понятия, современное определение, классификация, эпидемиология.

СД представляет собой глобальную проблему (Balabolkin et al., Berger et al., 2003.), что подтверждается данными ВОЗ, согласно которым 177 млн. человек в мире больны СД, из них 10 млн. - дети и подростки; а число заболевающих увеличивается на 5 – 7 % в год и каждые 15 лет удваивается (Porta M., Rudelli G., Colarizi R. et al., 2002). Количество пациентов с СД в 2013 составляло 382 млн. человек, что составляет 8,3% от взрослого населения. В 2017 году IDF опубликовала данные о том, что 424,9 миллионов людей по всему миру страдают диабетом и по их прогнозам к 2045 году эта цифра возрастёт до 628,6 миллионов (48%), что составит 9,9% от всего взрослого населения (20-79 лет). По оценкам, в странах с высоким уровнем доходов приблизительно 87–91% людей с СД страдают СД 2-го типа, 7–12%, пред-

положительно, болеют СД 1-го типа, и 1–3% живут с другими типами СД. [49-53, 65-79]

СД в Узбекистане составляет 6%. В 2013г. СД 1 типа в мире болели около 497 тыс. детей, при этом наибольшая заболеваемость наблюдается в странах Скандинавского полуострова, особенно в Финляндии. [9-13, 76-78]

В 2015 году СД страдали около 964 тыс узбекистанцев, к 2017 году это число возросло до 1,9 млн человек, и при сохранении такой динамики в 2045 году число пациентов с СД будет 2,2 млн. Число смертей от СД в 2017 составило около 15 тыс. Важно отметить, что с недиагностированным диабетом в нашей стране по статистике IDF на 2017 г. число людей выросло до 388 тыс. [54-56]

В настоящее время еще 183 млн человек не подозревают о своем заболевании. При этом больные с недиагностированным СД 2 типа составляют 11,6 млн (77,9%) в Африке, 19 млн (36,6%) в Европе, до 36,2 (51,1%) и 73,5 (56,9%) млн в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона соответственно. Высокий рост заболеваемости СД 2 типа отмечен у лиц в возрасте 40–59 лет; 80% из них живут в государствах с низким уровнем жизни. [54, 66, 67]

В состав Европейского региона (EUR) IDF входят 57 стран и территорий с многообразным народонаселением: от Норвегии на севере и Российской Федерации на востоке до Туркменистана на юге и Гренландии на западе.

Количество людей с СД в этом обширном регионе оценивается в 58,0 (46,5–79,5) млн человек, что составляет 8,8% (7,0-12,0) от всего населения в возрасте 20–79 лет, включая 22,0 (17,6-30,3) млн недиагностированных случаев. Хотя Европейский регион занимает предпоследнее место среди регионов IDF по скорректированной по возрасту сравнительной распространенности СД (после Африканского региона IDF), во многих странах уровень распространенности СД довольно высок.

Около 15% от числа пациентов с СД страдает от трофических язв нижних конечностей [20]. Исследования последних лет посвящены подобным важным аспектам изучения этого вопроса, как ранняя диагностика поражений мягких тканей конечностей у лиц с СД, разработка методов лечения, направленных на предотвращение ампутаций, последующей реабилитации пациентов, перенесших калечащие операции [15]. В то же время недостаточно внимания уделяется анализу структурных особенностей мягких тканей дистальных отделов конечностей при СД, специфике протекания раневого процесса в этой группе пациентов и мерам профилактики его осложнений.

Последние 10 лет вопросам поражения кожи и костных структур стоп у пациентов с СД стали уделять пристальное внимание, что связано, во-первых, с резким увеличением числа пациентов молодого возраста с диабетической остеоартропатией. По данным эпидемиологических исследований, двустороннее поражение костных структур стоп среди лиц с длительно протекающим (более 15 лет) СД 1 типа (СД 1 типа) достигает 25-75%, в зависимости от использованного в работах метода исследования костной ткани [31]. Даже если эти изменения не приводят к развитию язвенных дефектов, остеомиелиту и ампутации конечности, деформация стоп значительно осложняет жизнь пациентов, обязывая использовать ортопедические приспособления и сложную ортопедическую обувь. Поэтому актуален интерес к выработке методов ранней диагностики поражений костных структур стоп у пациентов с СД, которые позволят начать терапию этого осложнения в максимально ранние сроки и предотвратить осложнения. [12].

1.2. Классификация синдрома диабетической стопы

Первым шагом в лечении СДС является оценка и классификация язвы. Существует классификация, основанная на клинической оценке степени и глубины язвы, а также наличия инфекции или ишемии, которые определяют характер и интенсивность лечения. Чтобы оценить ишемию, все пациенты с диабетическими язвами стопы должны пройти оценку лодыжечно-плечевого индекса и давления в пальцах ног.

Классификация (формулировка диагноза) по этиопатогенетическому признаку).

1. Нейропатическая форма СДС (до 60% случаев);
 - без остеоартропатии, трофическая язва стопы;
 - диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко)
2. Ишемическая форма СДС (5%);
3. Нейроишемическая форма СДС (35%).

Таблица 1.0. Классификация раневых дефектов при СДС (по Вагнеру)

Степень	Проявления
0	Раневой дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии
1	Поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования
2	Глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения костной ткани
3	Глубокая язва с вовлечением в процесс костной ткани, наличием остеомиелита
4	Ограниченная гангрена (пальца или стопы)
5	Гангрена всей стопы

Данная классификация проста, но условна, т.к. не отражает всего многообразия поражений, а также часто затрудняет описание и градацию язвенного дефекта, в связи с чем наиболее практичной классификацией СДС, на наш взгляд, является классификация Техасского Университета (таблица 1.1) [9,74]. Она является модернизированной классификацией Вагнера.

Степень 0: до или после лечения; (стадии А - D)

Степень 1: язва полной толщины, не затрагивающая сухожилие, капсулу или кость (стадии А - D);

Степень 2: поражение сухожилий или капсул без пальпации кости (стадии А – D);

Степень 3: поражение доходит до кости (стадии А - D).

Стадии (А - D):

А: неинфицированный

В: зараженный

С: ишемическая

Д: инфицированный и ишемический

Таблица 1.1. Классификация СДС Техасского университета (комбинированная классификация)

Категории риска: 1-3 для формирования СДС, 4-6 для ампутации			
0: Нейропатии нет	1: Нейропатия, деформаций нет	2: Нейропатия + деформации стоп	3: СДС в анамнезе
1. Диагноз СД 2. Сохраненная защитная чувствительность 3. ЛПИ > 0,8 и САД на БПС > 45 mm Hg 4. Указаний на СДС в анамнезе нет 5. Возможно	1. Защитная чувствительность отсутствует 2. ЛПИ > 0,8 и САД на БПС > 45 mm Hg 3. Указаний на СДС в анамнезе нет 4. Деформаций стоп нет	1. Защитная чувствительность отсутствует 2. ЛПИ > 0,8 и САД на БПС > 45 mm Hg 3. Указаний на СДС в анамнезе нет 4. Деформации стоп	1. Защитная чувствительность отсутствует 2. ЛПИ > 0,8 и САД на БПС > 45 mm Hg 3. В анамнезе указания на язвенные дефекты стоп, нейроостеоартропатию или ампутации

наличие деформаций стоп			4. Деформации стоп
Лечебная стратегия			
1. Рекомендации по выбору обуви, предпочтительна ортопедическая обувь 2. Обучение пациента 3. Контроль каждые 6-12 мес.	1. Предпочтительна ортопедическая обувь 2. Обучение пациента 3. Контроль каждые 3-4 мес.	1. Индивидуальная ортопедическая обувь 2. Возможна ортопедическая хирургическая коррекция деформаций 3. Обучение пациента 4. Контроль каждые 2-3 мес.	1. Индивидуальная ортопедическая обувь 2. Возможна ортопедическая хирургическая коррекция деформаций 3. Обучение пациента 4. Контроль каждые 1-2 мес.
4А: СДС нейропатическая язва	4В: Неойроостеоартропатия (острая фаза)	5: СДС + инфекция	6: ХАННК
1. Все раны ст. А по UT 2. Защитная чувствительность отсутствует 3. ЛПИ > 0,8 и САД на БПС > 45 mm Hg 4. Деформации стоп 5. Острой нейроостеоартропатии нет	1. Защитная чувствительность отсутствует 2. ЛПИ > 0,8 и САД на БПС > 45 mm Hg 3. Возможно наличие не инфицированной нейропатической язвы 4. Нейроостеоартропатия	1. Все раны ст. В по UT 2. Защитная чувствительность может быть сохранена 3. Инфицированная рана 4. Возможно наличие нейроостеоартропатии	1. Все раны ст. С, D по UT 2. Защитная чувствительность может быть сохранена 3. ЛПИ < 0,8 и САД на БПС < 45 mm Hg или Tcr O2 < 40 mm Hg 4. Возможно нали-

			чие язвенного дефекта
Лечебная стратегия			
1. Местное лечение раны 2. Разгрузка 3. При необходимости хирургическое лечение 4. Обучение пациента 5. Контроль каждый визит	1. Местное лечение раны при ее наличии 2. Термометрический и рентгенологический мониторинг 3. Разгрузка 4. Обучение пациента 5. Контроль каждый визит	1. Местное лечение раны, некрэктомия, удаление секвестров, дренирование 2. Желательна госпитализация 3. Адекватная антибиотикотерапия 4. Контроль гликемии, коррекция сахароснижающей терапии	1. Консультация сосудистого хирурга, оперативная коррекция кровотока 2. При наличии инфекции + пункт 5

БПС – Большой палец стопы, САД – систолическое артериальное давление

Видно, что для описания язвы используют 12 градаций с четко разделенными этиологическими составляющими. Эта классификация признана наиболее подходящей, она довольно проста в использовании и позволяет точно описать имеющуюся язву. Здесь также можно проследить корреляцию между увеличением стадии и степени с увеличением числа ампутаций, отрицательных результатов лечения и с увеличением времени заживления [107].

Также часто используется модифицированная классификация хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по Фонтейну-Покровскому.

Классификация ишемических поражений стоп (по Фонтейну-Покровскому)

— Стадия I - боль в конечности возникает после длительной ходьбы (около 1 км)

- Стадия IIa - дистанция безболевого ходьбы (средним шагом со скоростью около 3 км/ч) более 200 м
- Стадия IIб - пациент проходит менее 200 м
- Стадия IIIa - появляется боль покоя, то есть в горизонтальном положении, что заставляет больного периодически опускать ногу вниз (до 3-4 раз за ночь)
- Стадия IIIб (критическая ишемия) - отек голени и стопы
- Стадия IVa (критическая ишемия) - некрозы в пальцах стопы
- Стадия IVб - гангрена стопы или голени (требуется высокая ампутация)

1.3. Особенности формирования полинейропатии, язвенных дефектов при СД. Патогенез СДС.

Известно, что к системе микроциркуляции кожи относятся капилляры, артериолы и венулы, расположенные в виде двух горизонтальных сетевых структур - с поверхностным субпапиллярным сплетением, и более глубоким - кожным сплетением, обеспечивающим питание и артериовенозные шунты, выполняющие функцию терморегуляции. Питательные капилляры организованы в функциональные единицы внутри папиллярного слоя дермы. Прямо перед капилляром расположен сфинктер, контролирующий расширение сосудов и их сужение.

Артериовенозные анастомозы существуют между артериолами и венулами и обеспечивают нормальное шунтирование крови в физиологических условиях. Сосуд выстлан однослойным эндотелием, лежащим на базальной мембране, которая, кстати, толще в стопе из-за повышенного гидростатического давления, связанного со стойкой. Кровоток к коже проходит через эту артериовенозную систему, поставляя питание, кислород и регулируя температуру посредством увеличения или уменьшения притока крови к кожному сосочку.

Кровоток к коже контролируется периферической симпатической нервной системой через сосудорасширяющие холинергические и вазоконстрикторные адренергические нервные волокна, а также вазоактивные вещества, такие как оксид

азота. Кроме того, эндотелиальная базальная мембрана регулирует кровоток и местный воспалительный ответ через вазоактивные вещества [44, 65, 73, 94].

Патогенез микрососудистых заболеваний у пациентов с СД сложный и многофакторный. Гипергликемия считается наиболее важным фактором риска и, как отмечается, встречается в две стадии: обратимая функциональная стадия и стадия структурной адаптации и ремоделирования, приводящая к утолщенной базальной мембране и капиллярной недостаточности (LaFontaine, et al., 2006). Parving et al. впервые описал гемодинамическую гипотезу микроангиопатического заболевания. Нарушение кровотока, вызванное невропатическими изменениями симпатических нервных волокон, опосредованно гипергликемией. Результирующая стимуляция полиольного пути снижает выработку оксида азота, увеличивая кровоток и капиллярное давление. Это повышенное давление приводит к утолщению базальной мембраны, которая сопротивляется расширению сосудов и увеличивает проницаемость капилляров с последующим хроническим отеком. [19, 20, 45, 57]

Вторым механизмом, получившим экспериментальное подтверждение, является синдром капиллярной кражи. Считается, что это происходит в результате симпатической денервации с хронической вазодилатацией, что приводит к усилению кровотока через артериовенозный шунт вдали от артериол в капиллярной дерме. Поскольку кровь движется быстрее к посткапиллярной венуле, обмен веществ, метаболита и кислорода значительно снижается.

Неизвестно, какой путь является доминирующим или ответственен ли другой механизм, хотя, скорее всего, существует комбинация обоих патогенных путей, которые заканчиваются функциональной ишемией, сниженной питательной способностью и повышенными конечными продуктами метаболизма, которые функционируют вместе, чтобы ограничить заживляющую способность лица изъязвления кожи.

Причины образования хронических ран у пациентов с СД

- Травма
- Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей
- Системные заболевания соединительной ткани
- Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей
- Нейропатия
- Заболевания крови (полицитемия, лейкемия, тромбоцитопения, серповидно-клеточная анемия)
- Лекарственные реакции
- Липоидный некробиоз
- Васкулиты
- Болезнь Бюргера
- Недостаток витамина В12
- Эмболии
- Злокачественные опухоли (саркома Капоши, меланома, базально-клеточная карцинома, метастазы)
- Микозы
- Пиодермия, рожистое воспаление

Факторы, способствующие возникновению язвы:

- Пожилой возраст
- Нейропатия IV, V ст. по Mogensen
- Нарушения зрения
- Венозная недостаточность
- Сердечная недостаточность
- Иммунодефицит
- Избыточный вес
- Наличие язв, ампутаций в анамнезе
- Социально-экономические факторы

Группы риска СДС:

1. Пациенты с дистальной полинейропатией на стадии клинических проявлений
2. Лица с заболеваниями периферических артерий любого генеза
3. Больные с деформациями стоп любого генеза
4. Слепые и слабовидящие
5. Больные с диабетической нефропатией
6. Одинокие и пожилые пациенты
7. Злоупотребляющие алкоголем
8. Курильщики

Несмотря на тот факт, что распространенность СД в различных странах составляет до 9,9 %, на пациентов с СДС приходится до 83% всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера. Поэтому основной целью Сент-Винсентской декларации было снижение частоты ампутаций по поводу СДС на 50% [126]. Но достигнуть 50% снижения частоты ампутаций удалось лишь в ряде скандинавских стран, в других странах не только не отмечено снижения числа ампутаций, но и наблюдается их рост, для чего и разрабатываются локальные программы профилактики: программа профилактики ампутаций нижних конечностей в США (**LEAP**), **ВРНС** [105]. Основным ожидаемым результатом последней является также снижение количества ампутаций не менее, чем на 50%.

Осложнения СД со стороны ног являются самыми серьезными и дорогостоящими осложнениями этого заболевания. По оценкам, в 2007 году треть затрат на лечение СД была связана с лечением язв стопы. Стоимость лечения людей с СД, страдающих синдромом диабетической стопы, в 5,4 раза выше в течение года первого случая, и в 2,6 раз выше в год второго случая заболевания, по сравнению со стоимостью лечения людей с СД, не пораженных этим синдромом. Кроме того, среди пациентов с язвами стопы стоимость лечения больных с язвами поздних стадий в восемь раз превышает стоимость лечения изъязвлений на ранних стадиях. [107]

К осложнениям СД также относится диабетическая периферическая полинейропатия (ДПНП) – дистальное симметричное поражение нервных волокон, преимущественно в нижних конечностях с развитием атрофии, дегенерации и демиелинизации аксонов. Патогенез ДПНП изучен недостаточно, хотя известно, что в основе появления полинейропатии лежит прогрессивная демиелинизация и эндоневральная микроангиопатия.

Существует 2 теории формирования ДПНП: **(1) метаболическая теория**, связанная с повреждающим действием хронической гипергликемии на нервную ткань и **(2) сосудистая теория**, в основе которой лежит ишемия периферических нервов [1, 2].

Сосудистая теория развитие ДПНП связывает с первичным поражением интраневральных сосудов, приводящим к снижению кровотока в нерве и нарушению капиллярной проницаемости. Прогрессирующее снижение кровотока в периферических нервах усугубляет метаболические нарушения [3, 4]. Гипергликемия приводит к изменениям сосудистой стенки, что до конца не изучено. Вероятно, патогенез ДПНП связан с воздействием гипергликемии на эндотелий сосудов, который первым подвергается воздействию высокой концентрации глюкозы в крови с первых же дней формирования СД 1-типа [5, 6].

Высокая восприимчивость эндотелия к гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми - не требуют присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы. Поэтому при гипергликемии глюкоза легко проникает в эндотелий, вызывая его дисфункцию, что характеризуется наличием дисбаланса между релаксацией и констрикцией, между анти- и протромбогенезом, антипролиферацией и пролиферацией [7].

Патогенез СДС состоит из многих компонентов и часто представлен сочетанием нейропатических и сосудистых нарушений со склонностью к инфицированию, поэтому очень важно на ранних стадиях узнать преимущественный механизм поражения, так как подходы к лечению различны. Сложный

многофакторный патогенез заболевания не позволяет до настоящего времени найти достаточно адекватные методы консервативного и хирургического лечения синдрома диабетической стопы. (Светухин А.М. et al., 2002). Лимфатическая система выполняет комплексную функцию дренажа, механической и биологической интракорпоральной детоксикации, что особо важно при существовании гнойной раны, когда в лимфатической системе проявляются функциональные и морфологические признаки процессов повреждения, защиты и приспособления (Бородин Ю.И. et al., 2001).

Патогенез формирования язвенных дефектов.

В патогенезе язвенных дефектов основную роль играет периферическая полинейропатия и макроангиопатия, под действием внешних факторов (травма и инфекция).

Дистальная и автономная полиневропатия приводят к образованию патологических изменений кожи и вазомоторных нарушений. Наблюдается снижение защитных свойств кожи, нарушается структура эпидермиса, сухость кожи и увеличивается их склонность к травмам. Артериовенозное шунтирование приводит к деминерализации костных структур и последующей нейроостеоартропатии. Поражение сенсорного компонента ПНС проявляется потерей чувствительности, что приводит к повышенному риску травмы. В 4 случаях из 5 причиной язв является внешнее повреждение. Когда моторные нейроны повреждены, начинается атрофия чрескостных и червеобразных мышц стоп и дисбаланс между сгибателями и разгибателями. Это приводит к деформации стопы, а последняя - к резкому увеличению подошвенного давления, что является одним из определяющих факторов формирования язвенных дефектов стоп. Молоточкообразная деформация пальцев стоп развивается при разгибательной контрактуре в метатарзо-фаланговом суставе и сгибательной контрактуре выше межфалангового сустава. Сгибательная контрактура дистального межфалангового сустава приводит к формированию когтевидной деформации. Эти деформации являются специфичными и подтверждают диагноз диабетической периферической

полинейропатии [81]. Когтевидная деформация увеличивает давление на головки метатарзальных костей и на тыльную поверхность межфаланговых суставов пальцев стоп. Молотчкообразная деформация пальцев стоп сопровождается увеличением давления на подушечки пальцев. Повышение плантарного давления - это один из главных факторов формирования нейропатической язвы [62]. Затруднение разгибания БПС также приводит к развитию изъязвления [15].

В норме при ходьбе, в так называемой стадии движения пальцев необходимым объемом разгибания в 1-м плюснефаланговом суставе является 45°, ограничение разгибания большого пальца способствует локальному повышению давления и развитию язвенного дефекта [54]. Гликирование белков суставов, мягких тканей и кожи приводит к снижению подвижности суставов, что вместе с деформацией стоп и патологической походкой нарушает биомеханическую нагрузку на стопу.

Нередко осложнениями СД являются диабетические ангиопатии, которые подразделяются на макро- и микроангиопатии.

Макроангиопатии включают: атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), медиасклероз артерий (склероз Менкеберга). Патогенетическая роль ОААНК выражается в развитии ишемии конечности, нарушении трофики тканей, приводящей к ишемическому некрозу.

Диабетическая ретинопатия и нефропатия - классические проявления диабетической микроангиопатии, но роль её как основного патогенетического фактора до сих пор не доказана, хотя при этом наблюдается тенденция к преувеличению её роли в патогенезе СДС.

Поздние осложнения СД (полинейропатия, макроангиопатия, дегенеративные изменения суставно-связочного аппарата), в сочетании со внешними (травма, инфекция) и внутренними факторами (низкая комплаэнтность больного) ведут к той или иной форме СДС.

1.4. Особенности течения СДС

Вышесказанное подчеркивает, что СДС объединяет в себе патологические изменения артериального и микроциркуляторного русла, изменения ПНС, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

Выделяют несколько форм СДС.

Ишемическая форма СДС

Её вариантами являются ОААНК и склероз Менкеберга. При СД атеросклеротические процессы имеют ряд особенностей, например, они в 2-5 раз чаще встречаются, чем в общей популяции, и поражают преимущественно людей более молодого возраста. ОААНК одинаков у обоих полов, быстро прогрессирует, мультисегментарен, и характеризуется диффузным типом поражения артерий, с преобладанием дистального типа поражения. Согласно статистике, UKPDSG на момент установления диагноза СД 2 типа ОААНК выявляется у 10% пациентов с СД [121].

ХАННК является серьезной проблемой будучи бессимптомным. Так диагноз может быть установлен только на основании результатов инструментального обследования, при значениях лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,9, хотя данная граница относительно условна и может варьировать от $< 0,80$ до $< 0,97$ [15, 23, 29, 61, 92].

Частота бессимптомной ХАННК составляет 10 – 16,6% [54]. Распространенность бессимптомной ХАННК среди СД 2 в 2 раза выше, чем в общей популяции и составляет 23,5% - 73,8% [52, 125]. Возможно из-за наличия периферической полинейропатии.

Перебегающая хромота (ПХ) - болевой синдром, характеризующийся судорожными болями в области мышц голени и бедренной группы, развивающимися в ответ на мышечную ишемию на фоне ходьбы или при подъеме по лестнице.

Больной вынужден прекратить движение и ждать, пока болевой синдром пройдет при отдыхе, после чего продолжает ходьбу до тех пор, пока вновь не возникнет боль.

McDaniel et al. Показали, что у пациентов, страдающих СД и ПХ в 35% отмечается прогрессирование заболевания и у 21% в последующем существует риск осуществления большой ампутации в сравнении с 19% и 3% среди лиц, не страдающих СД. [83]

Критическая ишемия конечностей (КИК), представляет реальную угрозу осуществления ампутации. Так больные СД в 5 раз чаще страдают от КИК, чем пациенты с ПХ без СД.

КИК сочетает в себе следующие признаки [118]:

1. **Персистирующая боль** в конечности в покое, требующая приема анальгетиков, продолжительностью более 2 х недель, с САД в области лодыжек меньше 50 ммHg и/или САД на БПС \leq 30 ммHg;

2. **Язва или гангрена** в области стопы, пальцев стопы в сочетании с изменениями гемодинамических.

Клиническая картина КИК включает выраженный болевой синдром, ишемические язвенные дефекты, акро-некрозы, гангрены. Ишемические язвы часто локализуются в апикальных отделах конечностей: в области межпальцевых промежутков, латерального края стопы, пятки, кончиках пальцев. Язвы резко болезненны. Локальная гангрена развивается в апикальных областях, т.н. акральные некрозы. Как правило, постепенно происходит мумификация пораженных участков. Причиной акральных некрозов может быть травма обувью или неправильная обработка ногтевых пластинок. Прогрессирование процесса выражается в распространении гангрены до трансметатарзального уровня, поражении пяточной области, что в большинстве случаев ведет к выполнению первичной ампутации.

Диагноз ОААНК основывается на клинических данных, но может подтверждаться дополнительными исследованиями, например, УЗДГ и рядом тестов: транскутанное напряжение кислорода, определение ЛПИ (см. таблицу 1.2), измерение давления на БПС, осуществлением тредмил-теста. Определение ЛПИ должно быть включено в рутинный протокол обследования пациентов с СД старше 50 лет [5], так как снижение ЛПИ является независимым и четким фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Его однократное определение более информативно, чем определение уровня липидов, холестерина и АД. Также привлекательна экономическая сторона данного вопроса [78].

Таблица 1.2. Оценка лодыжечно-плечевого индекса

ОЦЕНКА	ЛПИ
НОРМА	0.91-1.30
НЕ ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ	0.70-0.90
УМЕРЕННЫЙ СТЕНОЗ	0.40-0.69
ВЫРАЖЕННЫЙ СТЕНОЗ (КИК)	< 0.40
СКЛЕРОЗ МЕНКЕБЕРГА	> 13

Дуплексное ангиосканирование с цветовым картированием и спектральным анализом высокоспецифично и диагностически ценно, что сравнимо, а в ряде случаев и превосходит ангиографию по специфичности и диагностической ценности. В настоящее время золотым диагностическим стандартом является ангиография. Следует помнить, что отсутствие ишемических болей покоя, ПХ даже при наличии пульса на задней большеберцовой и задней артерии стопы, нормальных значениях ЛПИ (≥ 1) и чрескожного измерения парциального давления кислорода (≥ 50 mm.Hg) не исключает ОААНК [51].

Медиасклероз артерий голени (Склероз Менкеберга).

При диабете, помимо ОААНК, развивается как минимум два состояния, которые играют определенную роль в патогенезе ишемии мягких тканей нижних

конечностей. При длительном СД, особенно при безуспешном метаболическом контроле и на фоне периферической полиневропатии, часто развивается медиакальциноз артерий ног, что связано прежде всего с образованием полиневропатии и поражением ПНС. В условиях аутосимпатэктомии нарушается трофика миоцитов сосудистой стенки, сопровождающаяся отложением кальция. В результате артерия становится жесткой трубкой с фиксированным диаметром, что предрасполагает к развитию функциональной ишемии конечности, то есть ишемии, возникающей на фоне состояний, требующих увеличения объемного кровотока во время упражнений и в других условиях (воспаление).

Одним из патогенетических путей формирования этого состояния является гликирование белков артериальной стенки. Накопление конечных продуктов гликирования в стенке сосуда приводит к нарушению структуры эндотелия, возможным тромботическим осложнениям и является субстратом для окклюзии пораженного сосуда. Поражает не только артерии ног, но и коронарные сосуды, аорту, сосуды головного мозга, бедренные артерии. Медиасклероз является независимым и серьезным фактором риска сердечно-сосудистой смертности и может маскировать ОААНК [78]. В дополнение к описанному механизму сама вегетативная невропатия является фактором риска сердечно-сосудистой смертности.

Медиакальциноз подтверждается рентгенологически. Его развитие приводит к потере эластичности стенок артерий и превращению их в жесткие трубки, в результате чего невозможно сжать тонометрическую манжету и определить истинное систолическое давление в лодыжках. Именно поэтому предпочтение отдается определению САД в области БПС. Косвенным подтверждением наличия медиосклероза артерий нижних конечностей является показатель ЛПИ $> 1,3$ и / или превышение САД на лодыжке систолического плечевого давления более 75 мм рт.

Нейро-ишемическая форма СДС

Наличие объективных признаков ХАННК и дистальной полинейропатии позволяет отнести язвенный дефект к разряду нейро-ишемических поражений стоп.

Наиболее частым местом их локализации являются межпальцевые промежутки стоп и дорзальная поверхность пальцев стоп, латеральный край и тыл стопы, а также пяточная область. Болевой синдром косвенно указывает на наличие ишемического компонента в генезе язвенного дефекта. Лечебная стратегия включает общие подходы к лечению язвенных дефектов стоп в сочетании с коррекцией ишемии.

Инфекции у пациентов с СДС

Инфекция СДС является угрожающим заболеванием конечности и в 25-50% случаев является причиной неотложной ампутации. Чаще возбудителями поверхностных инфекций являются G_r^+ кокки. Глубокая инфекция, особенно при наличии некроза или на фоне ишемии, обычно является полимикробной и представляет собой соединение аэробных и анаэробных G_r^+ и G_r^- микроорганизмов. Патогенные микроорганизмы бывают разными на поверхности язвы и на дне её. Инфекционные осложнения делятся на не угрожающие конечности, угрожающие конечности и опасные для жизни конечности [18].

Часто инфекция, не угрожающая конечности представлена целлюлитом диаметром менее 2 см. Появляются классические признаками воспаления: гиперемией, местной гипертермией, отеком и болью. В большинстве случаев при инфекции глубоких тканей сглажены или отсутствуют такие симптомы как, повышение температуры, выраженный лейкоцитоз, увеличение С-реактивного белка, ускорение СОЭ. Такие больные подлежат амбулаторному лечению. При СД адекватного ответа может и не быть из-за сопутствующего облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и вазомоторных нарушений, обусловленных автономной нейропатией. Наличие неприятного запаха свойственно для анаэробных микроорганизмов, что часто косвенно может быть подтверждено обнаружением пузырьков газа в мягких тканях на рентгенограммах. Наличие болевого синдрома свидетельствует о развитии серьезной инфекции с возможным вовлечением глубоких тканей стопы. Нельзя забывать и о возможном осложнении целлюлита - о диабетической гангрене, развивающейся как осложнение инфи-

цирования нейропатических язв, на фоне сохраненного магистального артериального кровоснабжения, как результат септического тромбоза дигитальных артерий.

Нейропатия

Нейропатия вызывает более 60% язв на стопе [11] и поражает пациентов с СД 1 и 2 типа. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к увеличению продукции ферментов, таких как альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа, которые превращают глюкозу в сорбит и фруктозу. По мере накопления этих сахарных продуктов синтез миоинозитола в нервных клетках уменьшается, что влияет на нервную проводимость [11]. Кроме того, микроангиопатия, вызванная гипергликемией, приводит к обратимому метаболическому, иммунологическому и ишемическому повреждению вегетативных, двигательных и сенсорных нервов [12]. Это вызывает снижение периферических ощущений и повреждает нервную иннервацию мелких мышц стопы и прекрасный вазомоторный контроль циркуляции педали [13].

Когда нерв получает травму, пациент подвергается более высокому риску получения незначительной травмы, не замечая ее, пока она не станет язвой. Риск развития язв на стопе у пациентов с потерей чувствительности увеличен в 7 раз по сравнению с не-нейропатическими пациентами с диабетом [4]. СД также влияет на ВНС, приводя к сухости и трещинам кожи, что делает ее склонной к инфекции. ВНС также контролирует микроциркуляцию кожи. Эти изменения в конечном итоге способствуют развитию язв, гангрены и потери конечностей [14,15]. Периферическая невропатия также вовлечена в нейроартропатию Шарко [16, 17].

Ангиопатия

Гипергликемия вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток и аномалии гладких клеток периферических артерий. Эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота, который вызывает расширение сосудов и защищает кровеносные сосуды от эндогенного повреждения. Следовательно, при гипергликемии наблюдается нарушение физиологических свойств оксида азота, который обычно регулирует эндотелиальный гомеостаз, антикоагуляцию, адгезию лейкоцитов, пролиферацию

клеток гладких мышц и антиоксидантную способность. Эндотелиальные сосудорасширяющие средства и оксид азота снижаются, что приводит к сужению кровеносных сосудов [18] и склонности к атеросклерозу [19], что в конечном итоге приводит к ишемии. Микроциркуляция также нарушается из-за артериолярно-веноулярного шунтирования, снижающего кровообращение в нужной области [13]. Гипергликемия при СД также связана с повышением уровня тромбоксана A₂, что приводит к гиперкоагуляции в плазме [20]. Клинически у пациента могут быть признаки сосудистой недостаточности, такие как хромота, ночная боль или боль в покое, отсутствующие периферические импульсы, истончение кожи, выпадение волос на конечностях и т. Д. [21].

Иммунопатия

По сравнению с иммунной системой здорового человека, у пациента с диабетом она гораздо слабее. Инфекция стоп у пациента с СД является угрожающим и изнурительным состоянием конечности. Гипергликемическое состояние вызывает повышение провоспалительных цитокинов и нарушение функций полиморфноядерных клеток, таких как хемотаксис, адгезия, фагоцитоз и внутриклеточное уничтожение [22]. Кроме того, высокий уровень глюкозы в крови является хорошей средой для роста бактерий. Преобладающими организмами при инфекциях диабетической стопы являются в основном аэробные грамположительные кокки, такие как *S. aureus* и β -гемолитические стрептококки [23]. Мягкие ткани стопы, такие как подошвенный апоневроз, сухожилия, мышечные оболочки и фасции, не могут противостоять инфекциям. Кроме того, несколько отделов в ноге связаны между собой и не могут ограничить распространение инфекции от одного к другому. Эта инфекция мягких тканей может быстро распространяться на кости, вызывая остейт. Таким образом, простая язва на стопе может легко привести к осложнениям, таким как остейт / остеомиелит и гангрена, без надлежащего ухода.

Механическое повреждение

Нечувствительные конечности подвержены травмам, о которых часто забывают. На движения стопы, такие как сгибание и разгибание, влияют повреждения мышц стопы. Постепенно это приводит к изменению анатомического каркаса стопы и образованию деформаций. Деформации, в свою очередь, создают аномальные костные выступы и точки давления, в конечном итоге предрасполагающие к язве. Жировые отложения плюсневой кости смещаются дистально, уменьшая амортизирующий эффект головки плюсневой кости и увеличивая точки давления, которые приводят к образованию костных мозолей, которые вызывают разрушение кожи и образование язв [25, 26]. Периферическая невропатия способствует формированию каллуса. Каллус (мозоль) способствует образованию зон повышенного давления и образованию язв [27]. По словам Duckworth и соавт. [28] «аномально высокое давление чаще встречается у пациентов с диабетической невропатией, и почти у всех пациентов с изъязвлением в анамнезе наблюдаются участки высокого давления, которые хорошо коррелируют с местом предыдущего изъязвления». Обычно язвы возникают на подошвенном аспекте большого носок и пятка. Однако плохо подобранная обувь (являющаяся наиболее распространенным источником травмы) [29] может вызвать язву на дорсальной стороне [30]. Следовательно, формирование нейропатической язвы стопы у пациентов с диабетом имеет сложный многофакторный этиопатогенез, при котором области высокого давления, дополненные периферической невропатией и связанными с ней изменениями кожи, приводят к образованию язвы.

Нейроартропатия

Нейроартропатия Шарко - это хроническая безболезненная прогрессирующая дегенеративная артропатия, возникающая в результате нарушения сенсорной иннервации пораженного сустава. Нарушение со стороны ВНС из-за СД вызывает увеличение местного кровоснабжения, и кровотока в покое повышается и становится больше, чем у нормального пациента. Внезапное увеличение кровотока приводит к растворению кальция, что приводит к остеокластической активности кости и, таким

образом, к повреждению кости [31]. Другая теория заключается в том, что повторяющиеся незначительные травмы бессенсорных суставов приводят к переломам и распаду [32]. Продукция провоспалительных цитокинов приводит к неконтролируемому остеолиту при стопе Шарко. Цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β , усиливают экспрессию рецепторного активатора ядерного фактора- κ b (RANKL), который, в свою очередь, вызывает созревание остеокластов, вызывая выработку ядерного фактора- κ b [32]. Отличительной чертой деформации, связанной с этим условием, является коллапс средней части стопы, также известный как «нога рокера». Может быть деформация вальгусной деформации и рыхлые тела в суставной полости. Деформации, связанные с нейроартропатической стопой Шарко, также предрасполагают к рецидивам язв.

Септический артериит и тромбоз дигитальных артерий диабетическая гангрена

Данное осложнение не имеет ничего общего с широко известной гангреной и не является показанием к проведению высоких, больших (выше трансметатарзального уровня) ампутаций. Целлюлит как правило вызывают G^+ кокки и антибактериальная терапия назначается в амбулаторном режиме длительностью 7-14 дней. Применяются следующие схемы: цефалоспорины 1-й поколения (цефалексин), клиндамицин, амоксициллина клавуланат. Левофлоксацин активнее и как и тровафлоксацин, может назначаться в виде монотерапии, особенно при непереносимости β -лактамов и/или клиндамицина [18]. Необходимыми дополнительными условиями лечения являются некрэктомия и разгрузка пораженной конечности. β -лактамы + ингибитор β -лактамаз (тикарцилин клавуланат, ампицилин сульбактам, пиперацилин тазобактам), клиндамицин + фторхинолоны (ципрофлоксацин), клиндамицин + цефалоспорины (цефтазидим), ванкомицин, имипенем + циластатин.

Остеомиелит

У пациентов с СДС инфекция первоначально поражает кортикальный слой кости, развивается остеоит и дальнейшее вовлечение костного мозга ведет к остеомиелиту. Часто развивается остеомиелит фаланг пальцев стоп и плюсневых костей как осложнение существовавшего ранее язвенного дефекта или как следствие травмы.

Ранняя диагностика остеомиелита является важной проблемой наряду с осуществлением дифференциальной диагностики с нейроостеоартропатией. Зондируемые костные структуры в дне раны в 89% случаев говорят о наличии остеомиелита [68].

Рентгенологическое обследование является первичным и необходимым для установления диагноза остеомиелит, однако отсутствие патологии костных структур на рентгенограмме не исключает наличия остеомиелита и требует динамического рентгенологического контроля через 2-4 недели. Классическим рентгенологическим признаком остеомиелита является нарушение целостности кортикального слоя кости с или без сопутствующей фрагментацией. В большинстве случаев по рентгенограмме невозможно провести дифференциальный диагноз между острой фазой нейроостеоартропатии и остеомиелитом. Дополнительные исследования в сочетании с клинической картиной помогут установить правильный диагноз: сцинтиграфия костей стопы, ЯМР-томография, биопсия кости. Диагностическая чувствительность и специфичность ультразвуковой подографии в сравнении со стандартной рентгенографией в двух проекциях, МРТ и сцинтиграфией костей стопы с технецием. Метод УЗ подографии в диагностике остеомиелита костей стопы обладает большой специфичностью, превосходящей рентгенографию, сравнимую с сцинтиграфией, однако уступающую МРТ. Метод дешев, прост, не инвазивный, может использоваться в повседневной клинической практике.

Консервативная терапия при остеомиелите подразумевает своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии в сочетании с местным хирургическим лечением, включающим, некрэктомию и дренирование. Но консервативная терапия пациентов с нейропатическими язвами, осложненными остеомиелитом плюсневых костей не эффективна, при этом не отмечено какой-либо существенной разницы в результатах лечения по сравнению с традиционной хирургической тактикой [59]. Установление диагноза остеомиелит не означает безоговорочный выбор хирургической тактики лечения. Лечебная стратегия определяется индивидуально с учетом топографии процесса, его выраженности, распространенности, наличия сопутствующих заболеваний, навыков ведения подобного рода пациентов. Хирургические вмешательства на стопе должны выполняться только на фоне антибактериальной терапии, пролонгированной до позднего послеоперационного периода. Уровень ампутации выбирается с учетом возможности сохранения опорной функции стопы и адекватного заживления операционной раны. Схема терапии: амоксициллина клавуланат, клиндамицин + фторхинолоны (ципрофлоксацин), фторхинолоны + метронидазол.

Нейроостеоартропатия

Нейроостеоартропатия (НОАП) - неинфекционная деструкция костей и суставов, ассоциированная с нейропатией [67]. Частота формирования НОАП на фоне нейропатии при СД составляет около 5%. При СД первично повреждается стопа и голеностопный сустав, бывает и НОАП коленных суставов и позвоночника. Частота НОАП увеличивается с увеличением длительности СД более 12 лет, при этом не выявлено различий по полу и возрасту. Процесс часто сопровождает декомпенсацию СД вне зависимости от типа СД, чаще носит односторонний характер, только в 9-25% случаев наблюдается двустороннее поражение.

Состояние хронической гипергликемии запускает целый каскад патологических процессов и, в первую очередь, развитие полинейропатии. Поражение автономных нервных волокон ведет к увеличению артериовенозного шунтирования крови, увеличению объемного кровотока в костной ткани и, как

следствие - деминерализации. Помимо этого, развиваются дегенеративные изменения суставно-связочного аппарата. Изначальным фактором, способствующим появлению изменений в костно-суставном аппарате стопы, является потеря суставной чувствительности. Суставы подвергаются экстремальному объему движений, что приводит к перекручиванию капсул и связок, разболтанности и нестабильности суставов. В дальнейшем весовая нагрузка на такие незащищенные суставы приводит к подвывихам, вывихам и остеохондральной фрагментации.

Острая или хроническая, длительно повторяющаяся травма ведут к деструкции суставов, развитию переломов. Травма может носить длительный хронический характер из-за потери защитной болевой чувствительности. Довольно показательны результаты одного популяционного исследования, в ходе которого 73% пациентов не могли определить момент травмы [10]. Результатом является развитие состояния известного как НОАП или стопа Шарко.

Характерна определенная стадийность течения процесса.

Стадия **деструкции** или **острая стадия**. Отмечается развитие деструктивных изменений суставов, остеохондральная фрагментация и секвестрация. Характерна гиперемическая реакция стопы на стороне поражения. Пораженная стопа сухая, теплая, отечна, кожная температура на 2° С выше по сравнению с контрлатеральной конечностью [10, 108]. Характерно отсутствие лихорадки, возможна деформация стопы. В большинстве случаев отмечается практически полное отсутствие боли, однако, довольно часто пациенты испытывают чувство дискомфорта или незначительную болезненность и редко выраженный болевой синдром, при этом отсутствует корреляция между рентгенологической картиной и выраженностью болевого синдрома. Часто определяется патологическая подвижность в необычных местах, крепитация костных фрагментов, гиперподвижность суставов.

Стадия **организации** (подострая). Происходит резорбция мелких секвестров, начинается срастание костных отломков и фрагментов. Клинически отмечается

снижение интенсивности гиперемии, отека и кожной температуры, формируются костные деформации.

Стадия **реконструкции** (хроническая). Характеризуется стабилизацией костных отломков, их ремоделированием, образованием костной мозоли, развитием склеротических процессов. Возможными осложнениями являются развитие деформаций и образование язвенных дефектов, их инфицирование и последующие ампутации.

Основой лечебных мероприятий является длительная иммобилизация (до 3-6 мес), осуществление мероприятий, направленных на предотвращение формирования деформаций (таблица 3). В хроническую стадию проводится подбор и изготовление индивидуальной ортопедической обуви, возможно выполнение хирургической коррекции костных деформаций стопы. В лечении НОАП могут использоваться бифосфонаты [24].

Таблица 1.3. Лечебная тактика при нейроостеоартропатии

Острая стадия	Подострая стадия	Хроническая стадия
<p>Разгрузка</p> <p>Гипсовая лонгета (если</p> <p>Эластичная компрессия</p> <p>есть отек)</p> <p>Костыли</p> <p>Кресло каталка</p> <p>Постельный режим</p> <p>В течение 1-3 мес.</p>	<p>Защита от</p> <p>деформации</p> <p>Ортезирование</p> <p>Минимизация</p> <p>весовой нагрузки</p> <p>В течение 2-6 мес.</p>	<p>Фиксирующая лонгета на длитель-</p> <p>ное время</p> <p>Ортезирование</p> <p>Индивидуальная ортопедическая</p> <p>обувь (с разгрузкой голеностопа,</p> <p>ограничением подвижности мелких</p> <p>суставов стопы, подошва по типу</p> <p>качалки, индивидуальная стелька с</p> <p>разгрузкой зон риска)</p>

1.5. Дифференциальный диагноз язвенных дефектов нижних конечностей

Язвенные дефекты нижних конечностей могут иметь различную этиологию, что требует осуществления дифференциального диагноза (таблица 4). Наиболее часто приходится дифференцировать нейропатические и нейроишемические язвы. Ниже суммированы основные дифференциально-диагностические критерии.

Таблица 4: Дифференциальный диагноз нейропатической и ишемической форм СДС

Нейропатическая язва	Ишемическая язва
Безболезненная	Болезненная
Нормальный пульс, ЛПИ >0.9 Часто ЛПИ >1.3 - медиасклероз артерий голени	Пульс ослаблен или отсутствует, ЛПИ <0.9
Возможно наличие симптомов полинейропатии	Возможно наличие ПХ, ишемических болей покоя
Локализация в точках избыточного плантарного давления	По типу акральных некрозов, часто на пальцах, латеральный край стопы, пяточная область Для нейро-ишемических язв типична локализация в межпальцевых промежутках, областях костных выступов (медиальная поверхность 1 плюсне-фалангового сустава, лодыжки)
Наличие участков гиперкератозов	Наличие участков гиперкератозов не типично
Снижение\отсутствие периферической чувствительности, рефлексов	Снижение периферической чувствительности, рефлексов не типично
Дилатация вен стоп из-за артерио-венозного шунтирования	Коллапс вен стоп

Кожа сухая, стопа теплая	Стопа холодная, бледная или цианотичная, бледнеет при подъеме вверх, отсутствие волос
Специфичные деформации стоп	Деформации стоп не специфичны
Часто высокий рост, злоупотребление алкоголем. В анамнезе могут быть указания на ранее возникавшие язвенные дефекты стоп	Сопутствующие заболевания (ИБС, артериальная гипертензия, дислипидемия). Указания на перенесенные инфаркт миокарда I и/или инсульт. Курение

Что также может помочь в дифференциально диагностике между ишемической и нейропатической формами СДС:

- Цвет кожи стопы: ишемическая форма характеризуется цианотичным, бледным цветом кожи, в то время как нейропатическая ярко-красным.
- Пациенты с ишемической формой СДС чаще всего старше 55 лет. Нейропатическая форма СДС развивается более 5 – 10 лет, а ишемическая – до трёх.
- Костные изменения и нарушения чувствительности преобладают при нейропатической форме, а не при ишемической.
- Для нейропатической формы СДС характерны следующие изменения нижних конечностей: кожа на ногах сухая, теплая, розовая, при этом пульсация на ногах сохранена, присутствует также синдром беспокойных ног (парестезии и сильные боли по ночам). При ишемической форме СДС кожа холодная, влажная, цианотичная, пульсация снижена. Наблюдаются перемежающаяся хромота и боли в состоянии покоя, которые можно устранить при опускании ног вниз.
- При ишемической форме СДС язвы чаще всего локализуются на пятках и на пальцах, в отличие от нейропатической формы, при которой язвы чаще всего находятся между пальцами и на подошве.

При этом при нейропатической форме язвы часто безболезненны, а при ишемической наблюдаются сильные боли.

- Вредные привычки, такие как злоупотребление алкоголем являются причиной развития нейропатической формы синдрома, в то время как курение - ишемической.
- Ишемическая форма часто характеризуется наличием артериальной гипертонии, а ишемическая болезнь - гиперхолестеринемией.

Венозные язвы

Посттромбофлебитический синдром и варикозная болезнь вен нижних конечностей являются наиболее частыми причинами формирования хронической венозной недостаточности нижних конечностей и, как следствие, венозных язв. Часто локализуются в области лодыжек, на медиальной поверхности и в нижней трети голени. Характерны предъязвенные изменения кожи в виде гиперпигментации и индурации. Как правило, не возникает каких-либо сложностей в установлении правильного диагноза, однако, определенные трудности могут возникать при сопутствующем облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. Согласно ряду исследований, около 10-15% венозных язв имеют этиологически значимый артериальный компонент [12, 28]. Язвы эти характеризуются резкой болезненностью, резистентностью к местной терапии, более того, местная компрессия в подобной ситуации недопустима, так как это только ухудшит периферическое кровообращение.

Гипертонические язвы (язвы Martorell)

Не смотря на достижения в гипотензивной терапии, данный тип язвенных поражений нижних конечностей до сих пор представляет определенную проблему. Рефрактерная длительно существующая АГ ведет к субэндотелиальному гиалинозу артериол с последующим развитием ишемии и формированием очагов некроза. Критерии диф. диагностики гипертонической язвы [34]:

- Рефрактерная АГ

- Сохранная периферическая пульсация
- Локализация: нижняя и средняя трети голеней, передне-латеральная, реже задне-латеральная поверхность голеней
- Язвы резко болезненные
- Билатеральное поражение (часто) или язва с одной стороны (часто) и пигментация (след от язвы) с другой
- Края язвы подрывные, синюшного цвета, грануляции вялые, черный краевой некроз
- С учетом сохранного артериального кровотока высока вероятность инфекционных осложнений
- Для верной постановки диагноза рекомендована биопсия

Заболевания соединительной ткани и васкулиты

Как правило, в анамнезе имеется указание на наличие системного заболевания (красной волчанки, ревматоидного артрита). Язвенные дефекты множественные, не большие, с подрывными краями, розово-синюшного цвета, возможно вторичное инфицирование, наиболее типичная локализация язвенных дефектов на передней поверхности голеней и/или тыле стопы. Подобные язвенные дефекты характеризуются довольно резистентным течением, назначаемая иммуносупрессивная терапия цитостатиками по поводу основного заболевания, может вести к ухудшению состояния язвенного дефекта. Для ревматоидного артрита характерно развитие выраженных деформаций стоп, что затрудняет подбор обуви, подобные пациенты, а чаще всего это сочетание ревматоидного артрита и СД 1 типа, требуют особого внимания и индивидуального подхода.

Васкулит как причина язвенного дефекта редок, и помогает в таком случае гистологическое исследование биоптата кожи. Локализация язв аналогичная выше указанной. Язвенные дефекты, как правило, резко болезненные, множественные, с розовато-синюшным подрывным краем и белесым дном, характерно длительное течение, резистентность к местной терапии. Иммуносупрессивная терапия

(преднизолон) в сочетании с адекватной местной терапией может способствовать эпителизации язвенных дефектов. Характерно развитие рецидивов.

Липоидный некробиоз

Частота формирования липоидного некробиоза (ЛН) у пациентов с СД довольно мала и составляет 0,3%. Характерно более частое развитие ЛН у женщин (3:1). Процесс локализуется на передней поверхности голеней, часто билатерально, характерна динамика местного процесса. Первично развивается папула, трансформирующаяся в последствии в более крупную бляшку, имеющую приподнятый красноватый край и несколько западающий атрофичный центр, как правило, желтоватого оттенка. Ульцерация развивается в центральной части и часто покрывает более 1/3 поверхности бляшки. Редко ЛН локализуется на локтевой поверхности предплечья. Спонтанная ремиссия отмечается в 20% случаев.

Диабетические пузыри

Диабетические пузыри образуются спонтанно и являются следствием трофических нарушений кожи на фоне автономного компонента периферической полинейропатии. Характерно образование внутрикожных пузырей, на пальцах стоп, пальцах рук, коже стоп и рук, реже на коже нижних конечностей выше стоп. Провоцирующим фактором формирования довольно крупных пузырей является фрикционная травма из-за трения обуви или одежды. Диабетические пузыри представляют серьезную проблему в плане входных ворот для вторичной инфекции.

1.5.1. Современные критерии диагностики и лечения СДС и анализ исходов

Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей – заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК), возникшее при СД.

Клиническая характеристика ЗАНК у пациентов с СД:

- Раннее начало и быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений;
- Высокая распространенность сопутствующей ИБС и цереброваскулярных заболеваний;
- Высокая распространенность у пациентов с ИМТ > 30 кг/м²;
- Малосимптомное течение ЗАНК, вследствие сопутствующей диабетической полинейропатии, характеризуется стертым, атипичным или отсутствующим болевым синдромом/перемежающейся хромоты;
- Трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей могут развиваться на любой стадии течения ЗАНК;
- Высокая постампутационная смертность.

Особенности поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД:

- Мультисегментарный, симметричный и диффузный характер изменений;
- Преобладает дистальный тип атеросклеротического поражения с вовлечением берцовых артерий и артерий стопы;
- Типичной особенностью диабетической макроангиопатии является медиакальциноз (склероз Менкеберга) подколенной и берцовых артерий, являющийся следствием автономной нейропатии;
- Преобладание протяженных артериальных окклюзий над стенозами;
- Неудовлетворительный коллатеральный кровоток на стопе вследствие подавленного ангиогенеза (и процесса новообразования коллатеральных сосудов)

Диагностика

Для пациентов с ЗАНК характерно несвоевременное обращение за медицинской помощью, нередко на стадии трофических изменений мягких тканей стопы, обусловленное сопутствующей диабетической полинейропатией. Поэтому

всем пациентам с подозрением на ЗАНК показано объективное обследование и инструментальная оценка периферического кровотока.

История болезни и физикальное обследование

Физикальный осмотр должен быть проведен у всех пациентов с диабетом. Хорошо собранный анамнез должен включать в себя длительность СД, симптомы невропатических и периферических сосудов, предшествующие язвы или ампутации и любые другие осложнения СД, такие как ретинопатия или нефропатия [37]. Полная история поможет в оценке серьезности и риска изъязвления стопы.

Сообщается, что обследования ног эффективны для снижения риска ампутаций [38]. Стопа должна быть тщательно осмотрена на наличие патологий, таких как сухость кожи, трещины, деформации и мозоли. Изъязвления, выпуклые вены и повреждения ногтей должны быть обнаружены. Изменения температуры ног должны быть отмечены. Повышение температуры может указывать на воспаление [39], а снижение может указывать на ишемию. Время наполнения капилляров должно быть оценено. Все периферические импульсы должны быть проверены. Боль, покраснение и припухлость голеностопного сустава стопы / голеностопного сустава должны предупредить исследователя о наличии стопы Шарко, которое можно легко спутать с септическим или подагрическим артритом.

Стерильный зонд из нержавеющей стали используется для оценки язвы, чтобы определить глубину и наличие синусовых путей [40]. Местоположение, размер, форма, глубина, основание и края язвы должны быть исследованы клинически. Наличие грануляционной ткани или слизи следует искать в дне язвы, чтобы определить последующее лечение. Диагностика инфекции мягких тканей у пациентов с диабетом иногда затруднена, так как признаки воспаления язвы могут отсутствовать. Инфекция в основном диагностируется на основании наличия клинических признаков и симптомов, таких как покраснение, тепло, нежность, гнойные выделения и лихорадка [9].

Неврологическое тестирование

Сенсорная невропатия может быть проверена с помощью монопнитей и био-тезиометра. Сообщается, что моноволокна Семмса-Вайнштейна просты в использовании и помогают в прогнозировании риска изъязвления и ампутации [41]. Caruto и соавт. [42] предложили проводить ежегодное тестирование всех пациентов с диабетом с помощью нейлоновой монопнити для выявления периферической невропатии. Камертон с частотой 128 Гц также можно использовать для проверки вибрационных ощущений на кончике большого пальца ноги с двух сторон, поскольку дистальные метаболические нейропатии более выражены. Болевые ощущения также должны быть проверены. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) с глубоким дыханием или ортостатическим артериальным давлением измеряется для выявления вегетативной невропатии [43], и любое снижение или отсутствие ВСР считается самым ранним признаком вегетативной невропатии при СД [44]. Специализированные тесты на судомоторную дисфункцию включают тестирование терморегуляторного потоотделения, количественное тестирование судомоторного рефлекса аксона, оттиск силикона, реакция симпатической кожи (SSR) и количественное тестирование прямого и непрямого аксонного рефлекса [45]. Эти тесты могут быть использованы в различных комбинациях для локализации поражения вегетативной дисфункции (пре-ганглионарной или пост-ганглионарной) [45].

Лабораторные исследования

Стандартная процедура включает измерение уровня глюкозы в крови и мочи на содержание глюкозы и кетонов. Другие исследования, такие как ОАК, уровень мочевины в крови, электролиты и уровень креатинина, должны регулярно контролироваться. Гликозилированный гемоглобин (HbA1C) важен для определения общего гликемического контроля пациента, так как HbA1c показывает среднюю концентрацию сахара в крови лучше всего за предыдущие недели или месяцы [46]. Печеночные и почечные функциональные тесты необходимы для мониторинга метаболического статуса пациента. СОЭ может быть проведена для оценки наличия и реакции на лечение инфекций, таких как остеомиелит [47]. Обычные исследование

раневых культур не рекомендуются, поскольку все раны содержат микроорганизмы [9]. Однако при наличии инвазивной инфекции культуры из более глубоких тканей помогут идентифицировать вызывающие микроорганизмы.

Визуализация

В случае СДС трудно оценить глубину язвы, особенно когда гной и слизь покрывают ее. Кроме того, трудно определить степень глубокой инфекции, так как при субфациальном сепсисе количество воспалительных реакций минимально [48]. Рентгеновские снимки помогают определить глубину изъязвления стопы и оценить наличие костной инфекции или нейроартропатии. При стопе Шарко на рентгенограммах могут быть выявлены костные эрозии, переломы, подвывих / вывих нескольких суставов, остеосклеротические признаки или объединенные переломы [17]. МРТ стала популярным исследованием многих проблем стопы. При СДС это особенно полезно для выявления инфекции и стопы Шарко. МРТ используется для оценки степени инфекции стопы путем выявления глубины изъязвления, отеков и локализованных скоплений жидкости в мягких тканях, суставах и сухожильных влагалищах. ПЭТ демонстрирует высокую специфичность для остеомиелита [32].

Другие исследования

У большинства пациентов с СДС может быть скрытый остеомиелит. Newman et al. обнаружил, что сканирование лейкоцитов с использованием индия-111 на 89% чувствительно для диагностики остеомиелита при СДС [49]. Лечение ишемических язв неизменно требует хирургической реваскуляризации, и поэтому первостепенное значение имеет их дифференциация от нейропатических язв. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) или палце-плечевой индекс могут быть использованы для определения степени сосудистой проблемы [50]. Значения ниже 0,9 указывают на наличие обструкции [51], в то время как ЛПИ менее 0,4 связан с некрозом тканей и значительным риском для ампутации [52]. Рекомендовано проводить скрининг ЛПИ каждые 5 лет у пациентов с диабетом без каких-либо признаков / симптомов сосудистой недостаточности. Также сообщается, что пульсовая оксиметрия так же эф-

фективна, как и ЛПИ, и чувствительность теста будет улучшена при использовании вместе с ЛПИ [53]. Метод чрескожного натяжения кислорода является надежным показателем перфузии кожи, так как перфузионная перфузия кожи является критической физиологической детерминантой заживления язвы. TcPO₂ менее 20 мм рт.ст. был связан с ранней неудачей заживления ран [54]. Другие исследования по выявлению сосудистой недостаточности включают измерение абсолютного давления на носке, ультразвуковую доплерографию, дуплексную ультрасонографию, регистрацию объема пульса и ангиографию (КТ, МРТ или контраст). Педобарография - это исследование давления стопы, которое широко используется при исследовании диабетической стопы [55]. Было также предложено измерение пикового подошвенного давления в обуви и босиком для оценки риска для стопы и предотвращения язв [56].

Неинвазивные гемодинамические тесты

Ультразвуковая доплерография и доплерометрия с подсчетом ЛПИ (соотношение САД в артериях стопы и САД в плечевой артерии). Снижение ЛПИ ниже порогового значения 0,9 означает наличие ЗАНК.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) - это тест, который используется для облегчения диагностики ЗПА. Этот тест использует прибор для измерения артериального давления с надувными манжетами, а также измерения артериального давления в верхней части руки и лодыжки. Оборудование может быть ручным или цифровым с автоматическим электронным расчетом артериального давления. ЛПИ широко используется для оценки ЗПА, специализированными медсестрами, врачами, хирургами и ортопедами, работающими в больницах. Делением кровяного давления, записанного на лодыжке, на давление, регистрируемое на руке, получают отношение. Отношения от 0,90 до 1,30 считаются нормальными для взрослых, показатели отношения менее 0,8 показывают, что имеется ЗПА. Более низкие показания (<0,7) позволяют предположить, что заболевание является тяжелым, и у людей могут развиваться язвы и гангрена. Люди с легкой до умеренной ПАД могут прийти к постановке диагноза по нескольким маршрутам при использовании ЛПИ:

во время обычных диабетических проверок стопы в общей практике, в клинике здоровья населения или в лечебных учреждениях, и при прохождении скринингового теста на предмет ЗПА у людей, которые не имеют никаких симптомов.

После постановки диагноза ЗПА, лечение будет включать в себя прописывающую вторичную профилактику и советы по образу жизни (физические упражнения, отказ от курения, диета, вес), а также для тех, у кого нарушения качества жизни, лечение может включать в себя контролируруемую ЛФК, или реваскуляризацию, которые обычно включают в себя эндоваскулярное лечение, а не хирургическое вмешательство.

Измерение пальцевого систолического давления и пальце-плечевого индекса (ППИ). Снижение ППИ ниже порогового значения 0,75 означает наличие ЗАНК

ЛПИ в пределах 0,0 - 1,3, и $< 0,75$ и трехфазная форма доплеровской кривой исключают ЗАНК у пациентов с СД.

Рутинные неинвазивные тесты не являются абсолютным критерием диагностики ЗАНК у пациентов с СД. Поэтому рекомендуется комбинированное применение прикроватных тестов.

Методы визуализации

Главная задача визуализации – выявление поражения артериального русла с целью последующего восстановления кровотока с применением эндоваскулярного и/или открытого хирургического лечения.

Особое внимание следует уделять оценке окклюзирующих поражений в артериях голени и стопы, поскольку именно эти сегменты подвержены наиболее выраженным морфологическим изменениям у пациентов с СД.

1. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДС).

Показания: Все пациенты с СД из группы риска ЗАНК (все пациенты с СД2 типа и СД1 типа с длительностью заболевания более 20 лет)

Преимущества:

- Оценка характера внутрисосудистых образований и функциональных параметров артериального кровотока;
- Высокая чувствительность и специфичность УЗДС позволяет осуществление реваскуляризации артерий нижних конечностей у большинства пациентов с СД без дополнительного применения других методов визуализации;
- Доступность и низкая стоимость;
- Неинвазивность и безопасность;
- Возможность многократного применения.

Недостатки:

- Зависимость от оператора;
- Большая длительность исследования;
- Невозможность одновременной визуализации всего артериального русла;
- Наличие труднодоступных для визуализации артериальных сегментов.

Учитывая мультифокальный характер атеросклеротического поражения всем пациентам с ЗАНК показано осуществление УЗДС брахиоцефальных артерий.

2. Магнитнорезонансная ангиография (МРА)

Показания: Пациенты с ЗАНК перед осуществлением реваскуляризации

Преимущества:

- Возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы;
- Кальциноз артериальной стенки не влияет на число артефактов МР-изображения.
- Низкий риск нефротоксичности и отсутствие лучевой нагрузки.

Ограничения:

- Эффект наложения вен может ухудшать качество изображения артерий голеней;
- Сильное магнитное поле исключает применение МРА у пациентов с водителями ритма, нейростимуляторами, внутримозговыми шунтами, кохлеарными имплантатами и т.д., а также у пациентов с клаустрофобией.
- Возможна полная или частичная потеря сигнала от стентов вследствие эффекта экранирования;
- Риск системного нефрогенного фиброза (редко);
- Высокая стоимость исследования и невозможность многократного применения.

3. Мультиспиральная компьютерная ангиография

Показания: Пациенты с ЗАНК перед осуществлением реваскуляризации.

Преимущества:

- Возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от стопы;
- Оценка характера внутрисосудистых образований.

Ограничения:

- Неудовлетворительное изображение кальцинированных артерий голени;
- Риск контраст-индуцированной нефропатии и лучевая нагрузка;
- Высокая стоимость оборудования и невозможность многократного применения.

4. Рентгенконтрастная ангиография (РКАГ)

Показания: Пациенты с ЗАНК перед реваскуляризацией при неэффективности или невозможности применения неинвазивных методов визуализации.

Преимущества: Возможность быстрого получения оптимального изображения артериального русла от аорты до стопы;

Ограничения:

- Инвазивность
- Риск контраст-индуцированной нефропатии и лучевая нагрузка;
- Риск послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с ССЗ
- Невозможность оценки сосудистой стенки и функциональных параметров кровотока
- Неудовлетворительное контрастирование артерий дистальнее места окклюзии
- Невозможность многократного применения.

Предпочтительно применение диагностической РКАГ в качестве первого этапа эндоваскулярного вмешательства.

Методы оценки микроциркуляции**1. Транскутанная оксиметрия (ТО)**

Показания: Оценка тяжести ишемии конечности у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК, прогноза заживления язв, эффективности консервативного лечения и исходов реваскуляризации, определение уровня ампутации конечности

Преимущества:

- Неинвазивность
- Отсутствие влияния кальциноза и окклюзий артерий нижних конечностей на результаты исследования

Ограничения:

- Отек мягких тканей и тяжелая инфекция на стопе
- Сердечно-легочная недостаточность, анемия

Физиология теста. Чрескожное давление кислорода (TcPO₂) измеряет избыточную диффузию кислорода из эритроцитов, когда они проходят через капиллярную циркуляцию. Это давление отражает метаболическое состояние смежных интерстициальных пространств. TcPO₂ измеряется путем электрохимического восстановления на катоде, помещенном на кожу.

Методика. Чрескожное давление кислорода измеряют, помещая нагретый зонд на кожу. Стандартные 44 градуса Цельсия вызывают расширение сосудов и местную реактивную гипертермию. Кислород, разряжающий кожу и катод в зонде, уменьшается. Это уменьшение пропорционально количеству молекул кислорода (Матъе и Мани, 2007 г.) и измеряется как давление кислорода. Распространенные места измерения включают в себя тыльную поверхность стопы, передне-среднюю часть голени примерно на 10 см ниже надколенника и бедро на 10 см выше надколенника. Подключичная область часто используется в качестве контрольной точки из-за ее близкого анатомического расположения к коронарной перфузии и низкой вероятности артериальной недостаточности. Измерения давления могут быть улучшены, если пациент тренируется, увеличивая метаболическую потребность и потребность в кислороде. Размещение ноги в зависящем положении дополнительно увеличивает оксигенацию, предоставляя дополнительную

информацию об имеющихся запасах артерий. Измерение TcPO₂ также может проводиться у пациентов, у которых подозревается артериальная хромота. В этой ситуации нормальные потребности метаболизма кислорода в достаточной степени обеспечиваются. Однако, когда к конечности прикладывается стресс, потребность в кислороде увеличивается и превышает кислород, поступающий из-за недостаточного артериального потока (Franzeck et al. 1982). Чтобы проверить это, измерения напряжения чрескожного кислорода могут выполняться во время упражнений пациента. Также важно учитывать, что измерение TcPO₂ в состоянии покоя с большей вероятностью позволяет диагностировать заболевание при более тяжелых окклюзиях из-за отсутствия метаболической потребности, когда пациент отдыхает во время обследования. Бирн и соавт. сравнил чрескожное измерение кислорода с ангиографией. Они обнаружили, что чувствительность к TcPO₂ составляет 100% после тренировки, но падает до 77% в покое (Burne, et al. 1984). Это поразительное падение чувствительности является аргументом для стандартного теста TcPO₂.

Интерпретация результатов. Значения TcPO₂ для нормальных конечностей составляют 50-60 мм рт.ст., хотя значения, превышающие 55 мм рт.ст. в любом месте, независимо от возраста, считаются нормальными (Cina, et al, 1984). Заживление раны считается незатронутым при давлении менее 40 мм рт. Ст. (White, et al. 1982). Давление 20 мм рт. ст. Наблюдается у ног с болью в покое, ишемическими язвами и / или гангреной, тогда как давление ниже 20 мм рт. ст. Обычно требует ампутации (Oh, et al. 1987).

2. Измерение перфузионного давления кожи - кровяного давления, необходимого для восстановления капиллярного кровотока после индуцированной окклюзии.

Показания: Оценка тяжести ишемии конечности у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК

Преимущества:

- Простой, воспроизводимый, не требует много времени
- Применим у пациентов после ампутации пальцев
- Не зависит от кальциноза артерий нижних конечностей и в меньшей степени, чем другие тесты зависит от отека мягких тканей

Ограничения:

- Тяжелая инфекция на стопе
- Предоставляет данные ограниченной области кожи под датчиком

Физиология теста. Перфузионное давление кожи (SPP) использует лазерный доплер и манжету для оценки реактивной гиперемии. SPP измеряет давление, при котором кровотоки впервые возвращается в капилляр во время контролируемого сброса окклюзионного давления.

Метод. Лазерный датчик находится в нужном месте, а манжета под давлением - на лодыжке. Манжета надувается до тех пор, пока не произойдет окклюзия артериального потока к конечности, а затем будет выпущена. По мере восстановления артериального кровотока и возникновения последующей реактивной гиперемии лазерный датчик считывает результирующие артериолярные давления. Интерпретация результатов. Перфузионное давление на коже, превышающее 40 мм рт. ст., считается неишемическим, в то время как крайняя ишемия отмечается между 30 и 40 мм рт. Рана вряд ли заживет при давлении ниже 30 мм рт. ст. (Castronuovo et al., 1997).

У пациентов с КИК SPP был на 80% точным в диагностике этого состояния (Castronuovo, et al., 1997). Точно так же Faris и коллеги обнаружили, что SPP был полезен в прогнозировании заживления язв или гангрены стоп у 35 из 40 пациентов с диабетом с уровнями выше 40 мм рт. И наоборот, выздоровление было бы маловероятным, если SPP был менее 40 мм рт. Ст. (Faris, et al. 1985). Ямада и др.

изучал большую группу из 211 пациентов с ишемическими конечностями. Однако эта когорта не была ограничена только больными диабетом. Как и в вышеупомянутых исследованиях, эта группа также обнаружила порог в 40 мм рт.ст. как показатель, свидетельствующий об изъязвлении заживления или гангрене, но с несколько меньшей чувствительностью и специфичностью (72% и 88% соответственно) (Yamada, et al. 2008). Было обнаружено, что у 85 конечностей 71 пациента, направленного в сосудистую лабораторию, измерение давления перфузии кожи тесно коррелирует с измерениями давления на пальцах ног (Tsai, et al. 2000), что позволяет заменить SPP давлением на пальцы ног. Это является значительным преимуществом в определенных обстоятельствах, поскольку может быть нецелесообразно определять давление на носок из-за общности ран на пальцах ног.

3. Флуоресцентная ангиография (ФАГ) с индоцианином зеленым.

Показания: оценка перфузии мягких тканей стопы у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК.

Преимущества:

- Возможность оценки перфузии мягких тканей стопы на большой площади;
- Определение жизнеспособности тканей стопы в ходе хирургического лечения и в исходе реваскуляризации конечности;
- Отсутствие влияние кальциноза и окклюзий артерий на результаты исследования

Ограничения:

- аллергическая реакция на йод;
- наличие инфекционного процесса в тканях стопы

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) характеризуется одним из двух следующих критериев:

Постоянная боль в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более и/или

Трофическая язва или гангрена пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности О В отсутствии трофических нарушений покровных тканей систолическое давление в артериях голени < **50** мм рт. ст или на уровне пальца < **30** мм рт.ст, ТсРО₂ < **25** мм рт.ст., перфузионное давление кожи < **40** мм рт.ст.

При наличии язвы или гангрены диагноз КИНК предполагается при лодыжечном давлении < **70** мм рт. ст или пальцевом давлении < **50** мм рт. ст.

Алгоритм диагностики ЗАНК у пациентов с СД

Данные осмотра и анамнеза:

- Клинические симптомы/признаки ЗАНК
- Пальпация пульса на артериях нижних конечностей

Умеренная ишемия нижней конечности:

- Пульс на стопе ослаблен или не определяется
- Пальцевое давление ≥ 30 мм рт.ст. ТсРО₂ ≥ 25 мм рт.ст.
- Перфузионное давление ≥ 40 мм рт.ст.
- ЛПИ $\geq 0,5$

Критическая ишемия нижней конечности:

- Пульс на стопе не определяется
- Пальцевое давление < 30 мм рт.ст.
- ТсРО₂ < 25 мм рт.ст.
- Перфузионное давление < 40 мм рт.ст.
- ЛПИ < 0,5

ЗАНК вероятно, если:

- Жалобы на перемежающуюся хромоту или боль в покое
- Пульсация на обеих артериях стоп ослаблена или не определяется
- Допплеровский сигнал монофазный, двухфазный или отсутствует на одной или обеих артериях стоп
- ЛПИ < 0,9
- ППИ < 0,75

Оценка тяжести ишемии конечности

Неинвазивные тесты:

- Оценка доплеровского сигнала на обеих артериях стопы
- Измерение ЛПИ и ППИ

Шкала балльной оценки симптомов нейропатии

(Neuropathy Symptom Score)

Название симптома	Баллы
<i>Жжение, онемение, покалывание</i>	2
<i>Утомляемость, судороги, боли</i>	1
<i>Локализация:</i>	
<i>Стопы</i>	2
<i>Икры</i>	1
<i>Другая</i>	0
<i>Время возникновения:</i>	
<i>только ночью</i>	2
<i>ночью и днем</i>	1
<i>Днем</i>	0
<i>сразу после пробуждения</i>	1
<i>Уменьшение симптоматики:</i>	

<i>при ходьбе</i>	2
<i>Стоя</i>	1
<i>Лежа</i>	0
<i>Сумма баллов</i>	

Интерпретация результата:

- 3 – 4 балла – умеренная нейропатия
- 5 – 6 баллов – выраженная нейропатия
- 7 – 9 баллов – тяжелая нейропатия.

Оценка состояния артериального кровотока

Методы	Признаки поражения
Обязательные методы исследования	
Измерение ЛПИ*	ЛПИ < 0,9*
Дополнительные методы исследования	
Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий	Отсутствие окрашивания при исследовании в режиме цветного дуплексного картирования
Рентгенконтрастная ангиография с субтракцией	Дефект контуров, дефект наполнения
МСКТ- и МР- ангиография	Дефект контуров, дефект наполнения
Транскутанная оксиметрия	TcpO ₂ < 35 мм рт. ст.

* лодыжечно-плечевой индекс имеет диагностическое значение только в отсутствие медиокальциноза артерий

Определение критической ишемии нижних конечностей у пациентов с СД

Бактериологическое исследование тканей раны при определении микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. При

отсутствии факторов риска формирования СДС показано скрининговое обследование 1 раз в год.

Монофиламентная проба Семмеса-Вайнштейна

Монофиламентная проба Семмеса-Вайнштейна применяется для определения защитной чувствительности стоп — определение способности ощущать легкое прикосновение нейлонного зонда (монофиламента Семмеса Вайнштейна).

Для определения защитной чувствительности стоп используют зонды трех размеров (4,17; 5,07 и 6,1), пружки которых оказывают постоянное давление, равное 1, 10 и 75 г соответственно.

Бирке (Birke) и Симс (Sims), обследовав с помощью всех трех размеров 28 пациентов с СД и 72 пациентов лепрой (проказой), пришли к выводу, что утрата чувствительности к давлению силой 10 г (оказываемому микрофиламентом размера 5,07) оказывается статистически значимым независимым прогностическим фактором риска формирования язв стопы. Опираясь на это исследование, Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation) и Всемирная организация здравоохранения рекомендовали регулярно проводить больным СД пробу с микрофиламентом Семмеса-Вайнштейна размера 5,07 (сила давления 10 г).

Техника выполнения микрофиламентной пробы

Пациент лежит на спине с закрытыми глазами. Дозированное давление на определенные точки стопы осуществляют, сгибая нейлоновую нить на 1 секунду.

Оценка результата пробы расценивается как положительный, т.е. указывающий на нейропатию. Неспособность ощущать давление микрофиламента размером больше 4 (силой давления 10 г), или отрицательный ответ - отсутствие нейропатии. Единого мнения о том, как лучше накладывать микрофиламент и как интерпретировать результаты, нет. Используют разное число точек наложения

зонда (от 1 до 10) и разные критерии оценки защитной чувствительности. Специфичность и чувствительность пробы у разных исследователей не совпадают. Lee и соавт. в своем недавно опубликованном исследовании использовали 10 точек и оценивали диагностическую ценность каждой из них по отдельности и в сочетаниях. По их мнению, проба высокочувствительна и специфична. Еще важнее то, что чувствительность и специфичность определения на головках третьей и пятой плюсневых костей не ниже, чем определения во всех 10 точках вместе взятых. Подобным образом, утрата чувствительности подошвы над головками третьей и пятой плюсневых костей столь же диагностически значима, как утрата чувствительности более чем в 4 из 10 традиционных точек (чувствительность 93,1%, специфичность 100%). Определение чувствительности микрофиламентом в двух точках — не менее эффективный метод выявления диабетической нейропатии, чем определение в десяти точках. Использование такой пробы в широкой практике несложно и экономически выгодно, хотя судить о тяжести нейропатии по ее результатам невозможно.

Диагностические методы оценки морфологического и функционального состояния сосудистого русла пациентов с СД

В настоящее время имеется широкий выбор диагностических методов, используемых для оценки морфологического и функционального состояния лимфатической системы (Любарский М.С., Колпаков М.А., Хапаев Р.С., 1999). В литературе подробно описаны диабетическая ангиопатия, нейропатия, остеоартропатия, однако, отсутствуют углубленные систематизированные данные об изменениях лимфатической системы нижних конечностей при сахарном диабете и о связи этих изменений с другими звеньями патогенеза синдрома стопы диабетика. В то же время доказана важность комплексной оценки функционального состояния сосудистого русла у пациентов с системной патологией, отражающейся на регионарном уровне (регион нижних конечностей) (Stockl K. et al., 2004).

Подобным образом, актуальной проблемой хирургии является поиск путей улучшения результатов комплексного лечения пациентов с СДС, необходимость

углубленного изучения строения и функции артериального русла, на основе изучения связи его состояния с состоянием лимфатического русла и создание новых лимфотропных технологий лечения. Поиск новых звеньев патогенеза нарушений гемолимфоциркуляции в регионе нижних конечностей при синдроме диабетической стопы необходим для обоснования эффективной комплексной программы обследования и лечения пациентов с осложненным течением СД.

1.6 Лечение СДС и хронических ран другой этиологии

Стандартный уход за СДС в идеале обеспечивается междисциплинарной командой, обеспечивающей гликемический контроль, адекватную перфузию, местный уход за раной и регулярную обработку зубов, разгрузку стопы, контроль инфекции соответствующими антибиотиками и ведение сопутствующих заболеваний. Обучение пациентов помогает в профилактике язв и их рецидивов.

Хирургическая обработка раны. Язвы заживают быстрее, когда рана чиста, так как омертвевшие некротические ткани препятствуют миграции клеток и predisполагают их к инфекции и препятствуют заживлению. Повторная обработка раны может ускорить заживление, удаляя мертвую некротическую ткань, твердые частицы или инородные вещества, и снижая бактериальную нагрузку [57]. Общепринятым способом является использование скальпеля и удаление всех нежелательных тканей, включая каллус. Поскольку некротическая ткань часто выходит за пределы язвенного ложа, некоторые авторы рекомендуют провести либерализацию более глубоких тканей за границей язвы [58]. Используя повторные «частичные» санации и травяные напитки, Wong et al. [59] сообщили о 87% успеха в спасении конечностей. Они заявили, что радикальная обработка приводит к непреднамеренному повреждению сосудистой системы местной ткани.

Другой подход заключается в том, чтобы полностью удалить хроническую язву и нижележащие костные протуберанцы и превратить ее в свежую язву. Некоторые авторы сообщают о хороших результатах [60,61]. Другие методы обработки ран включают физическую обработку с использованием влажных и сухих повязок;

гидродиссекция или гидроцизия с использованием солевого пучка высокого давления; ферментативная обработка с использованием ферментов, таких как коллагеназа и папаин, в качестве препаратов для мази; аутолитическая обработка с использованием влагоудерживающих повязок; и биологическая обработка с использованием личинок обыкновенной зеленой бутылочной мухи (*Lucilia sericata*). Терапия личинками рекомендуется для СДС, когда хирургическая обработка и антибиотики не могут улучшить заживление тканей [62]. Изредка острая санация сочетается с другими формами санации для достижения заживления язвы.

Перевязочный материал

Используемые перевязочные материалы включают марлевые повязки, увлажненные физиологическим раствором; влагоудерживающие повязки (гидрогели, гидроколлоиды, гидрволокна, прозрачные пленки и альгинаты), которые обеспечивают физическую и аутолитическую санацию соответственно; и антисептические повязки (серебряные повязки, кадексомер). Исследуются новые передовые повязки, например, гель Vulnamin ©, изготовленный из аминокислот и гиалуроновой кислоты, наряду с эластocomпрессией показал положительные результаты [63]. Promogran © от Johnson and Johnson's представляет собой лиофилизированный матрикс, состоящий из коллагена и окисленной регенерированной целлюлозы [64]. При контакте с раневым экссудатом он образует биоразлагаемый гель, который физически связывает и инактивирует матричные металлопротеазы, которые влияют на заживление ран. Рандомизированное контрольное исследование показало, что оно эффективно, особенно при язвах продолжительностью менее шести месяцев [65].

Лечебный мёд обладает противовоспалительными, антисептическими и осмотическими свойствами и используется как таковой или в сочетании со стерильными повязками [66].

Разгрузка

Полное контактное литье (Total Contact Cast - ТСС), съемные литые ходунки, нестандартные ботинки, полусапожки, мягкие туфли на каблуках, мягкие носки,

вкладыши для обуви, инвалидные коляски, костыли и т.д. использовались для разгрузки стопы для предотвращения и лечения СДС. Цель их состоит в том, чтобы уменьшить подошвенное давление путем перераспределения его на большую площадь, чтобы избежать сдвига и трения, а также приспособиться к деформациям. В рандомизированном контрольном исследовании сравнивали эффективность ТСС, съемного литого ходунка и полусапожка у пациентов с СДС и обнаружили, что этот метод является наиболее эффективным методом [67]. Также было установлено, что ТСС превосходит традиционные повязки при лечении СДС [68]. Однако ограничивающие факторы для нестандартной обуви включают потребность в обученном персонале для её применения и высокие затраты из-за необходимости частой смены состава.

Съемные литые ходунки, такие как ходунки Aircast, позволяют следить за изменениями кожи и одежды. Они более экономически эффективны, чем ТСС. Недавний систематический обзор показал, что несъемные разгрузочные устройства более эффективны для заживления язвы, чем съемные разгрузочные устройства (например, съемные литые ходунки) [70].

Основой лечения СДС является достижение компенсации углеводного обмена, которая достигается при коррекции, проводимой сахароснижающей терапией. При наличии инфекционных осложнений, ишемических поражений и гипергликемии требуется обязательный перевод пациентов на инсулинотерапию. Так, гипергликемия, превышающая 10 ммоль/л, не только препятствует заживлению раны, но и усугубляет иммуносупрессию.

Большое внимание отводится разгрузке пораженной конечности, используются различные варианты: специальные разгрузочные каблучки, контактный гипс, костыли, кресло-каталка, постельный режим. Без адекватной разгрузки эпителизация язвенного дефекта в области подошвы мало вероятна. Даже кратковременная ходьба в течение 10-20 минут может свести на нет все результаты лечения.

Необходимо четко мотивировать пациента на необходимость полной разгрузки пораженной конечности, вариант разгрузки выбирается индивидуально, в зависимости от локализации язвы, активности пациента, его материальных возможностей.

Антибактериальная терапия

Выбор антибиотика определяется следующими позициями:

- Вид и тяжесть поражения
- Чувствительность микрофлоры
- Фармакокинетика и фармакодинамика препарата с учетом наличия осложнений у пациента
- Использование только бактерицидных препаратов из-за дефекта функции лейкоцитов
- Безопасность для пациента
- Доступность
- Стоимость

Пациентам с поверхностными язвенными дефектами, без признаков инфицирования и без нарушения магистрального кровотока назначение антибиотиков нецелесообразно. Пациентам с недавно образованной язвой и умеренным инфекционным воспалением назначение антибактериальных препаратов может проводиться эмпирически (без взятия посева) с учетом преимущественного воздействия на Gr+ кокки. В случае наличия ишемии, умеренной инфекции, длительно незаживающей язвы необходимо взятие посева из раны, назначение антибактериальной терапии с учетом полимикробной флоры, лечение может проводиться в амбулаторных условиях. Назначение вазоактивных препаратов в большинстве случаев не оправдано, а в случае наличия инфекционного поражения опасно из-за возможности быстрого распространения инфекции. При тяжелой инфекции необходима срочная госпитализация, хирургическая обработка очага инфекции и в/в антибактериальная терапия. Показаниями для госпитализации яв-

ляются следующие состояния: сепсис, инфекции, угрожающие конечности, инфекции у пациентов с ХАННК, декомпенсация СД и/или обострение сопутствующей соматической патологии на фоне инфекционного процесса.

Наиболее часто в амбулаторных условиях используются следующие схемы эмпирической антибактериальной терапии:

- Амоксициллин\клавуланат 625 мг x 3 раза в день
- Левофлоксацин 500 мг в сутки
- Ципрофлоксацин 750 мг x 2 раза в сутки +Метронидазол 500 мг x 3 раза в день Или +Клиндамицин по 150-300 мг x 4 раза в день
- Амоксициллин\клавуланат 625 мг x 3 раза в день +Метронидазол 500 мг x 3 раза в день Или + Клиндамицин по 150-300 мг x 4 раза в день

При назначении антибиотиков учитывают комплаентность пациента, ибо причинами её снижения могут быть: неспособность выполнять предписания врача, высокая стоимость антибиотиков, нарушение зрения, энцефалопатия, помимо этого, улучшение самочувствия через несколько дней терапии зачастую ведет к отказу от антибактериальной терапии. Для таких пациентов лучше воспользоваться госпитализацией и парентеральной антибиотикотерапией. Важна и неадекватно малая продолжительность антибактериальной терапии. Так при консервативном ведении пациентов с остеомиелитом длительность антибактериальной терапии составляет от 4-6 недель до 3-6 месяцев. Длительность антибактериальной терапии при наличии инфекции, не угрожающей конечности, составляет 1-2 недели, при умеренной инфекции 2-4 недели, при инфекции мягких тканей 2-4 недели [79].

Коррекция ишемии

Эффективными методами лечения КИК являются реконструктивная хирургия и ампутация [30, 35, 46, 57, 64, 80, 92, 101, 122]. Что методом лечения является реконструктивная сосудистая хирургия. Перед реконструкцией ампутация не имеет преимуществ [35, 80, 92, 101].

Тактика первичного лечения ХАННК зависит от: состояния дистального артериального русла, анатомии, степени нарушения периферического кровотока, протяженности и степени окклюзии, наличия сопутствующей соматической патологии. Даже при отсутствии возможности провести реваскуляризацию на фоне адекватного ведения язвенных дефектов с выраженным артериальным компонентом, можно добиться эпителизации язвы.

Следовательно, пациенты с ХАННК при отсутствии острых осложнений могут вестись консервативно в специализированном центре и потенциально являются кандидатами на эпителизацию. Отсутствие положительной динамики в состоянии язвы на фоне терапии является четким показанием осуществления реваскуляризации. Вероятность потери конечности в данном случае не превышает 20%. Ограничение составляют пациенты с ХАННК с уже развившейся гангреной, остеомиелитом, острыми инфекционными осложнениями, обширными язвенными дефектами с вовлечением глубоких тканей (сухожилия, капсулы суставов), в данном случае целесообразна госпитализация, парентеральная антибактериальная терапия, выбор тактики хирургического лечения.

Распространенная гангрена, состояние дистального артериального русла, исключающее возможность осуществления шунтирующей операции и функциональная несостоятельность конечности (обездвиженные неврологические больные) - состояния, которые могут рассматриваться как показания для выполнения первичной ампутации конечности. Больные с ОААНК независимо от наличия или отсутствия СД являются равноценными кандидатами на хирургическое лечение. Более того, доказано, что при поражении магистрального кровотока у пациентов с СД дорзальные артерии стоп реже содержат атеросклеротические бляшки и в меньшей степени подвергаются медиасклерозу по сравнению с тиббиальными артериями. Подобным образом, дистальные артерии могут быть использованы при проведении дистальных шунтирующих операций [45].

В настоящее время доказана неэффективность осуществления поясничной симпатэктомии у пациентов с СД, так как у подавляющего большинства пациентов

на фоне нейропатии происходит аутосимпатэктомия [106, 110, 115]. Более того, после осуществления симпатэктомии увеличивается риск формирования медиакальциноза, тем самым ухудшается прогноз у оперированных пациентов [59]. Выполнение симпатэктомии возможно лишь при соблюдении следующих условий [115]:

- ЛПИ $> 0,3$
- Поверхностные ишемические некрозы в пределах пальцев стоп
- Отсутствие диабетической периферической полинейропатии
- Исчезновение клинической симптоматики после пробной блокады поясничного симпатического сплетения
- Допустимый операционный риск для ретроперитонеального доступа.

Следует отметить, что в подавляющем числе случаев клиническое улучшение носит, как правило, временный характер.

Строгий гликемический контроль должен поддерживаться с использованием диабетической диеты, пероральных гипогликемических агентов и инсулина. Инфекции мягких тканей и костей являются основной причиной госпитализации пациентов с СДС [71]. Как указывалось ранее, диагноз инфекции при СДС является прежде всего клиническим. Исследование культур из более глубоких тканей помогает в выборе подходящих антибиотиков. В ожидании результатов культивирования раны пациентам может быть назначен эмпирический режим антибиотиков широкого спектра действия. Антибиотики предпочтительно вводить внутривенно при инфекциях, угрожающих конечностям.

Габапентин и прегабалин использовались для облегчения симптомов при болезненной невропатии при СД [72]. Недавнее исследование в Греции показало, что прегабалин более рентабелен по сравнению с габапентином [73]. Было доказано, что двойное слепое рандомизированное исследование трамадола успешно облегчает болевые симптомы при диабетической невропатии [74]. Ингибиторы альдозоре-

дуктазы доказали свою эффективность в подавлении прогрессирования периферической невропатии [75,76]. Вегетативная дисфункция может потребовать использования бета-блокаторов [14]. Медицинское лечение симптомов сосудистой недостаточности, таких как перемежающаяся хромота, включает в себя цилостазол или пентоксифиллин, помимо лечебной физкультуры.

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) в лечении СДС.

Обзор медицинской литературы касательно использования ГБО в лечении СДС дал результаты, которые во многом противоречивы. Wunderlich [127] считал, что ещё не было правильно спланированных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований посвященных данной проблеме. Поэтому эффективность данного метода лечения остается сомнительной, учитывая ее высокую стоимость, даже при доказанной эффективности, необходимо четко обосновать экономическую целесообразность применения данного метода терапии у пациентов с СДС.

Имеются сообщения об эффективности ГБО, на фоне которого выявлено снижение частоты высоких ампутаций 13–9% против 46–33% в группе контроля, увеличение частоты эпителизации язв (80% против 20%), снижение выраженности инфекционных осложнений.

Остаются вопросы по эффективности ГБО в лечении нейро-ишемических и ишемических язвенных дефектов стоп у пациентов с СД, а высокая стоимость методики ограничивает ее применение. Согласно рекомендации, Американской Диабетологической Ассоциации ГБО может применяться у пациентов с нейро-ишемической и ишемической формами СДС при условии не возможности осуществления реваскуляризации [5]. Также следует помнить о том, что ГБО может вызывать временную вазоконстрикцию сосудов кожи и подкожно-жировой клетчатки, что может нарушать всасывание инсулина и приводить к развитию отсроченных гипогликемии.

Основной помощью пациентам с СДС является создание специализированной мультидисциплинарной службы Диабетическая стопа, выделение категорий риска пациентов, внедрение лечебно-диагностических стандартов и дифференцированной стратегии лечения и реабилитации, единого методологического подхода к терминологии, классификации и этапам диагностики. Известно, что широкое осуществление профилактических мероприятий, ранняя диагностика, адекватное комплексное лечение пациентов с СДС позволяют предотвратить до 85% ампутаций.

В последние годы основной поддержкой для пациентов с СДС является создание специализированной многопрофильной службы Диабетическая стопа, которая выделяет категории риска для пациентов, внедрение стандартов лечения и диагностики и дифференцированной стратегии лечения и реабилитации, последовательного методологического подхода к терминологии и классификации. и диагностические этапы. Комплексная предупреждение, ранняя диагностика и соответствующее комплексное лечение пациентов с СДС могут предотвратить до 85% ампутаций.

ГЛАВА II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В связи с поставленной целью и задачами составлен дизайн исследования. Работа проводилась в пять этапов.

1-этап – Цель первого этапа изучение научного материала, определение эпидемиологии, заболеваемости, распространенности СД и выявление наиболее значимых факторов риска формирования СДС. Проводилось изучение научного материала по развитию процесса, ранней диагностике, лечению, профилактике гнойно-некротических осложнений СДС среди пациентов с СД-2 типа в различных странах мира.

2-этап – Определены материалы и методы исследования, разработан протокол исследования больного, проведено проспективное исследование (сроки наблюдения 25,1 мес., n1=73, n2=105) пациентов. 73 пациента проходили стационарное лечение, а 105 – амбулаторное. Мужчин было 94 (53%), женщин — 84 (47%).

3-этап – собственные исследования проведен подбор пациентов.

Данные лабораторных исследований синдрома диабетической стопы диабета в зависимости от срока, клинической картины, тяжести синдрома диабетической стопы

- Оценка клинической значимости неинвазивных методов диагностики СДС, КИНК, ЛПИ, ППИ.

- Оценка артериальной проходимости и клинических исходов эндоваскулярного вмешательства в позднем послеоперационном периоде у пациентов с КИНК при СДС.

- Количественная оценка степени выраженности кальциноза артерий нижних конечностей с применением бесконтрастной МСКТ у пациентов с СД и КИНК (n = 5).

- Сравнение течения болезни и клинических исходов при различных критериях диагностики, дифференциальная диагностика и лечение СДС.

- Дифференцированный подход к лечению СДС.

В исследование были включены пациенты и медицинские карты 178 пациентов с гнойно-некротическим осложнением СДС, проходивших обследование и лечение в медицинских учреждениях города с диагнозом Синдром диабетической стопы. Из них 105 пациентов прошли амбулаторное лечение и 73 пациента - стационарное лечение.

4-этап – Заключение, выводы на основе проведенного исследования, сопоставление полученных данных со статистическими данными.

5-этап – Практические рекомендации для здравоохранения, направленные на раннюю профилактику СДС у пациентов с СД, рекомендации по совместной работе врачей различных специальностей по диагностике, лечению и ведению пациентов с целью предупреждения ранней инвалидности пациентов с СД.

2.2. Материалы и методы исследования

Методом исследования явились статистические данные Ф № 13 “Ведомственная статистическая учётность заболеваемости” РНПМЦЭ, СП, СВП, а также результаты анкетирования пациентов с СД-2. В работе использованы общенаучные методы, основанные на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специальных методов исследования на основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено сравнительное проспективное когортное исследование с участием пациентов с СД с синдромом СДС за период 2016 – 2018 гг. В

работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в эндокринологии и рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Исследованием охвачено 178 пациентов с СД-2-типа с гнойно-некротических осложнений СДС.

Критерий включения в исследование:

- наличие у пациента гнойно-некротических осложнений СДС.

Критерии исключения:

- пациенты с язвенными дефектами, нуждавшиеся на момент обращения за медицинской помощью в проведении хирургического лечения СДС;
- пациенты с наличием послеоперационных раневых дефектов стопы (состояния после ампутации, вскрытия флегмоны или абсцесса) в рамках СДС.

Для осуществления исследования была разработана **карта пациента**, включающая информацию:

- фамилия, имя, отчество, пол, возраст, контактная информация (телефон);
- тип и длительность СД;
- наличие язв, остеоартропатии и ампутаций нижних конечностей в анамнезе;
- степень тяжести СДС согласно Техасской классификации;
- локализация язв(ы);

- длительность амбулаторного лечения СДС от момента обращения за медицинской помощью до заживления язвы;
- длительность госпитализации;
- медицинские услуги, оказанные пациентам во время лечения (названия, кратность применения);
- перечень лекарственных препаратов и перевязочных средств, использованных в лечении СДС (названия, дозы, кратность применения).

В работе использованы общенаучные методы, основанные на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специальных методов исследования, основанных на основах доказательной медицины. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в эндокринологии и рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями. Всего изучено 140 публикаций, включая зарубежных авторов.

2.3. Клинические, биохимические методы обследования.

Число обследованных – 178, из них 73 пациента, проходивших стационарное лечение в отделении диабетической стопы и 105 в поликлинике РНПМЦЭ. На втором этапе, с целью изучения просвещенности пациентов в вопросах знаний гигиены и профилактики гнойно-некротических осложнений СДС было проведено анкетирование пациентов по 18 вопросам карты пациента, изучена деятельность медицинских работников по организации профилактических мероприятий по лечению гнойно-некротических осложнений СДС среди пациентов с СД-2.

2.4. Методы оценки состояния кровотока нижних конечностей

Вибрационная чувствительность измерялась при помощи градуированного камертона (Kirche&Wihelm, Германия) в проекции костных выступов. Тактильная чувствительность определялась, с применением монофиламента весом 10 г (North Coast Medical, США), при помощи касаний подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца. Измерение температурной чувствительности проводилось при помощи стандартного цилиндра Тип-терм (Neue Medizintechnik GmbH, Германия).

Измерение ЛПИ и ППИ проводилось в положении пациента лежа на спине после 10 минутного покоя. С использованием доплеровского датчика (5-10 МГц) проводилось измерение систолического давления на задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы с помощью аппарата Ангиодин ПК (Биосс, Россия). С целью количественного определения степени кальциноза артерий дистальных отделов нижних конечностей была использована мультиспиральная компьютерная томография (аппарат Somatom Emotion 16, Siemens, Германия). Индекс кальциноза тибиальных артерий определялся с помощью стандартного программного обеспечения для расчета коронарного кальция, адаптированного для количественной оценки кальциноза дистальных отделов нижних конечностей.

Изучение микроциркуляции проводилось методом ЛДФ с помощью анализатора ЛАКК-02 (ООО НПП ЛАЗМА, Россия). Кровоток кожи стоп изучали в покое, датчик устанавливали на тыльной поверхности стопы в первом межплюсневом промежутке. Регистрация микрогемодинамики выполнялась в горизонтальном положении обследуемого в течение 10 минут с последующей обработкой данных.

Было обследовано 178 пациентов с осложненным СДС. Возраст пациентов составил $53,7 \pm 3,3$ года. Мужчин было 94 (53%), женщин — 84 (47%). У всех пациентов был сахарный диабет 2 типа, средняя длительность заболевания

составила $8,4 \pm 1,5$ лет. Согласно классификации Международной рабочей группы по проблемам диабетической стопы (Нидерланды, 1991 г.), пациенты были распределены по клиническим формам. Изучение микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Оценка и расчёт микроциркуляторного русла проводилась нами в два этапа. На первом этапе рассчитывали средние значения перфузии: M_{Cp} — величина среднего потока крови; σ — среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови; K_v (коэффициент вариации) — соотношение величин M_{Cp} и σ . На втором этапе анализировали амплитудно-частотный спектр (АЧС) перфузии с помощью алгоритма Вейвлет-преобразования. Регистрировали колебательный процесс, обусловленный активными факторами — эндотелиальным (A_3), нейрогенным (A_n), миогенным (A_m) и пассивными — дыхательным (A_d), сердечным (A_c). Вычисляли нейрогенный (НТ) и миогенный тонусы (МТ), показатель шунтирования (ПШ).

Статистические расчеты выполнялись с использованием программного пакета для статистического анализа данных "STATGRAPHICS Plus for Windows 7.0". Были использованы методы описательной статистики. Данные представлены в формате среднее значение (M) \pm ошибка среднего (m). достоверность различия между исследуемыми группами определялась путем расчета t-критерия Стьюдента.

2.5. Статистический анализ материала

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с применением пакета прикладных статистических программ STATISTICA for Windows (версия 8.0). Для сравнения средних количественных признаков в исследуемых группах используется t-критерий Стьюдента. Для оценки связей качественных использовался критерий достоверности связи методом Пирсона. Группы наблюдения были ранжированы по возрасту, полу. Ранжирование проводилось по трём параметрам: по тяжести болезни, по длительности болезни, по наличию сопутствующих осложнений СД-2.

Для расчёта коэффициента корреляции использовался ранговый метод Спирмена и метод частичной корреляции с учётом дополнительных. Оценка отдаленных результатов после оперативного лечения оценивалась с помощью кривых с применением log-rank теста. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении двух групп принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Результаты клинико-лабораторного исследования пациентов с СД с синдромом диабетической стопы по критериям ВОЗ

В исследование были включены истории болезни (медицинские карты) 178 пациентов с СД 1 и 2 типов, проходивших обследование и лечение в медицинских учреждениях города Ташкент с диагнозом синдром диабетической стопы. Из них 105 пациентов прошли амбулаторное лечение и 73 пациента - стационарное лечение.

Подбор медицинских документов проводился за 2016, 2017 и 2018 гг. методом случайной выборки.

Таблица 3.1.1. **Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

	Амбулаторное лечение			Стационарное лечение		
	ГП	КДС		Хирургическое отделение	РММЦ	Клиника эндокринологии
		2017	2018			
	n=10 5	n=43	n=62	n=73	n=48	n=25
Возраст, годы Me [25÷75]	54	52	56	52	56	58
Пол (м/ж)	61/4 4	24/19	37/25	57/46	26/22	31/24
Тип СД (1/2)	14/9 1	8/35	6/56	8/65	5/43	3/22
Длительность СД, годы	11	нет дан-	11	10,25	14	6,5

Me[25÷75]		НЫХ				
------------------	--	-----	--	--	--	--

Таблица 3.1.2. Состав пациентов по возрасту и полу

возраст	Стационарные больные 73			Амбулаторные больные 105		
	муж	жен	всего	муж	жен	всего
до 35	3	1	4	5	0	5
36 - 40	3	4	7	4	6	10
41 - 45	4	5	9	8	7	15
46 - 50	5	3	8	11	8	19
51 - 60	14	1	24	8	10	18
61 - 70	9	9	18	12	9	21
71 - 80	1	2	3	10	7	17
итого	39	34	73	58	47	105

Клиническая характеристика пациентов основывалась на данных анамнеза, объективного клинического исследования. Исследованием отмечено, что длительность течения заболевания у пациентов с СД составила в среднем $8,4 \pm 2,8$ года.

Наличие в анамнезе трофических язв стопы отмечалось в 28 случаях у стационарных пациентов, ампутации пальцев – 9, или отделов стопы - в 12 случаях, деформация стопы - 26, деформация ногтевых пластинок – в 39 случаях.

Таблица 3.1.3 Клиническая характеристика исследованных пациентов. Данные анамнеза.

Нейропатическая форма	абс	%	Ишемическая форма	абс	%
Длительное течение СД	24	33	Гипертония и/или	43	59

			дислипидемия и/или		
Наличие в анамнезе трофических язв стоп, ампутаций пальцев или отделов стопы, деформаций стоп, ногтевых пластинок	50	68,5	Наличие в анамнезе ИБС, цереброваскулярной болезни	21	29
Злоупотребление алкоголем	6	8,2	Курение	29	40

Таблица 3.1.4. Оценка лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)

Оценка	ЛПИ	Оценка пациентов	
		Абс.	%
Норма	0,91-1,30	41	56
Не значительная обструкция	0,70-0,90	10	14
Умеренный стеноз	0,40-0,69	12	16,4
Выраженный стеноз (КИК)	< 0,40	7	9,6
Склероз менкеберга	> 13	3	4

В связи с тем, что методы лечения, его длительность и стоимость зависят от степени тяжести СДС, пациенты, вошедшие во второй, третий и четвертый фрагменты исследования были распределены на основании Техасской классификации, характеризующей язву по глубине, наличию инфекции и ишемии.

Цифрами обозначалась глубина язвы (1 - поверхностная язва, не затрагивающая сухожилие, капсулу сустава или кость; 2 - язва, дном которой является сухожилие или капсула сустава; 3 - язва, дном которой является кость или сустав), буквой А – отсутствие инфекции и ишемии, В – наличие инфекции, С – наличие ишемии, D – наличие инфекции и ишемии.

Таблица 3.1.5. Осмотр нижних конечностей пациентов

	Нейропатическая форма		Ишемическая форма		
	Абс	%	Абс	%	
Сухая кожа, участки гиперкератоза в областях избыточного нагрузочного давления на стопах	57	78	Кожа бледная или цианотичная, атрофична, часто трещины	26	36
Специфичная для СД деформация стоп, пальцев, голеностопных суставов	68	93	Деформация пальцев, стопы носит не специфичный характер	52	73
Пульсация на артериях стоп сохранена с обеих сторон	37	51	Пульсация на артериях стоп снижена или отсутствует	36	49
Язвенные дефекты в зонах избыточного нагрузочного давления, безболезненные	40	55	Акральные некрозы, резко болезненные	26	36
Субъективная симптоматика отсутствует	44	60	Переменяющаяся хромота*	32	44

Таблица № 3.1.6. Обобщенные данные протокола клинического исследования пациентов с СДС

Данные	Кол-во боль-ных	Данные	Кол-во боль-ных

Моторная нейропатия	68	Температура стопы:	
		— Теплая	8
Трудности при подъёме на лестницу	63	— Холодная	44
Трудности при поднятии предметов	61	Сухость	31
Слабость	61	Трещины	26
Ночные судороги мышц	53	Эластичность	
Тугоподвижность суставов	32	— Снижена	24
Шаткость походки	58	— Отсутствует	13
Онемение	62	Повреждение кожи в области межпальцевых промежутков	25
Жжение в ногах	38	Мозоли	25
Напряженность	65	Ороговение пятки	4
Боль	25	Варикозное расширение вен	27
Суставное чувство	12	Пульсация лодыжечной артерии	24
Снижение чувствительности	10		
Деформация пальцев	69		
Утолщенные	56	Пульс на задней тиббиальной артерии отсутствует	13
Ногтевидные	52	Пульс на тыльной артерии стопы отсутствует	8
Молотчкообразные	53	Периферическое заболевание сосудов	13

Выступление ногтей	67	Боль в покое	33
Плоскостопие	38	Ампутация	31
Потеря подвижности (регидный палец)	68	Повторная ампутация	5
Сустав Шарко	5	Дистальная полинейропатия	
Ногтевые фаланги нормальные	32	0-степень	37
Вросший ноготь	24	1-степень	58
Тактильная чувствительность отсутствует	53	2-степень	27
Температурная чувствительность отсутствует	53	Бледная	37
Болевая чувствительность отсутствует	53	Синюшная	46
Ощущает прикосновение	12	Язвы в анамнезе	73
Не ощущает прикосновение	14	Розовая	18

Клиническое исследование пациента начиналось со сбора анамнеза, осмотра нижних конечностей. Оценки нарушения чувствительности проводилась с использованием камертона, а также касанием теплых/холодных предметов, покалыванием неврологической иглой. Диабетическая нейропатия диагностировалась на основе изучения болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале.

Таблица 3.1.7. Шкала оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score)

Название симптома	Баллы	больные	
		Амбулатор	Стационар

Жжение, онемение, покалывание 2	2	42	72
Утомляемость, судороги, боли 1	1	48	72
Локализация:			
Стопы	2	56	106
Икры	1	22	32
Другая	0	68	48
Время возникновения:			
Только ночью	2	46	82
Ночью и днем	1	32	38
Днем	0	18	31
Сразу после пробуждения	1	21	65
Уменьшение симптоматики:			
При ходьбе	2	32	94
Стоя	1	18	56
Лежа	0	6	42
Сумма баллов	13	405	832
Итого средний балл		3,85	11,4

Интерпретация результата:

3 – 4 балла – умеренная нейропатия

5 – 6 баллов – выраженная нейропатия

7 – 9 баллов – тяжелая нейропатия.

По данным, собранным по Шкале симптомов нейропатии установлено, что основная часть амбулаторных пациентов с СДС имеют жалобы, которые суммарно можно оценивать, как умеренная нейропатия (3,85 ср балл), в то время как стационарные пациенты с СДС имеют больше жалоб, которые вместе можно расценивать как тяжелую нейропатию (11,4 ср балл).

Биохимическое исследование гликированного гемоглобина

В 2011 г. ВОЗ приняла решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Неоценима роль HbA1c при выборе сахароснижающей терапии. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи пациентов сахарным диабетом, стратификация лечебной тактики у пациентов с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA1c [110].

Важно помнить, что гемоглобин альфа-1 (HbA1) образуется при гликировании N-терминального валина β-цепи молекулы гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, отражая процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с глюкозой [7]. Реакция гликирования необратима, скорость ее пропорциональна уровню глюкозы в крови. Гликирование – сложная цепь метаболических неферментативных процессов, протекает в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Установлено, что гликирование осуществляется через стадию образования альдимины, сравнительно нестойкого, обратимого соединения. Далее альдимин посредством химического преобразования Амадори превращается в относительно стойкое, необратимое соединение кетоамин [2]. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. HbA1 разделяется на подгруппы в зависимости от присоединенного углевода (HbA1a, A1b, A1c). HbA1c содержит одну молекулу глюкозы и составляет 60% гликированной фракции, остальное количество приходится на HbA1a и HbA1b [25, 29]. В отличие от HbA1c измерение глюкозы крови дает представление об уровне глюкозы крови лишь на момент исследования [7]. У здоровых людей концентрация HbA1c в крови колеблется до 5,7%. У пациентов с СД уровень HbA1c зависит от степени гипергликемии: чем выше уровень HbA1c, тем выше была гликемия за последние три месяца и, соответственно, больше риск формирования осложнений СД [26, 29].

Анализ уровня гликированного гемоглобина и учет других поздних осложнений СД у пациентов, проходивших стационарное и амбулаторное лечение по поводу СДС, проводился у имеющих достоверные сведения в большей части пациентов первичной медицинской документации. Группы состояли из пациентов, которым был диагностирован СДС – различной степени тяжести, и были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД ($p > 0,05$). Клиническое обследование включало осмотр, оценку жалоб, анализ анамнестических данных. (табл.3.1.1).

3.2. Сравнение течения болезни и клинических исходов при различных критериях диагностики и лечения СДС

Диф. диагноз язвенных дефектов нижних конечностей проводился у всех обследованных пациентов (таблица 3.3.1).

Так как язвенные дефекты нижних конечностей полиэтиологичны, требуется осуществление дифференциального диагноза между нейро-патическими и нейро-ишемическими язвами. Основные дифференциально-диагностические критерии исследованных пациентов приведены ниже.

Таблица 3.3.1. Дифференциальный диагноз нейропатической и ишемической форм СДС.

Нейропатическая язва	Кол-во пациентов - 96	Нейро-Ишемическая язва	Кол-во пациентов - 82
Безболезненная	32	Болезненная	26
Нормальный пульс	82	Пульс ослаблен или отсутствует	56
ЛПИ ≥ 0.9	39	ЛПИ < 0.9	28
Медиасклероз артерий голени	2	Медиасклероз артерий голени	0

Возможно наличие симптомов полинейропатии	56	Возможно наличие ПХ, ишемических болей покоя	34
Локализация в точках избыточного плантарного давления	42	По типу акральных некрозов, часто на пальцах	23
Локализация в межпальцевых промежутках	51	Латеральный край стопы	46
В областях костных выступов (медиальная поверхность плюснефалангового сустава, лодыжки)	27	Пяточная область	38
Наличие участков гиперкератозов	67	Наличие участков гиперкератозов	0
Снижение\отсутствие периферической чувствительности, рефлексов	45	Снижение периферической чувствительности, рефлексов не типично	35
Дилатация вен стоп из-за артерио-венозного шунтирования	49	Коллапс вен стоп	18
Кожа сухая, стопа теплая	76	Стопа холодная, бледная или цианотичная, бледнеет при подъеме вверх, отсутствие волос	72
Специфичные деформации стоп	62	Деформации стоп не специфичны	

Часто высокий рост, злоупотребление алкоголем.	32	Сопутствующие заболевания (ИБС, АГ, дислипидемия).	18
		Курение	39
В анамнезе могут быть указания на ранее воз- никавшие язвенные дефекты стоп	71	Указания на перенесенные ИМ и/или инсульт.	12

3.3. Оценка микроциркуляции стопы

При нейропатической форме СДС постоянная составляющая кровотока (M_{cp}) равнялась $5,75 \pm 0,22$ пф.ед., что достоверно выше контрольных величин на 111% (таблица 3.3.1). Данная величина характеризует среднюю перфузию, т.е. изменение потока крови за единицу времени в зондируемой области и пропорциональна скорости движения эритроцитов. Увеличение M_{cp} свидетельствует об ослаблении артериолярного сосудистого тонуса и увеличения объёма крови в артериолах.

Переменная составляющая кровотока (σ) равнялась $0,86 \pm 0,05$ пф. ед. и ее изменения носили недостоверный характер. Эта составляющая обусловлена факторами, влияющими на устойчивость потока крови в микроциркуляторном русле.

При анализе расчётных параметров ориентировались на соотношение величин M_{cp} и σ , т.е. на коэффициент вариации (K_v). При нейропатической форме осложненного СДС K_v равнялся $14,88 \pm 0,88$ %. Уменьшение показателя K_v ниже нормальных величин на 63% свидетельствовало о снижении активации эндотелиальной секреции и ухудшении нейрогенного и миогенного механизмов контроля.

По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах оценивали состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии.

О нарушении нейрогенной регуляции микроциркуляторного кровотока свидетельствовало снижение амплитуды нейрогенного тонуса (A_n) на 16%.

В результате патологических процессов развивается периферическая аутосимпактомия, которая приводит к потере нейрогенного контроля и увеличению кровотока через артериовенулярные шунты, тем самым уменьшая объём нутритивного капиллярного кровотока. Подобным образом, увеличение показателя базального кровотока (M_{CP}) при нейропатической форме СДС происходит из-за увеличения объёма притока артериальной крови из-за отсутствия симпатической регуляции микроциркуляции и ускоренному сбросу крови через артериовенозные шунты.

Миогенная регуляция (A_m) локализована в прекапиллярах и сфинктерах. При нейропатической форме осложненного СДС амплитуда миогенных колебаний снижена на 17%.

Эндотелиальные колебания (A_3) обусловлены функционированием эндотелия, влияют на транспортную функцию крови и способствуют обменным процессам. При нейропатической форме СДС амплитуда эндотелиальных колебаний соответствовала $0,37 \pm 0,03$ пф.ед. и ниже нормальных на 27%, что свидетельствует о снижении эндотелиальной дисфункции.

Пассивные факторы (пульсовая и дыхательные амплитуды) также влияют на сосудистую стенку с помощью колебаний кровотока.

Отмечено повышение амплитуды пульсовой волны (A_C) на 42%, что свидетельствует об увеличении сосудистого тонуса и, вероятно, связано с медиакальцинозом.

**Таблица 3.3.1 Показатели микроциркуляции у пациентов с
нейропатической формой осложненного СДС (M±m)**

Показатели микроциркуляции	Норма (n=21)	Нейропатическая форма (n=63)	P
M _{CP} , пф.ед.	2,7±0,24	5,75±0,22*	p=0,001
σ, пф.ед.	0,89±0,1	0,86±0,05	p=0,03
K _V , %	39,96±4,1	14,88±0,88*	p=0,001
A _H , пф.ед.	0,49±0,05	0,41±0,03*	p=0,001
A _M , пф.ед.	0,41±0,05	0,34±0,02*	p=0,001
A ₃ , пф.ед.	0,51±0,07	0,37±0,03*	p=0,001
A _C , пф.ед.	0,12±0,01	0,17±0,02*	p=0,001
A _D , пф.ед.	0,21±0,04	0,2±0,02	p=0,736
HT, пф.ед.	2,17±0,2	2,19±0,11	p=0,325
MT, пф.ед.	2,79±0,31	3,21±0,22*	p=0,001
ПШ, пф.ед.	1,4±0,05	3,66±2,18*	p=0,001

Примечание. * — различия между нормой и исследуемой группой статистически достоверны (p < 0,05).

Данные, полученные при вычислении нейрогенного и миогенного тонуса, позволяют оценить соотношение шунтирующего и нутритивного кровотока — т.н. показатель шунтирования (ПШ). При нейропатической форме осложненного СДС идёт нарушение регуляции прекапиллярных сфинктеров артериол с одной стороны и анастомозов с другой. Показатель вырос на 161%.

Диагностическая характеристика базального кровотока у пациентов с ишемической формой осложненного СДС

При ишемической форме осложненного СДС наблюдалось увеличение показателя постоянной составляющей кровотока при сравнении с нормой —

до $34,41 \pm 4,57$ пф.ед. Такой рост M_{Cp} свидетельствует о наличии застоя крови в артериолах и веноулярном звене (таблица 3.3.2).

Достоверное повышение переменной составляющей микроциркуляции (σ), до $10,60 \pm 1,8$ пф.ед. свидетельствует о повышении модуляции кровотока. Данное повышение может быть обусловлено как более интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции, так и в результате повышения сердечных и дыхательных ритмов.

При ишемической форме осложненного СДС, K_v достоверно ниже нормы на 32%. Несмотря на значительное увеличение M_{Cp} и происходит уменьшение K_v ниже нормальных, это связано с нарушением активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля.

Повышение амплитуд в нейрогенном диапазоне (A_H) при ишемической форме осложненного СДС достоверно выше нормы на 522%, что свидетельствует о нарушении контроля артериолярного тонуса. Выраженная активация симпатических вазомоторных волокон приводит к повышению тонуса и увеличению жесткости сосудистой стенки.

Амплитуда миогенных колебаний (A_M) при ишемической форме осложненного СДС на 407% выше нормы. Повышение миогенных колебаний способствует снижению периферического сопротивления в капиллярной сети и направлено на улучшение нутритивного кровотока.

При ишемической форме осложненного СДС амплитуда эндотелиальных колебаний (A_d) выше нормы на 745%.

Амплитуда пульсовой волны (A_C) при ишемической форме осложненного СДС уменьшена на 92%, что объясняется снижением эластичности сосудистой стенки вследствие ангиосклероза с одной стороны и снижения объема притока артериальной крови в микроциркуляторное русло с другой.

Амплитуда дыхательной волны (A_d) при ишемической форме осложненного СДС на 662% выше нормальных. Увеличение вызвано снижением градиента давления на уровне артериовенозных анастомозов. Уменьшение потока крови в микроциркуляторное русло сопровождается снижением артериовенозного давления, в ответ на это амплитуды дыхательных ритмов возрастают.

Нейрогенный тонус (НТ) при ишемической форме осложненного СДС увеличен из-за роста активности симпатических нервов вазоконстрикторов на 41%.

Повышение миогенного тонуса (МТ) на 40% при ишемической форме осложненного СДС вызвано атеросклеротическим изменением сосудистой стенки и длительным спазмом, направленным на удержание необходимого давления при пониженном объеме кровотока.

При ишемической форме осложненного СДС показатель шунтирования (ПШ) был достоверно не изменен.

Таблица 3.3.2 Показатели микроциркуляции у пациентов с ишемической формой осложненного СДС ($M \pm m$)

Показатели микроциркуляции	Норма (n=21)	Ишемическая форма (n=54)	P
M_{cp} , пф.ед.	2,7±0,24	34,4114,57*	p=0,001
σ , пф.ед.	0,89±0,1	10,611,8*	p=0,001
K_v , %	39,96±4,1	27,413,81*	p=0,001
A_n , пф.ед.	0,49±0,05	3,0510,47*	p=0,001
A_m , пф.ед.	0,41±0,05	2,0810,33*	p=0,001
A_3 , пф.ед.	0,51±0,07	4,3110,82*	p=0,001
A_c , пф.ед.	0,12±0,01	0,0110,04*	p=0,001
A_d , пф.ед.	0,21±0,04	1,610,29*	p=0,001

НТ, пф.ед.	2,17±0,2	3,0510,21*	p=0,001
МТ, пф.ед.	2,79±0,31	3,9110,38*	p=0,001
ПШ, пф.ед.	1,4±0,05	1,3810,09	p=0,249

Диагностическая характеристика базального кровотока пациентов со смешанной формой осложненного СДС

При смешанной форме осложненного СДС постоянная составляющая кровотока (M_{cp}) соответствует $9,28 \pm 0,58$ пф.ед., выше нормы на 243% (таблица 3.3.3). Повышение M_{cp} свидетельствует об увеличении объема крови в артериолах и венолах.

Переменная составляющая кровотока (σ) равна $1,4 \pm 0,19$ пф.ед., что выше нормы на 57%. Данное увеличение свидетельствует о повышении модуляции кровотока и вызвано более интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции.

Нейрогенные колебания (A_n) при смешанном СДС выше нормы на 26%. Повышение амплитуды нейрогенных колебаний приводит к усилению артериолярного тонуса.

K_v при смешанной форме осложненного СДС достоверно уменьшен ниже нормы на 55%, что свидетельствует об ухудшении микроциркуляции.

Уровень миогенных колебаний (A_m) при смешанной форме осложненного СДС был выше нормы на 24%. Повышение миогенных колебаний способствует снижению периферического сопротивления в капиллярной сети и направлено на улучшение нутритивного кровотока.

При смешанной форме осложненного СДС амплитуда эндотелиальных колебаний (A_3) была выше нормы на 27%. Выявленные нарушения функции эндотелия, обусловлены снижением ответа на NO или ускорением его инактивации свободными радикалами.

Изменение амплитуды пульсовой волны (A_c) при смешанной форме было недостоверно.

Амплитуда дыхательной волны (A_d) при смешанной форме осложненного СДС достоверно выше нормы на 19%. Повышение амплитуды дыхательной волны при увеличении показателя микроциркуляции (M_{cp}) указывает на появление застойных явлений в веноулярной части микроциркуляторного русла.

Нейрогенный тонус (НТ) при смешанной форме осложненного СДС повышен на 20% из-за активности симпатической составляющей миогенный тонус (мТ) прекапилляров при смешанной форме осложненного СДС достоверно повышен на 15%. Выявленное повышение миогенного тонуса обусловлено снижением объема крови, поступающей в артериолы.

Изменений показателя шунтирования (ПШ) при смешанной форме осложненного СДС не выявлено.

Таблица 3.3.3. Показатели микроциркуляции у пациентов со смешанной формой осложненного СДС ($M \pm m$)

Показатели микроциркуляции	Норма n = 21	Смешанная форма n = 61	P
M_{cp} , пф.ед.	2,7±0,24	9,28±0,58*	p=0,001
σ , пф.ед.	0,89±0,1	1,4±0,19*	p=0,001
K_v , %	39,96±4,1	17,66±1,72*	p=0,001
A_n , пф.ед.	0,49±0,05	0,62±0,07*	p=0,001
A_m , пф.ед.	0,41±0,05	0,51±0,05*	p=0,001
A_3 , пф.ед.	0,51±0,07	0,65±0,14*	p=0,001
A_c , пф.ед.	0,12±0,01	0,11±0,03	p=0,762
A_d , пф.ед.	0,21±0,04	0,25±0,29*	p=0,001
НТ, пф.ед.	2,17±0,2	2,6±0,17*	p=0,001

МТ, пф.ед.	2,79±0,31	3,2±0,21*	p=0,001
ПШ, пф.ед.	1,4±0,05	1,38±0,06	p=0,102

Таблица 3.3.4 Оценка состояния артериального кровотока

Методы	Признаки поражения	Данные обследования пациентов	
		Абс.	%
Обязательные методы исследования		73	100
Измерение ЛПИ*	ЛПИ < 0,9*	51	70
Дополнительные методы исследования			
Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий	Отсутствие окрашивания при исследовании в режиме цветного дуплексного картирования	28	38
Рентгенконтрастная ангиография с субтракцией	Дефект контуров	3	4
	Дефект наполнения	3	4
МСКТ- и МР- ангиография	Дефект контуров	8	11
	Дефект наполнения	6	8
Транскутанная оксиметрия	ТсрО ₂ < 35 мм рт. ст.	3	4

* ЛПИ имеет диагностическое значение только в отсутствие медиокальциноза артерий.

Гнойно-некротические осложнения СДС в 36,2% у пациентов регистрируются при нейропатической форме синдрома, в 16,3% при ишемической

и в 47,5 % при смешанной патогенетической форме в возрасте $53,9 \pm 1,3$ года и при длительности СД $10,9 \pm 1,04$ лет.

3.4. Дифференцированный подход к терапии СДС и хронических ран другой этиологии

Основой лечения СДС является компенсация углеводного обмена, что достигается осуществлением сахароснижающей терапии. При инфекционных осложнениях, ишемических поражениях, язвах стопы и гипергликемии пациентов переводили на инсулинотерапию. Гипергликемия (> 10 ммоль/л) препятствует заживлению раны и усугубляет иммуносупрессию [104].

Разгрузка пораженной конечности – одна из важных задач лечения СДС. Используются разгрузочные башмаки, контактный гипс, ТСС костыли, кресло-каталка, постельный режим.

Пациенты были осведомлены о том, что при неадекватной разгрузке эпителизация язвы в области подошвы маловероятна. Даже 10-20 минут ходьбы может свести на нет все результаты лечения. Вариант разгрузки конечностей индивидуален и выбирается в зависимости от локализации язвы, а также от активности и материальных возможностей пациента [57, 104].

Таблица 3.4.1. Проводимая лечебная тактика при нейроостеоартропатии

Острая стадия	Больных 32	Подострая стадия	Больных 57	Хроническая стадия	Больных 89
Разгрузка	32	Защита от деформации	47	Фиксирующая лонгета на длительное время	4
Гипсовая лонгета	18	Ортезирование	8	Ортезирование	6
Эластичная	21	Минимизация	24	Индивидуальная	37

компрессия (если есть отек)		весовой нагрузки		ортопедическая обувь (с разгрузкой голеностопа)	
Костыли	2	Постельный режим В течение 2 мес.	15	Подошва по ти- пу качалки	18
Кресло каталка	4	Постельный режим В течение 6 мес.	6	Индивидуальная стелька (с разгрузкой зон риска)	24
Постельный режим В течение 1- мес.	18			Индивидуальная ортопедическая обувь с ограничением подвижности мелких суставов стопы	8
В течение 3 мес постель- ный режим	14				

Антибактериальная терапия

Выбор антибиотика или их комбинаций определялся следующими позициями:

- Вид и тяжесть поражения
- Чувствительность микрофлоры определялась индивидуально
- Фармакокинетика и фармакодинамика препарата с учетом наличия осложнений у пациента

- Использование только бактерицидных препаратов из-за дефекта функции лейкоцитов
- Безопасность для пациента
- Доступность
- Стоимость

56 пациентов с поверхностными язвами без признаков инфицирования нарушения магистрального кровотока антибиотикотерапия не проводилась по причине её нецелесообразности.

У 48 пациентов с недавним язвенным дефектом и умеренным инфекционным воспалением подбор антибиотиков осуществлялся эмпирически с учетом преимущественного воздействия на G^+ кокки.

У 12 пациентов при наличии ишемии и умеренной инфекции с нарушением эпителизации язвы брали посев из раны и антибактериальную терапию назначали с учетом полимикробной флоры в амбулаторных условиях. При этом вазоактивные препараты не назначались в виду неоправданности и опасности быстрого распространения инфекции.

8 пациентов с тяжелой инфекцией и наличием системных проявлений бактериемии, выраженная ишемия нижних конечностей, мальабсорбция, недостаточность кровообращения, необходимость быстрого насыщения антибиотиками, гастропарез, диабетическая энтеропатия, низкая комплаентность больного была проведена срочная госпитализация, хирургическая обработка очага инфекции и в/в антибактериальная терапия.

У 32 пациентов в амбулаторных условиях использовались специальные схемы антибактериальной терапии в зависимости от тяжести и распространения инфекционного процесса.

По стандарту лечения пациентов с СДС с инфекциями, не угрожающей конечности, длительность антибактериальной терапии составляла 1-2 недели, при умеренной инфекции 2-4 недели, а при инфекции мягких тканей 2-4 недели.

- Левофлоксацин 500 мг в сутки (5 пациентов);
- Ципрофлоксацин 750 мг 2 раза в сутки + Метронидазол 500 мг 3 раза в день (9 пациентов);
- Амоксициллин\клавуланат 625 мг 3 раза в день + Метронидазол 500 мг 1 раз в день (18 пациентов).

Антибактериальная терапия тяжелых инфекций с остеомиелитом составляла от 4-6 недель до 3-6 месяцев.

Коррекция ишемии

Патология периферических сосудов является одним из определяющих факторов, влияющих на заживление язвенных дефектов стоп. Особого внимания заслуживает состояние критической ишемии конечностей (КИК), представляющее собой реальную угрозу ампутации. У пациентов, страдающих СД, КИК встречается, как минимум в пять раз чаще, чем у лиц без СД. КИК и Л ПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $<0,5$ являются показанием к оперативной коррекции кровотока.

Золотым стандартом лечения ОААНК является хирургическая коррекция артериального кровотока. Тактика и вид хирургического лечения определяются с учетом топической локализации, распространенности и выраженности окклюзирующего процесса. Реконструктивная сосудистая хирургия и ампутация являются эффективными методами лечения критической ишемии конечности [30, 35, 46, 57, 64, 80, 92, 101, 122].

В большинстве случаев, методом первичного выбора является реконструктивная сосудистая хирургия. Ампутация не имеет никаких преимуществ перед реконструкцией [35, 80, 92, 101].

Выбор первичной тактики лечения ХАННК зависит от целого ряда факторов: степени нарушения периферического кровотока, анатомии, протяженности и степени окклюзии, состояния дистального артериального русла, наличия сопутствующей соматической патологии.

Данные ретроспективного исследования, позволяют сделать вывод о том, что даже при отсутствии возможности провести реваскуляризацию на фоне адекватного ведения язвенных дефектов с выраженным артериальным компонентом, в 12 случаях была достигнута эпителизации язвы.

Подобным образом, пациенты с язвами с ХАННК при отсутствии острых осложнений потенциально являются кандидатами на эпителизацию (1 ст. и 2 ст. не осложненная по Wagner или 1С ст. и 1Д ст. по UT при отсутствии выраженного воспаления), могут вестись консервативно в специализированном хирургическом отделении или центре.

Отсутствие положительной динамики в состоянии язвы на фоне терапии является четким показанием для осуществления реваскуляризации. Вероятность потери конечности в данном случае не превышает 20%. Ограничение составляют пациенты с ХАННК с уже развитой гангреной, остеомиелитом, острыми инфекционными осложнениями, обширными язвенными дефектами с вовлечением глубоких тканей (сухожилия, капсулы суставов), в данном случае целесообразна госпитализация, парентеральная антибактериальная терапия, выбор тактики хирургического лечения.

Распространенная гангрена, состояние дистального артериального русла, исключающее возможность осуществления шунтирующей операции и функциональная несостоятельность конечности (обездвиженные неврологические больные) - состояния, которые могут рассматриваться как показания для выполнения первичной ампутации конечности. Больные с ОААНК независимо от наличия или отсутствия СД являются равноценными кандидатами на хирургическое лечение. Более того, доказано, что при поражении магистрального кровотока у пациентов с

СД дорзальные артерии стоп реже содержат атеросклеротические бляшки и в меньшей степени подвергаются медиасклерозу по сравнению с тиббиальными артериями. Подобным образом, дистальные артерии могут быть использованы при проведении дистальных шунтирующих операций [45].

В настоящее время доказана неэффективность осуществления поясничной симпатэктомии у пациентов с СД, так как у подавляющего большинства пациентов на фоне нейропатии происходит аутосимпатэктомия [106, 110, 115]. Более того, после осуществления симпатэктомии увеличивается риск формирования медиакальциноза, тем самым ухудшается прогноз у оперированных пациентов [59].

Выполнение симпатэктомии возможно лишь при соблюдении следующих условий (115):

- ЛПИ > 0,3
- Поверхностные ишемические некрозы в пределах пальцев стоп
- Отсутствие диабетической периферической полинейропатии
- Исчезновение клинической симптоматики после пробной блокады поясничного симпатического сплетения
- Допустимый операционный риск для ретроперитонеального доступа

Следует отметить, что в подавляющем числе случаев клиническое улучшение носит, как правило, временный характер.

Довольно широко распространено применение метода гипербарической оксигенации (ГБО) в лечении СДС.

Результаты обзора медицинской литературы по MEDLINE посвященной использованию ГБО в лечении СДС во многом противоречивы. Так R. P. Wunderlich, et al. [127] в своем обзоре заключает, что на момент публикации (2000 год) не было правильно спланированных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований посвященных данной проблеме. Подобным образом, остается не доказанной и сомнительной эффективность данного метода

лечения, учитывая ее высокую стоимость, даже при доказанной эффективности, необходимо четко обосновать экономическую целесообразность применения данного метода терапии у пациентов с СДС.

Однако имеется множество разрозненных сообщений об эффективном использовании ГБО. Так по данным исследований [38, 50, 128] на фоне ГБО выявлено снижение частоты высоких ампутаций 13-9% против 46-33% в группе контроля, увеличение частоты эпителизации язв (80% против 20%), снижение выраженности инфекционных осложнений.

Интересны данные относительно нового рандомизированного исследования Abidia A. Et al. (3) в ходе которого продемонстрировано достоверное увеличение частоты эпителизации ишемических язвенных дефектов у пациентов с СД на фоне ГБО (через 12 недель лечения - 68% против 29%). Среднее сокращение площади ран в группе ГБО и группе контроля составило 96% и 41% соответственно ($p=0,043$). Однако следует отметить отсутствие достоверного влияния ГБО на частоту больших ампутаций.

Подобным образом, остаются вопросы по эффективности ГБО в лечении нейро-ишемических и ишемических язвенных дефектов стоп у пациентов с СД, а высокая стоимость методики ограничивает ее применение. Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации ГБО может применяться у пациентов с нейро-ишемической и ишемической формами СДС при условии не возможности осуществления реваскуляризации [5].

Также следует помнить о том, что ГБО может вызывать временную вазоконстрикцию сосудов кожи и подкожно-жировой клетчатки, что может нарушать всасывание инсулина и приводить к развитию отсроченных состояний гипогликемии.

Модификация факторов риска включает:

1. Отказ от курения. Всем курящим больным проводилась санитарно-просветительная работа о вреде курения. Приводились примеры научных исследований, где отмечено, что курение является наиболее опасным не зависимым фактором риска формирования ОААНК и последующих ампутаций. Отказ от курения на любом этапе заболевания в значительной мере улучшает прогноз, о чем также отмечалось в ряде научных исследований [31, 36, 66, 68, 69].

2. Компенсация СД. Всем больным, охваченным исследованием проводилось лечение сахароснижающими препаратами. В наибольших случаях у пациентов 78% отмечалось позитивное течение, однако, в ряде случаев, имела место стойкая гипергликемия, наиболее часто причиной которой являлась низкая комплаентность больного: неспособность выполнять предписания врача - 6% (несоблюдение временного интервала, совместный прием нескольких лекарств) 18%, нарушение зрения, энцефалопатия (снижение памяти), помимо этого, небольшое улучшение самочувствия через несколько дней АБ терапии повлекшее к отказу от антибактериальной терапии).

В ходе исследования UKPDS продемонстрирована четкая связь между достижением компенсации и развитием микро- и макрососудистых осложнений [119, 120]. Хотя на фоне интенсивного гликемического контроля не было отмечено снижения частоты формирования ОААНК, данный факт лишь подчеркивает необходимость многостороннего подхода к терапии ХАННК. Для этого необходимо не только достижение компенсации СД, но и модификация других факторов риска, лечение гиперлипидемии и артериальной гипертензии. Всем пациентам с установленным диагнозом ХАННК выполнялись общие требования достижения HbA1c < 7,0%, гликемии натощак в пределах 80-120 мг/дл и постпрандиальной <180 мг/дл [116].

Принимая во внимание, что все пациенты с СД и диагнозом ХАННК относятся к группе высокого риска по развитию синдрома диабетической стопы и

риска последующей ампутации и данная категория пациентов нуждается в постоянном подиатрическом уходе направляются для дальнейшего наблюдения в кабинете Диабетическая стопа.

3. Коррекция гиперлипидемии. Согласно рекомендациям National Cholesterol Education Program [111, 116]. исследование липидного профиля является обязательной процедурой для всех пациентов с установленным диагнозом ХАННК. С учетом высокой сердечно-сосудистой смертности в данной подгруппе пациентов проводится довольно агрессивная гиполипидемическая терапия. Лекарственная терапия проводилась 2- больным при значениях холестерина липопротеидов низкой плотности выше 100 мг/дл (2,6ммоль/л).

4. Лечение артериальной гипертензии. Принимая во внимание стандарты лечения пациентов АГ лицам, в высоком АД после консультации кардиолога назначались селективные бетта-блокаторы. Данные об отрицательном влиянии на течение ХААНК также не подтверждены исследованиями [99].

5. Коррекция гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия (>5ммоль/л) является серьезным независимым фактором риска формирования ОААНК [25] и сердечно-сосудистой смертности [90]. Всем больным с серьезным независимым фактором риска формирования ОААНК назначалась фолиевая кислота, витамины В12 и В6 с целью снижения уровня гомотеинемии.

Неэффективность сосудорасширяющих средств в лечении ХАННК подтверждена результатами клинических исследований [27], в связи с чем произошел пересмотр стратегии консервативного лечения ХАННК. В настоящее время, сниженная способность эритроцитов к деформации [103] и патологически высокая вязкость крови [39] рассматриваются как основные точки воздействия при консервативной терапии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАННК).

Пентоксифиллин. Долгое время являлся единственным препаратом для симптоматической терапии перемежающейся хромоты, одобренным FDA. В ходе

метаанализа проведенных исследований выявлено, что фактическое улучшение дистанций ходьбы на фоне приема пентоксифиллина часто непредсказуемо [125]. Более того, в целом ряде исследований отмечено отсутствие достоверного различия в клинической эффективности препарата по сравнению с плацебо [37, 56, 95, 98, 104, 114]. Все это определяет экономическую нецелесообразность использования пентоксифиллина [100].

Аспирин. Аспирин относится к немногочисленным легко доступным препаратам, способным изменить естественное течение атеросклероза. Данные клинических исследований позволяют заключить, что монотерапия аспирином способствует замедлению темпов прогрессирования ОААНК, уменьшает необходимость вынужденных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей и продлевает срок службы шунтов [129, 130]. При использовании аспирина в качестве первичной профилактики отмечено снижение риска формирования инфаркта или инсульта. В исследовании из всего спектра антиагрегантов предпочтение следует отдавалось аспирину. Рекомендуемая дозировка составляла 75-325 мг в сутки, использование более высоких дозировок было менее предпочтительно в плане возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Тиклопидин (Тиклид). Метаанализ проведенных исследований продемонстрировал увеличение дистанций ходьбы, уменьшение клинических проявлений ХАННК, увеличение ЛПИ, а также достоверное снижение частоты острых сердечно-сосудистых осложнений [7, 13]. 5-ти больным был назначен Тиклопидин, который способствовал уменьшению клинических проявлений ХАННК, увеличению дистанций ходьбы.

Клопидогрель (Плавикс) - эффективный антиагрегант. В лечении ОААНК более эффективен, чем аспирин [20]. В настоящее время дискутируется вопрос комбинированной антиагрегантной терапии типа Аспирин + Плавикс - назначался 2-м больным после ангиопластики.

Простаноиды. Производные простагландинов (ПГ) (PGE1). Результаты проведенного метаанализа 13 клинических исследований применения ПГ в терапии ХАННК 3-4 ст. по Fontaine во многом противоречивы и позволяют сделать лишь предварительные выводы [115]. Оценка частоты выполнения высоких ампутаций проводилась только в 3-х из 13 исследований. Частота выполнения высоких ампутаций у пациентов, получающих ПГ, была достоверно ниже по сравнению с плацебо (23 % против 39 %, $p < 0.05$). Летальность в эти сроки у пациентов, получавших аналоги простагландинов, также была меньше (соответственно 35 и 55%; $p < 0,05$). Однако следует отметить существенные недостатки обсуждаемых исследований, которые не позволяют нам однозначно судить о клинической эффективности ПГ. Как правило, анализу подвергались лишь клинические данные (выраженность болевого синдрома, размер язвенных дефектов) и только в одном исследовании частота заживления язвенных дефектов. Кроме того, среди наблюдаемых пациентов процент пациентов, страдающих СД, был мал, а период наблюдения не превышал 3-6 месяцев. В связи с этим, делать выводы о клинической эффективности применения ПГ именно в группе пациентов с ХАННК и СД, пока несколько преждевременно. Кроме того, следует иметь в виду и возможность отрицательных результатов подобной терапии, что диктует необходимость оценки риска при назначении препаратов этой группы. В настоящее время считают, что терапия ПГ показана пациентам с КИК при условии невозможности осуществления реваскуляризации или ожидаемом отрицательном результате лечения, а также пациентам, ранее подвергнутым реваскуляризации с отрицательным результатом и высоким риском ампутации. Рекомендуемая длительность лечения составляет не менее четырех недель. Терапия простаноидами не является альтернативой реваскуляризации и ни при каких обстоятельствах не должна являться причиной задержки оперативного лечения.

Низкомолекулярные гепарины. НМГ в настоящее время заняли твердую и устойчивую позицию как терапия выбора при ИМ, КИК, острой ишемии конечностей, как основные средства профилактики тромбоэмболии. Интересны

данные исследования Dr. Majid Kalani et al. [70], позволяющие несколько расширить показания к использованию для данной группы препаратов. Проведенное плацебо контролируемое исследование продемонстрировало положительные результаты в лечении нейро-ишемических поражений стоп у пациентов с СД на фоне терапии **Дальтепарин**ом, а именно: увеличение частоты эпителизации язв и снижение количества ампутаций. Для лечения 13-пациентов охваченных исследованием использовался фраксипарин.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф). Препарат обладает антитромботическими, профибринолитическими, антикоагулянтными, вазопротективными свойствами, что определяет его использование в комплексной терапии нейро-ишемической и ишемической форм СДС. Интересны данные рандомизированного, плацебо контролируемого исследования по использованию Сулодексида при ПХ [26]. В ходе исследования было отмечено достоверное увеличение дистанций ходьбы в группе сулодексида. Так же следует отметить хорошую переносимость препарата и достоверное снижение уровня фибриногена. Дополнительный анализ показал одинаковые положительные результаты как для подгруппы пациентов с СД, так и для пациентов без СД. Однако на сегодняшний день отсутствует достаточное количество данных доказательной медицины по использованию сулодексида при КИК. Тем не менее, учитывая вышеперечисленные свойства препарата, не исключено, что сулодексид может занять определенное место в комплексном лечении пациентов с СДС.

Нами использовался Сулодексид у 25 пациентов по рекомендованной схеме ЭНЦ РАМН: по 2 амп. 1 раз в сут. на 200 мл физ.раствора в/в капельно в течение 15 суток. Затем по 500 ЛЕ (2 капсулы) 2 р/сут перорально в течение 30-40 дней [1].

Мультидисциплинарный подход во многом определяет результаты лечения данной категории пациентов. Не следует забывать и тот факт, что облитерирующий атеросклероз артерии нижних конечностей является лишь одним из проявлений атеросклеротического процесса в целом. Безусловно, нейропатия и ряд других факторов ставят пациентов СД в группу риска по возможности осуществления

высоких ампутаций, однако, данные анализа показывают, что в настоящее время основополагающей причиной высоких ампутаций у пациентов с СД является ОААНК. ОААНК в большей степени определяет риск высоких ампутаций, нежели уровень образования пациента, соблюдение им рекомендаций и наличие нейропатии.

Рекомендации по лечению пациентов с ХАННК - Активное выявление пациентов с ХАННК, агрессивное хирургическое лечение, программа профилактических мероприятий, обучение самоконтролю СД, соблюдению диететике питания, активный образ жизни, обучение правилам соблюдения гигиены стопы, - вот основные направления снижения частоты СДС и высоких ампутаций у пациентов с СД на настоящем этапе.

Местное лечение

Местное лечение включает хирургическую обработку язвенного дефекта, механическое или химическое, с помощью протеолитических ферментов, удаление некротической ткани и фибринозного налета, обработку краев раны и удаление гиперкератозов, вскрытие и дренирование гнойных затеков (карманов) и использование специальных перевязочных материалов. Регулярная местная обработка нейропатических язв включает удаление краевого гиперкератоза, мешающего развитию краевой эпителизации и смыканию краев раны.

Для подготовки раны к дальнейшей механической обработке проводится туалет раны раствором антисептика или физиологическим раствором. Наиболее приемлемыми и доступными являются 0,05%-0,02% раствор хлоргексидина и 1%, 0,5%, 0,25% растворы диоксида, т.е. растворы, не обладающие цитотоксическими свойствами. Использование перекиси водорода у пациентов с СД резко ограничено из-за ее цитотоксического действия на грануляционную ткань. Возможно применение 3% перекиси водорода при промывании гнойных затеков. Использование цветных антисептиков строго противопоказано, так как эти вещества губят грануляционную ткань, дубят кожу и из-за интенсивности окраски невозможно

оценить динамику раневого процесса. Ороговевший эпителий у пациентов с СД из-за ангидроза, нарушения микроциркуляции не слущивается, а остается на коже, накапливается, что в результате приводит к образованию новых участков гиперкератоза, даже если пациент разгружает больную ногу. Имеющиеся участки гиперкератоза вокруг раны удаляются. С краев раны пинцетом удаляется гипертрофированный мацерированный эпителий, который подворачивается внутренним краем под кожу, образуя своеобразные валики, что препятствует развитию краевой эпителизации раны.

Несколько лет назад была сформулирована теория обработки основания раны Wound Bed Preparation [52]. Wound Bed Preparation - План обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата.

В основу теории были положены исследования клеточных линий из краев хронических ран. Так было обнаружено фенотипическое изменение клеток, выражающееся в ареактивности клеток к действию цитокинов, факторов роста, снижение митотической активности. Экссудат, продуцируемый фенотипически измененными клетками, ингибирует пролиферацию и функциональную активность кератиноцитов и фибробластов и содержит протеазы, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс. Фибробласты культивированные из хронических ран являются стареющими, отличаются низкой пролиферативной активностью и не чувствительны к действию цитокинов, включая факторы роста. Нарушено образование экстрацеллюлярного матрикса [19]. Следует отметить, что термин некрэктомия, представляющий собой процесс удаления из (хронической\острой) раны некротических тканей, фибрина, бактерий, является более узким понятием как в теоретическом, так и в практическом плане. Именно обработка дна раны способствует переводу хронической раны в состояние острой и лежит в основе активации эндогенных процессов регенерации тканей.

Использование ручного метода удаления некротических тканей основано на применении влажно-высыхающих повязок с последующим их удалением вместе с некротической тканью. Данный метод в настоящее время практически не используется. Осуществление полноценной хирургической обработки не всегда возможно и целесообразно, а именно в условиях наличия мягкого некроза, некоторых нейротических язв стоп и при нейро-ишемических поражениях.

Местная энзимотерапия имеет как положительные, так и отрицательные стороны (таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2. Положительные и отрицательные стороны местной энзимотерапии

+	-
Положительное влияние на развитие грануляционной ткани и эпителизацию*	Медленное очищение
Уменьшают бактериальную обсемененность	Малая доступность селективных ферментов
Уменьшают экссудацию	Высокая стоимость
	Разрушение факторов роста
	Развитие контактных дерматитов и боль

* - эффект доказан только для коллагеназы.

Аутолиз осуществляется в основном из-за местного использования гидрогелей. Существенные минусы данной тактики высокая стоимость, низкая скорость очистки, риск инфекционных осложнений, ограниченное применение при нейро-ишемических формах СДС. Более того, аутолиз обеспечивает лишь частичную очистку раны.

На сегодняшний день доступен метод ультразвуковой кавитации (**УЗК**), основанный на местном применении низкочастотного ультразвука (**УЗ**), что позволяет совместить процесс механической очистки раны и антибактериальное

действие УЗ [88]. УЗК проводили с целью добиться не только очищения раны от некротических тканей и проведения ее стерилизации, но и для осуществления активного дренажа и удаления экссудата. УЗ в используемой мощности не оказывает разрушительного действия на здоровые ткани селективно удаляя только измененные [87, 123].

Расположение и размеры язвенных дефектов стопы являлись несомненно важным фактором в выборе перевязочных материалов. Для больших глубоких язв с обильным отделяемым использовались повязки, способные впитывать большие объемы экссудата, значительно превышающие их размеры. Использование полиуретановых пористых повязок, гидроколлоидов при локализации язв на пяточной поверхности, на пальцах и между ними ограничено, или требует их дополнительной фиксации бинтами или специальными пластырями. Состояние больного оказывало влияние не только на выбор типа перевязочного материала, но и на частоту смены повязок. Кратность перевязок во время амбулаторного лечения может меняться от нескольких раз в день при тяжелом инфекционном процессе, до 1 раза в неделю на этапе эпителизации при адекватной комплаентности пациента. Основные виды повязок и рекомендации по их использованию суммированы в таблице 12, 13.

Таблица 3.4.3. Основные виды повязок

Сетчатые повязки	Inadin (содержит повидон йод) Mepitel NA-dressing Branolind Atrauman
Гидрогели	Intra-site gel Purilon gel Normgel Hypergel Hydrosorb
Гидроколлоиды	Granuflex

	Hydrocoll
Полиуретановые губки (гидроцеллюлярные повязки)	Mepilex Tielle Alevin
Поглотители экссудата и запаха	Actisorb
Альгинаты	Caltostat Sorbalgon Melgisorb
Пленочные покрытия (Film dressings)	Hydrofilm Opsite

Таблица 3.4.4. Выбор тактики ведения различных типов поражений стоп при СД

Очищение	Промывание	Первичная повязка	Вторичная повязка
Поверхностные чистые не эксудирующие дефекты			
	Фи- зиологический раствор	Гелевые листовые повязки, гидроцеллюлярные повязки, альгинаты (только с дополни- тельным увлажнением)	Не адгезивные повязки, гидрофоб- ные сетчатые повяз- ки, пленочные покрытия
Поверхностные чистые эксудирующие дефекты			
	Фи- зиологический раствор	Альгинаты или гелевые повязки (листовые формы), листовые гидроколлоиды, гидроцеллюлярные повязки	Простые не адгезивные повязки или повязки с умеренно выражен- ными абсорбирую- щими свойствами

Поверхностные сухие дефекты (с плотным налетом, коркой)			
Хирургическая обработка, аутолиз	Фи-зиологический раствор, хлоргексидин	Гели или коллоиды, слабые кислоты	Не адгезивные, коллоидные, гидрогелевые повязки
Глубокие чистые не эксудирующие дефекты			
	Фи-зиологический раствор(при необходимости и с промыванием под давлением)	Увлажненные альгинаты (жгутовые формы), гидрогели	Не адгезивные повязки
Глубокие чистые эксудирующие дефекты			
	Фи-зиологический раствор	Увлажненные альгинаты (жгутовые формы), гидрогели, гранулированные гидроколлоиды, повязки на основе полиуретана	Не адгезивные повязки или повязки с умеренно выраженными абсорбирующими свойствами
Глубокие чистые с плотным налетом, коркой			
Хирургическая обработка, аутолиз, энзимы	Фи-зиологический раствор	Гели или коллоиды	Не адгезивные повязки или повязки
Инфицированные дефекты			
Хирургическая обработка	Хлоргексидин	Альгинатные повязки при выр. и умеренно	Не адгезивные повязки или

+ при необходимос- ти энзимы		выраженном уровне экссудации, повязки с йодповидоном, углесодержащие повязки, повязки на основе поли- уретана - ограниченно	абсорбирующие повязки
+ Контроль инфекции – системная антибиотикотерапия			
Относительно чистые дефекты содержащие некротизированные ткани			
Хирургическ ая некрэк- томия, энзи- мы, аутолиз	Хлоргексидин	Гидрогели	Не адгезивные повязки, гидрогелевые повязки листового типа

При наличии ишемических язвенных дефектов, акральных некрозов, ограниченной сухой гангрены, основой лечебных мероприятий являлась реконструктивная сосудистая хирургия с последующим хирургическим иссечением нежизнеспособных тканей и адекватной местной терапией с выжидательной тактикой, включающей контроль за инфекцией и местное лечение, направленное на ускорение процессов мумификации. Положительным исходом в данной ситуации являлась самоампутация мумифицированных очагов сухой гангрены.

Полноценную эпителизацию язвенных дефектов обеспечивали лишь при достаточном уровне артериального кровоснабжения. Схематическая оценка вероятности заживления язвенных дефектов стоп в зависимости от цифр систолического АД на уровне лодыжек и систолического АД на большой палец и T_{spO_2} и результаты исследования (71) T_{spO_2} являлись хорошим прогностическим фактором заживления язв у пациентов с СД.

Показания для ампутации:

- Распространенная гангрена (выше трансметатарзального уровня или с вовлечением нескольких сегментов)
- Влажная гангрена стопы
- Гнойно-деструктивные артриты стопы
- Длительно существующие язвенно-некротические дефекты стопы в сочетании с выраженными деструктивными изменениями стопы, как следствие остеоартропатии
- Критическая ишемия конечности с выраженным болевым синдромом, не купирующимся анальгетиками, при невозможности осуществления оперативной коррекции кровотока (состояние дистального артериального русла исключает возможность осуществления шунтирующей операции) и обездвиженным неврологическим больным.

Профилактические мероприятия

Лучший и самый рентабельный способ профилактики формирования СДС и ампутаций комплекс профилактических мероприятий, направленных на предотвращение образования язв стоп [102].

Среди факторов риска формирования СДС общепризнанными являются наличие нейропатии, специфические деформации стоп, указания на СДС в анамнезе. Относительно целого ряда факторов риска ведутся споры. Так, по данным ADA, риск образования язвенного дефекта или ампутации повышен при наличии следующих ниже перечисленных факторов [4]:

- Диабетическая периферическая полинейропатия с сенсорным дефицитом
- Биомеханические аномалии как следствие нейропатии (специфические деформации, участки гиперкератоза, области гиперемии в точках избыточного плантарного давления)
- ОААНК (ослабление или отсутствие пульса на артериях стоп)
- Указания на СДС, ампутации в анамнезе
- Длительность СД более 10 лет

- Длительная декомпенсация СД
- Мужской пол
- Макроангиопатия (кардиальная патология с развитием НК)
- Микроангиопатия (ретинопатия, нефропатия (особенно ХПН))
- Выраженная патология ногтей (онихогрифоз, вросший ноготь)

В исследовании Воуко E.J. et al. [18] не отмечено связи с риском формирования СДС для таких факторов как длительность СД, курение, отсутствие обучения, снижение подвижности суставов, наличие не специфические деформации стоп.

Все выше изложенное указывает на необходимость мониторинга состояния стоп у пациентов с СД. Большинство факторов являются необратимыми, что диктует необходимость осуществления профилактических мероприятий, снижающих частоту формирования неврологических и сосудистых осложнений СД.

Предупреждение формирования периферической полинейропатии и применение средств патогенетической терапии с целью предотвращения прогрессии сенсорного дефицита является одним из ведущих направлений профилактической работы. Так с профилактической целью может быть назначен Эспа-липон в дозе 600 мг в сутки на длительный период. С лечебной целью при уже установленном диагнозе диабетической периферической полинейропатии и/или наличии активной болевой неврологической симптоматики целесообразно в\в назначение Эспа-липона в дозе 600 мг в сутки в количестве 15-20 капельниц с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг в сутки утром натощак за 30-40 минут до еды в течение 3-4 месяцев. Альтернативой в\в введению препарата может быть пероральное назначение Эспа-липона в дозе 1800 мг в сутки в течение 3 недель с последующим переходом на поддерживающую терапию (600 мг\сут в течение 2-4 месяцев).

Все пациенты с установленным диагнозом СД должны быть обследованы в кабинете Диабетическая стопа на предмет выявления факторов риска формирования СДС. Стандартное обследование включает оценку жалоб, осмотр стоп, оценку

биомеханики и наличия деформаций. Также необходимо провести неврологические тесты оценки чувствительности и в первую очередь тактильной, а также оценить сосудистый статус (обязательно определение ЛПИ). В случае выявления факторов риска пациент помещается в соответствующую группу (категорию) риска, в идеале разрабатывается индивидуальная программа профилактических мероприятий (обучение, обеспечение ортопедической обувью) и определяется кратность наблюдения. При наличии сенсорного дефицита необходимо осматривать стопы пациента на каждом визите. Это не только позволит своевременно обнаружить какие-либо минимальные повреждения, но и лишний раз мотивирует пациента на более внимательное отношение к себе. Ежегодный осмотр стоп специалистом – подиатристом есть минимальное и необходимое требование. Осмотр выполняется у всех пациентов с СД независимо от давности установления диагноза. Целью осмотра является выделение пациентов высокого риска. Осмотр специалиста признан наиболее рентабельным и эффективным способом выявления групп риска. По данным литературы, только 25-28% врачей первичного звена осматривают стопы больным СД. Более того, подавляющее большинство пациентов, подвергнутых ампутации, никогда прежде не осматривались специалистом [17].

Показания к предписанию ортопедической обуви [44, 47, 76, 84]:

- Язва в анамнезе
- Ампутации в анамнезе
- Деформации стоп
- Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей
- Потеря защитной чувствительности + наличие участков гиперкератоза
- Участки гиперкератоза на стопах.

Частота рецидивов язв стоп достигает 70 % [73]. В ходе заключительной стадии заживления раны образуется рубец, происходит эпителизация, формируются и перераспределяются волокна коллагена согласно линиям напряжения кожи. Однако стоит помнить, что новообразованная кожа на месте полностью эпители-

зированной раны достигнет 20 % прочности в течение 1 недели и 60 % через 4-6 недель, максимальной прочности кожа достигнет в течение 2 лет, однако она не превысит 70 - 90 % от изначальной [72]. Подобным образом, область изъязвления никогда не будет нормальной. Пациент после эпителизации язвы будет автоматически помещен в самую высокую категорию риска и должен постоянно носить ортопедическую обувь [47, 76].

На наш взгляд, определение категорий риска Техасского Университета наиболее развернуто и клинически приемлемо. С увеличением категории риска возрастает вероятность осуществления ампутации.

При затруднении самообслуживания пациент должен получать своевременный подиатрический уход. Участки гиперкератоза являются фактором риска изъязвления [44]. Обесцвечивание мозолей или геморрагии в области мозолей являются показанием для немедленного удаления гиперкератозов [85]. Правильное удаление мозолей - эффективный способ уменьшения давления и, как следствие, снижение риска изъязвления [97]. Следует уделить особый интерес вопросам ухода за кожей стоп. Следствием формирования автономного компонента диабетической периферической полинейропатии является нарушение трофики кожи, ее истончение, шелушение, сухость и склонность к эпидермолизу. Восстановить эластичность кожи, предотвратит избыточную дегидратацию и уменьшить скорость образования мозолей позволяет ежедневное применение специальных средств ухода за кожей стоп.

Таблица 3.4.5. Категории риска формирования СДС и их ведение

<p>• Категория 0 нет потери чувствительности</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обучение пациента • Ежегодные осмотры
<p>• Категория 1 снижение чувствительности</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обязательное обучение уходу за ногами • Обследование стоп каждый визит • Факторов риска (прекращение курения и т.д.)

	<ul style="list-style-type: none"> • Осмотр специалиста 1 раз в 6 месяцев
<p>• Категория 2</p> <p>снижение чувствительности и нарушение кровотока и\или деформации, мозоли</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обязательное обучение уходу за ногами • Обследование стоп каждый визит • Ношение ортопедической обуви • Факторов риска (прекращение курения и т.д.) • Осмотр специалиста 1 раз в 3 месяца
<p>• Категория 3</p> <p>снижение чувствительности + язвы\ампутации в анамнезе</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обязательное обучение уходу за ногами • Обследование стоп каждый визит • Ношение ортопедической обуви • Факторов риска (прекращение курения и т.д.) • Осмотр специалиста 1 раз в 1 -3 месяца
<p><i>International Conceunsus on the Diabetic Foot, 2001.</i></p>	

Стратегически важным с точки зрения предотвращения ампутаций и экономически оправданным является

- осуществление скрининга группы риска диабетической стопы на уровне первичного медицинского звена,
- проведение обучения и направления в специализированные центры, где оказывается мультидисциплинарная помощь.

Данная стратегия позволяет сократить количество больших ампутаций на 50 %, что является одной из задач, намеченных Сент-Винсентской Декларацией и Федеральной целевой программой «Сахарный диабет».

Рациональная модель лечения СДС:

1. *Достижение полной компенсации СД.*
2. *Анальгетики*
 - (анальгин, кеторол).
3. *Спазмолитики*
 - (но-шпа).

4. *Антиагреганты*

- (аспирин),

5. *Средства, улучшающие микроциркуляцию*

- (реополиглюкин).

6. *Антикоагулянты*

- (фраксипарин).

7. *Антибактериальная терапия*

- (антибиотики широкого спектра действия).

8. *Дезинтоксикационная терапия.*

9. *Физиолечение*

- (магнитотерапия).

10. *Коррекция сопутствующей патологии*

- (гипотензивная терапия).

11. *Вазопростан.*

12. *Этапная некрэктомия, вскрытие флегмон.*

13. *Энзимотерапия.*

14. *Витаминотерапия*

- (витамины групп В, С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плохое кровообращение - длительный высокий уровень сахара в крови может повредить кровеносные сосуды, уменьшая приток крови к стопе. Это плохое кровообращение может ослабить кожу, способствовать образованию язв и ухудшить заживление ран. Некоторые бактерии и грибки процветают при высоком уровне сахара в крови, а бактериальные и грибковые инфекции могут разрушать кожу и осложнять язвы.

Более серьезные осложнения включают глубокие кожные и костные инфекции. Гангрена (смерть и разрушение тканей) - очень серьезное осложнение, которое может включать инфекцию; широко распространенная гангрена может потребовать ампутации стопы. Приблизительно 5 процентам мужчин и женщин с диабетом в конечном итоге требуется ампутация пальца, стопы или всей ноги. Это трагическое последствие может быть предотвращено у большинства пациентов путем регулирования уровня сахара в крови и ежедневного ухода за ногами.

Повреждение нерва (невропатия) - Повышенный уровень глюкозы в крови со временем может повредить нервы стопы, уменьшая способность человека замечать боль и давление. Без этих ощущений легко развить мозолистые пятна давления и случайно повредить кожу, мягкие ткани, кости и суставы. Со временем повреждение костей и суставов может резко изменить форму стопы. Повреждение нерва, также называемое невропатией, может также ослабить определенные мышцы стопы, что также способствует деформации стопы.

Периферическая аутосимплектомия, при нейропатической форме осложненного СДС, приводит к потере нейрогенного контроля. Несмотря на увеличение объема притока артериальной крови, из-за отсутствия симпатической регуляции микроциркуляции, происходит ускоренный сброс крови через артериовенозные шунты. При ишемической форме показатели микроциркуляции

свидетельствуют о застое крови в артериолах и веноулярном звене повышение переменной составляющей микроциркуляции обусловлено как более интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции, так и повышением сердечных и дыхательных ритмов. При смешанной форме выявлено более интенсивное функционирование механизмов активного контроля микроциркуляции. Повышение амплитуды нейрогенных колебаний приводит к усилению артериолярного тонуса и миогенных колебаний, что способствует снижению периферического сопротивления в капиллярной сети.

При нейропатической форме осложненного СДС потеря нейрогенного контроля приводит к прекапиллярной вазоконстрикции, увеличению внутрикапиллярного давления и усилению кровотока через артериовеноулярные шунты. При ишемической форме отмечено наличие нарушений, связанных с уменьшением объема артериального притока и симпатической регуляцией. При смешанной форме регистрируются нарушения в системе регуляции из-за снижения эндотелиальной секреции, активации нейрогенного и миогенного механизмов контроля.

ВЫВОДЫ:

1. Исследованием установлено, что у обследованных пациентов гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы в 36,2% случаев регистрируются при нейропатической форме синдрома, в 16,3% при ишемической и в 47,5 % при смешанной патогенетической форме в возрасте $53,9 \pm 1,3$ года и при длительности СД $10,9 \pm 1,04$ лет.

2. Наиболее значимыми факторами риска формирования хронических раневых дефектов являются формирование, вследствие деформаций стоп различного генеза, зон избыточного нагрузочного давления на плантарной поверхности и локальная ишемия пораженной области. Дезинтеграция клеток эпидермиса этой области является определяющим фактором прогрессирования раневого процесса.

3. Для пациентов с тяжелой диабетической нейропатией характерно достоверное увеличение диаметра артерий подошвенной дуги и линейной скорости кровотока на этом участке сосудистого русла, что не обнаружено у лиц с более легкими неврологическими нарушениями. Усиление кровотока играет определяющую роль в деминерализации кости и последующем развитии остеоартропатии. Главным фактором риска макроангиопатии нижних конечностей является артериальная гипертония, которая регистрируется у подавляющего большинства (87,8%) обследованных пациентов. Ранним признаком нарушения магистрального кровотока этой области является увеличение толщины стенки артерий голени и комплекса интима-медиа бедренной артерии.

4. При нейропатической форме осложненного СДС отмечается повышение постоянной составляющей кровотока (M_{CP}), что свидетельствует о ослаблении артериолярного сосудистого тонуса и увеличении объема крови в артериолах. Уменьшение показателя K_v указывает на общее ухудшение состояния микроциркуляции, что связано со снижением активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов контроля.

5. У пациентов с нейро-ишемической формой осложненного СДС отмечается наличие микроциркуляторных нарушений связанных, прежде всего, с уменьшением объема артериального притока. Значительное увеличение M_{Cp} и σ , при снижении K_v , свидетельствуют о нарушениях симпатической регуляции микроциркуляции и артериоловеноулярных реакций. С этим связан ложно высокий показатель микроциркуляции.

6. При смешанной форме осложненного СДС отмечается повышение перфузии M_{Cp} и σ , которое обусловлено наличием застойных явлений в артериолах и венолах. Снижение K_v свидетельствует о нарушении механизмов контроля микроциркуляции, возникающих из-за снижения эндотелиальной секреции и активации нейрогенного и миогенного механизмов контроля. Нейрогенный и миогенный тонус повышены из-за активности симпатической составляющей, которая в свою очередь, приводит к уменьшению диаметра артериол.

7. Исследование микроциркуляции с помощью ЛДФ, позволило выявить наиболее характерные изменения кровотока для каждой формы осложненного СДС, определить их числовые и пограничные уровни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Среди пациентов с СД необходимо выделять группу повышенного риска формирования хронических раневых дефектов нижних конечностей. В первую очередь, в нее входят лица с деформациями стоп различного генеза. Эти пациенты должны обязательно обучаться самоконтролю, обеспечиваться адекватной педиатрической и ортопедической помощью. Созданы специальные рекомендации для пациентов с СДС:

- Отказ от курения, ходьбы босиком, пользования грелками;
- Ногти на пальцах ног должны быть обрезаны по форме пальца ноги;
- Стопы следует осматривать ежедневно, осматривая их между пальцами и под ногами, а также в местах давления на предмет повреждений кожи, волдырей, отечности или покраснения.
- Обувь пациента должна подходить надлежащим образом и не быть слишком тугой, а носки должны быть хлопчатобумажными, свободного покроя и заменяться каждый день.
- Пациентам с деформированной стопой или с язвой на ногах должны использовать специальную обувь. Показано, что использование индивидуальной обуви сократило число новых язв на стопе с 58 до 28 % за один год наблюдения. Кроме того использование вязкоупругой стельки в сочетании с хорошо подходящей обувью было связано со снижением подошвенного давления;
- Ноги следует ежедневно мыть в теплой воде, при этом используя мягкое мыло, осушать ноги нужно осторожно погладив. Затем следует применять увлажняющий крем или лосьон.

2. Для своевременной диагностики диабетической макроангиопатии ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей должно проводиться всем больным СД с сопутствующей артериальной гипертонией, вне зависимости от генеза последней. Обнаруженное при

ультразвуковом исследовании утолщение стенки артерий голени свидетельствует о большой длительности заболевания диабетом и делает необходимым осуществление скрининга других поздних осложнений этого заболевания.

3. У пациентов с тяжелой нейропатией с целью ранней диагностики диабетической остеоартропатии должно проводиться изучение биохимических маркеров резорбции и синтеза костной ткани. Изменение их уровней и соотношения позволит раньше, чем стандартная рентгенография, верифицировать острую стадию процесса и начать адекватное лечение. Это снизит риск деформации конечности и образования хронических раневых дефектов. Также этот метод позволит с большей точностью проводить дифференциальную диагностику остеоартропатии и остеомиелита и избежать необоснованных ампутаций.

4. Использование Весел Дуэ Ф в комплексной терапии поражений нижних конечностей нейропатического генеза позволяет усилить оксигенацию тканей раны и ускорить эпителизацию дефекта.

5. Использование коллагенсодержащих повязок ускоряет заживление обширных раневых дефектов плантарной поверхности у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Их использование позволит значительно снизить затраты на лечение этой группы пациентов.

6. Каждый пациент должен иметь дома специальную аптечку для обработки ссадин, порезов и других повреждений в области стоп.

Аптечка должна включать:

- дезинфицирующий раствор (хлоргексидин 0,05%, диоксидин 1%),
- набор одноразовых стерильных марлевых салфеток,
- набор салфеток с антисептиком (Инадин);
- бинт, нетканый пластырь (Омнификс)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи пациентов сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й выпуск, Москва, 2015.
2. Андрухова Р. В. Дабетична стопа / Р. В. Андрухова, М. В. Зайцев // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2005. - № 3. - С. 87-88.
3. Багаев А.В. Лабораторные методы определения гликированного гемоглобина. Клинико- лабораторный консилиум, 2009, 3: 88-92.
4. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах формирования ангиопатии при сахарном диабете 2-го типа. Кардиология. 2004; 7: 90-97.
5. Гурьева И. В. Факторы риска формирования синдрома диабетической стопы // Рус. мед. журн. — 2003. — №- С. 338-41.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. Сахарный диабет, 2007, 3:55-7.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет, 2016,19(2): 104-112.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Национальные стандарты оказания помощи больным СД, Министерство Здравоохранения РФ, 2003 год.
9. Ефимов А. С. Синдром диабетической стопы / А. С. Ефимов, С. В. Болгарская, Е. В. Таран // Омейна медицина. - 2008. - № 1. - С. 45-55.
10. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Укр. кардиол. журн. 2004; 1: 22-34.

11. Национальная база данных законодательства, 19.12.2018 г., № 07/18/4063/2347
12. Особенности нарушений системы микроциркуляции и их коррекция у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. — 2006. — № 10. — С. 30—40.
13. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. Омский научный вестник. 2005; 1 (13): 20-22.
14. Петухов В.А., Савельев В.С. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по мат-лам научн. симпозиума). Хирургия. 2008; 1: 3-11.
15. Сахарный диабет: диагностика, лечение, предупреждение. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестакова М.В. М.: ООО Издательство МИА, 2011. 808 с.
16. Синдром диабетической стопы актуальность проблемы сохраняется / С.И. Леонович [и др.] // Бел. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 8—11.
17. Храмилин В.Н. Метод ультразвуковой кавитации в комплексной терапии хронических ран нижних конечностей у пациентов с СД. Вестник РГМУ 2004 №6 (37) стр.32-37.
18. Чуян Е. Н. Методические аспекты применения метода лазерной доплеровской флоуметрии / Е. Н. Чуян, Н. С. Трибрат // Ученые записки ТНУ. Сер. Биология. Химия. — 2008. — Т. 21, № 2. — С. 156—72.
19. Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. Сахарный диабет. 2004; 2: 48-52.

20. Abidia A, Kuhan G, Laden G, et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic leg ulcers-a double-blind randomised-controlled trial. *Undersea Hyper Med* 2001; 28(Suppl): 64.
21. ADA Preventive Foot Care in People With Diabetes *Diabetes Care*, VOL. 25, SUP. 1, JAN/2002.
22. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116:236.
23. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41:S105.
24. Arad Y, Fonseca V, Peters A, Vinik A (2011). Beyond the Monofilament for the Insensate Diabetic Foot: A systematic review of randomized trials to prevent the occurrence of plantar foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 34 (4): 1041–6. doi:10.2337/dc10-1666. PMC 3064020. PMID 21447666.
25. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, et al. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *Am J Med* 2007; 120:1042.
26. Boulton A. J. M., Connor H. and Cavanagh P. R.. *The foot in Diabetes*, 3rd edn. ©2000 John Wiley & Sons, Ltd.
27. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31:1679.
28. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, et al. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006; 29:1202.

29. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1:16.
30. Carrington L. et al. A Foot Care Program for Diabetic Unilateral Lower-Limb Amputees *Diabetes Care* 24:216221,2001.
31. Cheer K, Shearman C, Jude EB. Managing complications of the diabetic foot. *BMJ* 2009; 339:b4905.
32. Chen L, MagLiano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus- present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8: 228-236.
33. Coccheri S., G. Scondotto, G. Agnelli, et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *European Heart Journal* Vol. 23, Issue 13,1 July 2002,Pages 1057-1065.
34. Cohen RM, Smith EP. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008,11: 512-517.
35. Concomitant macro and microvascular complications in diabetic nephropathy / J. S. Alwakeel [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* — 2009 May. — vol. 20, N 3. — P. 402—409.
36. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007; 100:65.
37. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006; 49:2634.
38. Davison, Lee, Newton MartoreH's Ulcer Revisited *Wounds* 15(6):208-212,2003.

39. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability. *Diabetes Care*, 2003,26(10): 2728-2733. doi: 10.2337/diacare.26.10.2728.
40. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358: 2630-3.
41. Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ, Valk GD (2014). Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (12): CD001488. doi:10.1002/14651858.CD001488.pub5. PMID 25514250.
42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*, 2009, 360:129-39.
43. Edmonds M, Foster AVM: Diabetic foot. *Diabetic Complications*. Shaw KM (ed). West Sussex, England, John Wiley and Sons Ltd, 1996,pp 150-156.
44. Edmonds M. Double trouble: infection and ischemia in the diabetic foot / M. Edmonds // *J Low Extrem Wounds*. — 2009 Jun. — vol. 8, N 2. — P. 62—63.
45. Eggers P, Gohdes D, Pugh J: Nontraumatic lower-extremity amputation in the Medicare endstage renal disease population. *Kidney Int* 1999; 56:1524-1533.
46. Enoch S., Harding K., *Wound Bed Preparation: The Science Behind the Removal of Barriers to Healing Wounds* 15(7):213-229,2003.
47. Falanga V, *Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes: A Case for Multiple Actions of Therapeutic Agents* *Wounds* 14(2):47-57, 2002.
48. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006; 45:S1.

49. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008,358: 2545-59.
50. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 3(58): 2545-59.
51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359:1577-89.
52. Hunt D. L. Diabetes: foot ulcers and amputations / D. L. Hunt // *Clin Evid [Electronic resource]* — 2009.
53. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
54. International Working Group on the Diabetic Foot (2015). Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Retrieved 23 November 2015.
55. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL, Kim C, Bullard KM, Herman WH and Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the national health and nutrition examination survey, 1999-2006. *Diabetes Care*, 2010, 33: 780- 785. doi:10.2337/dc09-0836
56. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care* 2004; 27:2642.
57. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study / E. Faglia [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009 May. — Vol. 32, N 5. — P. 822—27.
58. Marson, BA; Deshmukh, SR; Grindlay, DJC; Ollivere, BJ; Scammell, BE (November 2018). A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in dia-

betics. *The Bone & Joint Journal*. 100-B (11): 1409–1415. doi:10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0720. PMID 30418057.

59. Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes in Europe - Type II: the CODE-2 Study. *Diabetology*, 2002,45(7): S1-4.

60. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract* 2000; 49:S17.

61. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing Levels of HbA(1c). *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 881-885.

62. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10- year observation / Y. Izumi [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2009 Jan. - Vol. 83, N 1. - P. 126-131.

63. Nathan DM, and for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*, 2014,37:9-16. <https://doi.org/10.2337/dcl3-2112>.

64. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE Collaborative Group.. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008,358:2560-72.

65. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24:250.

66. Peters EJ, Lavery LA, International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2001; 24:1442.

67. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, et al. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000; 23:606.
68. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes / M. Monami [et al.] // *Diabetes Care*. - 2009 May. - Vol. 32, N 5. - P. 897-99.
69. Ray KK, Rao S, Seshasai K et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009, 373:1765-72.
70. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA (4 September 2015). Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9): CD009061. doi:10.1002/14651858.CD009061.pub2. PMID 26337865.
71. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004,141: 421-431.
72. Shah AS, Dolan LM, Kimball TR et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009,94(10): 3740-3745.
73. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293:217.
74. Singh, N. (2005). Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 293 (2): 217–28. doi:10.1001/jama.293.2.217. PMID 15644549.
75. Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care*, 2011, 34(1): S13.
76. Stiegler, H (2004). Das diabetische Fußsyndrom. *Herz*. 29 (1): 104–15. doi:10.1007/s00059-004-2534-z. PMID 14968346.

77. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observation study. *BMJ*, 2000 Aug 12, 321(7258): 405-412.
78. Weykamp C, John WG, Mosca A. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A_{1c}. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, 3(3): 439-445.
79. Zoungas S, Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1212(1): 29-40
80. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Emerging Risk Factors Collaboration
81. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio et al. *Lancet*. 2010; 26;375:2215-2222.
82. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. *Lancet Global Health* 2013;1:e339-e349
83. USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. United States Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210.
84. Roy T, Lloyd, CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; 142 Suppl: S8-21; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70005-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70005-8).
85. Ullah F, Afridi AK, Rahim F, et al. Knowledge of diabetic complications in patients with diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; IT. 360-3; DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-016-3311-7>.
86. International Diabetes Federation. Diabetes and Cardiovascular Dis-

ease. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016. Available at: www.idf.org/cvd

87. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med* 2010; 268: 471-82; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02265.x>.

88. Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. *J Hypertens* 2013; 31: 1603-10; DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32836123aa>.

89. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *The Lancet* 2015; 385, S86; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60401-9).

90. Cardoso CRL, Salles GF. Gross proteinuria is a strong risk predictor for cardiovascular mortality in Brazilian type 2 diabetic patients. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 674-80; DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2008005000035>.

91. Davis WA, Knuiman MW, Davis TME. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Intern Med J* 2010; 40: 286-92; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01958.x>.

92. Ting RZ, Lau ES, Ozaki R, et al. High risk for cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetic patients with major depression—a 7-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *J Affect Disord* 2013; 149: 129-35; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.012>.

93. Robinson T, Elley OR, Wells S, et al. New Zealand Diabetes Cohort Study cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes: validation in the PREDICT cohort. *J Prim Health Care* 2012; 181-8; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.01958.x>.

org/10.2337/dc09-1444.

94. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 2007; 30: 1241-7; DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-2558>.

95. Merry AH, Erkens PM, Boer JM, et al. Co-occurrence of metabolic factors and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study in the Netherlands. *Int J Cardiol* 2012; 155: 223-9; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.09.047>.

96. Arrieta F, Pinera M, Iglesias P, et al. Metabolic control and chronic complications during a 3-year follow-up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the Community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 11-17; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.09.002>.

97. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register [NDR-BP II].

98. Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, et al. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: The Japan Public Health Centerbased prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 187-91; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.021>.

99. Chen HF, Li CY. Effect modifications by age and sex on the risks of coronary artery disease and revascularization procedures in relation to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75:88-95; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabetes.2006.05.020>.

100. Winell K, Pietila A, Niemi M, et al. Trends in population attributable fraction of acute coronary syndrome and ischaemic stroke due to diabetes in Finland. *Diabetologia* 2011; 54: 2789-94; DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2262-x>.

101. Miot A, Ragot S, Hammi W, et al. Prognostic value of resting heart rate on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: a competing risk analysis in a prospective cohort. *Diabetes Care* 2012; 35: 2069-75; DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-2468>.

102. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke* 2007; 38: 1154-60; DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000260100.71665.2f>.

103. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-23; DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>.

104. Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 2011; 42: 2611-14; DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.614313>.

105. Danaei G, Lawes CM, Vander HS, et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher- than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006;368: (9548)1651-1659; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69700-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69700-6).

106. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010 Jun 26; 375(9733):2215-22; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).

107. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition*. 2017.

108. Gimenez M, Lopez J J, Castell C, et al. Hypoglycaemia and cardiovascular disease in type 1 diabetes. Results from the Catalan National Public Health registry on insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: e23-25; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.01.014>.

109. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Care* 2010; 33: 1640-6; DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0398>.

110. Davis WA, Davis TM. Cardiovascular risk prediction in adults with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: e75-78; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.09.015>.

111. Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J, et al. Sex-specific differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 78; DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-78>.

112. Stettler C, Bearth A, Allemann S, et al. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow up. *Diabetologia* 2007; 50: 186-94; DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/S00125-006-0483-1>.

113. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Medica Bras* 2010; 56: 67-73; DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000100019>.

114. Ramachandran A, Snehalatha C, Sasikala R, et al. Vascular complications in young Asian Indian patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 51-6; DOI: <http://dx.doi.org/10.41032230-8210.131184>.

115. Tamba SM, Ewane ME, Bonny A, et al. Micro and macrovascular complications of diabetes mellitus in Cameroon: risk factors and effect of diabetic check-up - a monocentric observational study. *Pan Afr Med J* 2013; 15: 141; DOI: <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2013.15.141.2104>.

116. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik

Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 465-71; DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000173105.91356.4d>.

117. Farrell C, Moran J. Comparison of comorbidities in patients with pre-diabetes to those with diabetes mellitus type 2. *Ir Med J* 2014; 107: 72-4.

118. Panero F, Gruden G, Perotto M, et al. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 183-8; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.042>.

119. Dean J. Organising care for people with diabetes and renal disease. *J Ren Care* 2012; 38 Suppl 1: 23-9; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-6686.2012.00272.x>.

120. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kid Dis* 2013; 41(1), 1-12; DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.5000>.

121. Fakhruddin S, Alanazi W, Jackson KE. Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury. *Journal of Diabetes Research* 2017; DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8379327>.

122. Li R, Bilik D, Brown MB, et al. Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities. *Am J Manag Care* 2013; 19:421-30.

123. Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA. Irbesartan treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and renal disease: a UK health economics analysis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1626-33; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01343.x>.

124. Sakthong P, Tangphao O, Elam-Ong S, et al. Cost-effectiveness of using angiotensin-converting enzyme inhibitors to slow nephropathy in normotensive patients with diabetes type II and microalbuminuria. *Nephrology* 2001; 6: 71-7;

DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1797.2001.00036.x>.

125. National Kidney Foundation. KDOQITM Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:S1-S180; DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005>.

126. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S266.

127. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67698-2).

128. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care* 2008; 31: 1679-85; DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9021>.

129. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al. Lower extremity amputations - a review of global variability in incidence. *Diabetic Medicine* 2011; 28:110)1144-53; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x>.

130. International Diabetes Federation and the International Working Group on the Diabetic Foot. Time to Act: Diabetes and Foot Care. The Netherlands. International Diabetes Federation, 2005.

131. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 Suppl 1: S84-92; DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.848>.

132. 104. Bobirca F, Mihalache O, Georgescu D, et al. The new prognostic-therapeutic index for diabetic foot surgery--extended analysis. *Chirurgia* 2016; 151-5; DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1534734614545874>.

133. Lazzarini PA, Hum SE, Fernando ME, et al. Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e008544; DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008544>.
134. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2016; 49: 106-16; DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>.
135. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, et al. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vase Surg* 2010; 52(3 Suppl): 17S-22S; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.003>.
136. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vase Surg* 2016; 63: 22S-8S; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.005>.
137. Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*, Elsevier; 13 ed. 2015 Dec 14.
138. Cheung C, Alavi A, Botros M, et al. Comment. The diabetic foot: A reconceptualization. *Diabet Foot Can* 2013; 1: No 1; DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1615439>.
139. International Diabetes Federation. *Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals*. International Diabetes Federation, 2017.
140. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol*