

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х. ТУРАКУЛОВА»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Научно-технического совета,

Министерство здравоохранения

_____ Ш.К. Атажанов

«____» _____ 2026 г

КАМАЛОВ ТЕЛЬМАН ТОЛЯГАНОВИЧ

АЛИМХАНОВ ОЛИМХОН ОМИЛХОН УГЛИ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА

ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ

(Монография)

Ташкент – 2026

**КАМАЛОВ ТЕЛЬМАН ТОЛЯГАНОВИЧ
АЛИМХАНОВ ОЛИМХОН ОМИЛХОН УГЛИ**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ
(монография)**



Ташкент-2026

УЎК 616-093

52.54

Н 87

Камалов Т.Т., Алимханов О.О.

Комплексное лечение нейропатической формы синдрома диабетической стопы: ближайшие и отдаленные результаты [Текст]: монография / О.О. Алимханов – Ташкент. **Типография.....**, 2026. – 115 б.

КБК 54.5

Автор:

Камалов	Республиканский специализированный
Тельман	научно-практический медицинский центр
Толяганович	эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, д.м.н.
Алимханов	Республиканский специализированный
Олимхон	научно-практический медицинский центр
Омилхон угли	эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова, PhD.

Рецензенты:

Монография обсуждена и утверждена Ученым советом Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё. Х. Туракулова (.....)

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение язв ног при диабете и невропатиях является актуальной проблемой диабетологии для людей всех возрастов и всех стран. Рост распространенности сахарного диабета 2 типа сопровождается увеличением числа пациентов с осложнениями заболевания, в том числе с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет 2 типа и его осложнения становятся распространенной проблемой общественного здравоохранения и одной из ведущих причин смертности. По статистике, около 10% причин смерти напрямую связаны с диабетом и его осложнениями, при этом язвы на стопах возникают у четверти пациентов с диабетом в течение жизни. Данное заболевание остается серьезной причиной снижения качества жизни и ранней смертности больных.

На сегодняшний день достигнут ряд достижений в области эффективного лечения синдрома диабетической стопы. В частности, разработаны комплексные подходы к лечению, увеличивается число врачей-ортопедов, занимающихся уходом и лечением стоп, внедрены методы местного лечения с использованием эффективных антибиотиков, созданы лечебные повязки. Кроме того, в обучении систематической адаптации применительно к этому хроническому заболеванию используются различные инновационные технологии. Однако по-прежнему существует ряд проблем в выявлении факторов риска синдрома диабетической стопы и обеспечении профилактической помощи.

В настоящее время в нашей стране реализуются масштабные мероприятия по профилактике, диагностике и лечению различных неинфекционных заболеваний, социальной защите населения и реформированию системы здравоохранения. В связи с этим повышение эффективности, качества и популярности медицинской

помощи, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний путем создания эффективных моделей патронажного обслуживания ответственность лежит на медицинском персонале. Решение этих задач позволяет повысить уровень медицинской помощи семейных врачей и эндокринологов, раннее выявление синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом, эффективное лечение и снижение инвалидности населения.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

§1.1. Распространенность, заболеваемость и смертность больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа в мире

По данным многоцентрового исследования, в США распространенность СД 2 типа увеличилась по сравнению с оценками 1990 года, когда было затронуто 6,5% населения и 6,2 миллиона человек болели СД2 по сравнению с оценками 2017 года, когда СД 2 болели 24,7 миллиона человек или 9,6% взрослого населения [167; с.355-359].

В 2008 г в рамках исследования в клиниках в Великобритании в 2008 году была поставлена цель - определить распространенность СДС и его факторов риска (диабетическая невропатия, заболевания периферических сосудов, открытые раны и микозы стоп). Авторы провели поиск в базе данных IMS Disease Analyzer, в которой хранится репрезентативная информация примерно о 4,2 миллионах пациентов на тот момент. Были получены данные о 34 198 пациентов с СД 2 типа (47,1% женщин, средний возраст 66,1 года, средняя продолжительность диабета 7,4 года и 2576 пациентов с диабетом 1 типа (43,2% женщин, средний возраст 39,2 года, продолжительность диабета 11.0 лет. СДС был выявлен у 7,6% (95% ДИ: 6,6–8,6) пациентов с СД 1 и у 8,5% (95% ДИ: 8,2–8,8) с СД 2 [168; с.333-337].

Только в Германии в 2021 г зарегистрировано 8 миллионов человек с СД [215; с.81-94], в то время как в 2010 г на учете состояло

5,8 млн больных с СД [210; с.835-842]. По данным авторов [215; с. 81-94], ежегодно 250 000 впервые диагностированных язв диабетической стопы становятся хроническими ранами. Несмотря на интенсивные усилия по профилактике, ранней диагностике и адекватному уходу за ранами, ежегодно в Германии 13 000 человек с диабетом подвергаются серьезной ампутации конечностей. По данным других немецких авторов, более 20 000 диабетиков в Германии ежегодно страдают от ампутации крупных конечностей [217; с.535-45]. Распространенность СДС составляет 2-10%, а частота - 2-6%. [210; с.835-842].

До 80% ампутаций можно предотвратить, если соответствующие терапевтические меры были начаты вовремя у пациентов с СДС в рамках междисциплинарного подхода, считают другие авторы из Германии. [191; с.598-608.].

Румынские авторы в 2018 г опубликовали результаты выполненного ими скрининга СДС среди больных с СД 2 типа [104; с.229-234]. Установлено, что распространенность диабетической нейропатии составила 28,70% у пациентов с СД 2 типа. Дистальная нейропатия была наиболее частой клинической формой, вегетативная невропатия имела низкую распространенность. Те же факторы риска были связаны ($p < 0,01$) с повышенным риском диабетической невропатии при СД 2 типа: возраст, продолжительность диабета, HbA1c, гипертензия, дислипидемия и другие микрососудистые осложнения.

Согласно отчетам Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), выполненного в 2019 г, Италия является одной из стран с низким уровнем ампутации у больных с СД. На этот результат могли повлиять такие факторы, как 1) особое внимание, уделяемое диабету со стороны системы здравоохранения, которая определила СД как «защищенное заболевание» и, соответственно, предлагает

пациентам с СД бесплатно лучшую специализированную помощь, включая специальные устройства, и 2) наличие сети клиник диабетической стопы (ДС) под управлением диabetологов с медицинскими и хирургическими знаниями. [91; с.167-178.].

По данным чешских авторов от 2018 г, статистика пугает: ежегодно во всем мире проводится более миллиона ампутаций из-за СДС (Foster and Lauver, 2014), и эти ампутации составляют до 70% всех нетравматических ампутаций. Так, в 2013 году 861 647 пациентов прошли лечение от СД в Чехии, в том числе 44 657 пациентов с СДС и 11 168 пациентов перенесли ампутацию нижней конечности из-за этого состояния [205; с.255-256.]. По их данным, до 80% изъязвлений возникает в результате внешних травм, чаще всего из-за плохой обуви.

В мультицентрическое исследование, результаты которого опубликованы в 2018 г, были включены взрослые пациенты (≥ 20 лет) с СД из Немецко-австрийского регистра наблюдения пациентов с СД. Поперечное исследование включало 45 722 пациента с СД1 ($n_{DFS} = 2966$) и 313 264 пациента с СД 2 ($n_{сдс} = 30 904$). [103; с.45-52]. У пациентов с СДС небольшая ампутация была зарегистрирована у 27,2% (СД 1) и 25,9% (СД2), большая ампутация - у 10,2% (СД1) и 11,3% (СД2). Нейропатия чаще встречалась у субъектов с СДС по сравнению с пациентами без СДС (СД1: 70,7 против 29,8%; СД2: 59,4% против 36,9%; оба $P < 0,0001$). Гипертония, хроническая болезнь почек (ХБП), заболевание артерий нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда встречались чаще по сравнению у пациентов без СДС (все $P < 0,0001$).

По данным авторов из Бразилии, в 2018 г был опубликован обзор литературы по вопросам доказательства путей, ведущих к СДС и повышению показателей смертности у этих больных [126; с.67-72]. Оказалось, что у больных СД 2 с СДС уровень смертности более чем

в два раза выше, чем у больных с СД без язв. Кроме того, 5-летний уровень смертности после ампутации оценивается в 39–68%, а ожидаемая продолжительность жизни сопоставима с агрессивными видами рака или тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Гипотеза о том, что связь между СДС и повышенным уровнем смертности связана с прогрессированием микро- и макрососудистых осложнений, подкрепляются дополнительной ассоциацией СДС с почечной недостаточностью и ретинопатией. Доказано, что увеличение содержания триглицеридов – это уже самостоятельный фактор риска ампутации нижних конечностей у пациентов с СД2. Кроме того, токсическое ожирение, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, активация пути полиола, накопление конечных продуктов гликирования и повышение воспалительных маркеров также связаны с диабетическим сосудистым заболеванием и невропатией.

В 2018 г авторы из Индии опубликовали оценку распространенности СДС и связанных с ним факторов риска среди людей с СД.[243; с.76-83]. Поперечное исследование на уровне сообществ было проведено среди 620 пациентов с СД в сельской местности Удупинского района. Инструмент для скрининга невропатии штата Мичиган использовался для выявления периферической невропатии. Субъекты с СДС были классифицированы в соответствии с системой классификации Международной рабочей группы по диабетической стопе (IWGDF). Общая распространенность СДС составила 51,8%. Из них 31,3, 11,9 и 8,5% относились к 1, 2 и 3 категории соответственно. Было установлено, что пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, малоподвижная физическая активность и большая продолжительность СД были значимыми независимыми коррелятами СДС.

В 2019 американские авторы в выполненном обзоре литературы отмечают, что распространенность ДПН оценивается от 6 до 51% среди взрослых с диабетом в зависимости от возраста, продолжительности СД, контроля уровня глюкозы. Все большее внимание уделяется вопросам изменения образа жизни, включая потерю веса и физическую активность. Американская диабетическая ассоциация опубликовала несколько рекомендаций, касающихся ДПН и ухода за СДС. [149; с.21-32].

§1.2. Клинико-диагностические особенности нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа и роль опросника ФШНК в оценке качества жизни пациентов

Невропатия и ишемия - это две большие патологии СДС, которые приводят к характерным признакам язвы стопы (нейропатической и ишемической) и нейроостеоартропатии Шарко. Это может быть в большинстве случаев осложнено инфекцией и в конечном итоге привести к ампутации нижней конечности той или иной степени и повышению смертности. Все эти особенности создают значительную клиническую и экономическую нагрузку [186; с.88-93]. Как отмечают английские авторы, периферические нервы нижних конечностей подвержены различным типам повреждений у пациентов с СД 2 типа, что приводит к выраженным клиническим синдромам. Так, к ним относятся симметричная сенсорная невропатия, связанная с вегетативной невропатией. Она прогрессирует постепенно, а остро болезненные невропатии и мононевропатии при этом обычно выздоравливают. Ишемия в форме заболевания периферических артерий является еще одним важным фактором, повышающим нагрузку на диабетическую стопу.

Shor N. A. в 2011 г на основании анализа результатов лечения

521 пациента, страдающих СДС, предложил клиническая классификация с учетом положений Международного Консенсуса по диабетической стопе. [128; с.306-312].

Польские авторы в 2014 г опубликовали результаты работы 3х центров, в которых они осветили факторы риска развития такого редкого осложнения СД 2 типа как нейроостеоартропатия Шарко [193; с.31-40]. При этом, регрессионный анализ показал, что факторами риска возникновения нейроартропатии Шарко были: мужской пол (OR = 4,94, 95% CI: 1,63-15,03, p = 0,003), возраст (OR = 0,92, 95% CI: 0,87-0,96, p = 0,0001), продолжительность диабетической стопы (OR = 1,19, 95% CI: 1,08–1,32, p = 0,00002) и рост (OR = 1,078, 95% CI: 1,019–1,140, p = 0,007). Положительное влияние на наличие нейроартропатии Шарко оказали масса тела (OR = 1,027, 95% ДИ: 1,003–1,051, p = 0,03) и окружность бедер (OR = 1,034, 95% ДИ: 0,997–1,072, p = 0,04).

По данным обзора литературы, выполненного итальянскими авторами в 2015 г, некоторые авторы показали более высокую распространенность серьезных, предшествующих и впервые возникших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с СД 2 типа и язвами стопы, чем у пациентов без этих осложнений. Это согласуется с тем фактом, что при СД 2 типа существует сложная взаимосвязь нескольких переменных с воспалительными метаболическими нарушениями и их влиянием на сердечно-сосудистую систему, что может объяснить предыдущие сообщения о высокой заболеваемости и смертности у пациентов с СД, перенесших ампутации. Авторы отмечают участие воспалительных маркеров, таких как уровни ИЛ-6 в плазме и резистин у пациентов с СД 2 типа, подтвердило патогенетическую проблему «адиповаскулярной» болезни. Другими словами, у пациентов с СДС эта экспрессия «адиповаскулярной оси», проявляясь в более низких уровнях адипонектина в плазме и более

высоких уровнях IL-6 в плазме, может быть связана с патогенезом язв стопы посредством микрососудистых и воспалительных механизмов [239].

Оригинальное исследование было выполнено группой клиник из Иордании в 2018 г. Целью этого исследования было представить новые клинические спектры синдрома диабетической стопы (КС-СДС) и определить, можно ли использовать КС-СДС для прогнозирования ампутаций [192; с.291-298]. Связанные характеристики риска и частота ампутации на всех уровнях сравнивались между тремя КС. В этом исследовании приняли участие 95 (47,0%) пациентов с септическим СДС (ССДС), 65 (32,2%) пациентов с язвенным СДС (ЯСДС) и 42 (20,8%) пациентов с гангренозным СДС (ГСДС). Плохой гликемический контроль ($HbA1c > 7,5\%$), артериальная гипертензия, те же проблемы со стопами в анамнезе, продолжительность симптомов, реваскуляризации и тяжесть ишемии значительно различались между тремя клиническими спектрами (КС). У ЯСДС был самый высокий уровень спасения конечностей без ампутаций (70,8%). У ГСДС был самый высокий уровень конечных ампутаций пальца стопы (52,4%) и крупных ампутаций (23,8%). Окончательная частота незначительных ампутаций составила около 20% как для ССДС, так и для ЯСДС. Таким образом, переопределение СДС на язвенный, септический и гангренозный путем интеграции преобладающих клинических проявлений и клинических критериев диагностики ИДС и классификации IDSA / IWGDF показало значительные различия в частоте ампутаций. Следовательно, его можно использовать в клинической практике для категоризации пациентов с СДС для прогнозирования ампутаций и помощи в планировании их лечения. Предлагаются дальнейшие проспективные исследования для подтверждения этих результатов.

В 2019 г австрийскими авторами были изданы рекомендации по диагностике и лечению диабетической нейропатии и диабетической стопы. Диабетическая невропатия включает ряд моно- и полинейропатий, плексопатий, радикулопатий и вегетативной невропатии. Изложение позиции обобщает характерные клинические симптомы и методы диагностической оценки диабетической невропатии, включая сложную ситуацию СДС [170; с.141-150.]. В руководстве даны рекомендации по терапевтическому лечению диабетической невропатии, особенно по купированию боли при сенсомоторной нейропатии. Обобщены потребности в профилактике и лечении синдрома диабетической стопы.

В 2020 г английские авторы выполнили обзор литературы по поиску клинических рекомендаций по СДС [183; с.274-281]. Поиск в базах данных Medline, EMBASE и РКП (руководства по клинической практике) проводился до 31 мая 2019 г. Авторами было найдено шестнадцать РКП. Из них четыре РКП были признаны подходящими для клинической практики на основании методологического качества

Испанские авторы отмечают, что СДС был связан с неблагоприятным воздействием на функцию мозга, которое могло еще больше ухудшить качество жизни (КЖ) этих пациентов, а также увеличить социальное и экономическое бремя, заболеваемость и преждевременную смертность от этого заболевания [191; с.598-608]. Авторами были обобщены современные знания о нейропсихологических изменениях, например о когнитивных нарушениях, нарушениях статики и моторики, депрессии и качестве жизни у пациентов с СДС. Когнитивные области, изученные при СДС, - это память, внимание и скорость психомоторного движения. По сравнению с пациентами с диабетом без СДС, у людей с СДС наблюдаются изменения походки, вызванные изменениями

нескольких пространственно-временных параметров и кинематики нижних конечностей. Повышенная частота тревожности и депрессии среди пациентов с СДС была связана со следующими факторами риска, включая женский пол, курение, возраст до 50 лет и язвы стопы продолжительностью более 7 месяцев. Роль инфекций и профилактическое лечение противомикробными препаратами требует дальнейшего изучения их влияния на сопутствующие психоневрологические расстройства. Авторы делают заключение, что уход за этими пациентами должен включать профилактику, выявление и лечение этих психоневрологических расстройств с целью улучшения качества их жизни.

Цель следующего исследования авторов из Италии - рассмотреть клинические проявления и текущие варианты лечения диабетической невропатии. [38; с.550-66.]. Они исследовали всю литературу по этой патологии - обзоры по диабетической невропатии, опубликованные за последние 25 лет. Дистальная симметричная полинейропатия, наиболее распространенная форма диабетической невропатии, обычно затрагивает мелкие и крупные нервные волокна. Невропатия мелких нервных волокон часто проявляется болью и потерей внутриэпидермальных нервных волокон, но без объективных признаков или электрофизиологических признаков повреждения нерва. Этот тип невропатии является компонентом нарушения толерантности к глюкозе и метаболического синдрома. Наибольший риск невропатии мелких волокон связан с изъязвлением стопы и последующей гангреной и ампутацией. Невропатия крупных нервных волокон вызывает онемение, атаксию и нарушение координации движений, что ухудшает повседневную деятельность и вызывает падения и переломы.

Интересное англо-индийское многоцентровое исследование

было выполнено и опубликовано в 2019 г. [147; с.87-91]. Они выдвинули предположение, что повышение пикового подошвенного давления может быть наиболее важным этиологическим фактором патогенеза СДС. Цель исследования состояла в том, чтобы определить важные клинические параметры для прогнозирования пикового подошвенного давления у пациентов с невропатией СД 2 типа. Было выбрано 380 участников, которые были разделены на две группы (по 190 в каждой). Поперечное исследование было проведено в Кастурба Хосипал, Манипал, Индия. Авторы пришли к выводу, что эти клинические параметры могут быть очень полезны для оценки и должны очень эффективно использоваться в повседневной клинической практике.

§1.3. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа

По данным Грачевой Т.А. (2012 г), консервативное лечение язв стоп часто приводит в отдаленном периоде к разочаровывающим результатам [Vileikyte L. et al., 2004]. Так, при длительном наблюдении пациентов, несмотря на хорошие результаты местного консервативного лечения ран (первично заживление в 77,5 % случаев) в начальном периоде, отдаленные последствия оказались хуже, чем ожидалось: так, в течение 5 лет более 50% больных подверглись ампутациям, 51% пациентов умерли, а у 60% пациентов развились рецидивные язвы. Таким образом, 3х-летняя выживаемость у больных с СД 2 после ампутации составила 50%, а средняя продолжительность жизни – не выше 6, 5 лет (Kennedy B.P., 2003).

В 2011г итальянские авторы опубликовали результаты эндоваскулярного лечения СДС с использованием смешанных

коронарных и периферических материалов и методов.[115]. С января 2006 г. по декабрь 2010 г. авторы проспективно включили 220 пациентов с диабетом ($78,5 \pm 15,8$ лет, 107 женщин, все с классом Фонтейна III или IV). Предпочтительным подходом был ипсилатеральный антеградный бедренный сустав у 170/220 пациентов (77,7%), контралатеральный кроссингвер у 40/220 пациентов (18,8%) и подколенный ретроградный + бедренный антеградный у 10/220 пациентов (4,5%). Баллонная ангиопластика была выполнена на 252 конечностях (32 пациента с двусторонним заболеванием): процедура была успешной на 239/252 нижних конечностях с высоким эффектом 94,8% и значительным улучшением ТСРО2 и лодыжечно-плечевого индекса с заживлением язвы на 233/252 нижних конечностях (92,4%). Отсутствие обширной ампутации составило 82,8% при среднем сроке наблюдения $3,1 \pm 1,8$ года (от 1 до 5 лет). Авторы пришли к выводу о том, что это лечение является наиболее эффективным для спасения нижних конечностей.

По данным российских авторов, были изучены ближайшие и отдаленные результаты наблюдения за 162 пациентами с гнойно-некротическими формами СДС в сроки от 6 месяцев до 7 лет у больных с СД 2 типа. Установлено, что 51,35% пациентов с нейропатической формой СДС (НПСДС) имели рецидивы, тогда как среди пациентов с нейроишемической формой СДС (НИСДС) рецидивы были зарегистрированы в 61,36% случаев. Высокие ампутации были выполнены у 31,58% пациентов с НПСДС и у 34,09% пациентов с НИСДС. Летальность после пяти лет наблюдения составила 25,81% после ампутации голени и 50% после ампутации бедра у пациентов с НПСДС, а в группе НИСДС эти цифры составляют 57,84% и 72,12% соответственно. Авторы пришли к заключению, что компенсация СД 2 типа и его поздних осложнений имеет решающее значение для пациентов с СДС. При

этом, хирургическое лечение должно быть максимально щадящим, с возможным сохранением стопы. Сосудистая реконструктивная хирургия должна быть предпочтительнее в НИСДС для уменьшения критической ишемии конечностей. Уровень ампутации высоких конечностей у пациентов обеих групп по возможности следует ограничивать голеностопом.[228; с.27-30.].

Российскими авторами были ретроспективно проанализированы терапевтические результаты лечения 749 пациентов отделения гнойно-септической хирургии с признаками критической ишемии нижних конечностей. Из них у 101 (13,5%) пациента выявлен выраженный септический процесс (успешно купирован у 88 пациентов). Еще у 86 (11,5%) пациентов были диагностированы расширенные трофические изменения [5; с. 67-68.]. Невропатическая форма синдрома диабетической стопы без признаков ишемии наблюдалась у 174 (23,2%) больных, «основных». ампутации в этой группе выполнены 3 (1,7%) больным, летальность - 0,6%. Невозможность реваскуляризации ранее была констатирована у 98 (13,1%) пациентов; «основные» ампутации в этой группе были выполнены 38 (38,8%) пациентам с летальностью 6,1%. Из общего количества проанализированных пациентов 207 (27,1%) нуждались в учете проблемы возможности реваскуляризации. В дальнейшем хирургическая реваскуляризация была выполнена 34 (16,7%) пациентам этой группы, частота «крупных» ампутаций составила 5. 9% остаются на том же уровне в отдаленном периоде наблюдения. У пациентов, не подвергавшихся реваскуляризации, частота «больших» ампутаций в течение 3 месяцев составила 9,5%, достигнув 27,2% к 42 месяцам наблюдения. Выживаемость через 42 месяца в этих группах составила 72,7 и 68,0%.

Другие российские авторы проанализировали терапевтические

результаты у 171 пациента с критической ишемией нижних конечностей, которым были выполнены ампутации на разных уровнях. При этом, 88 пациентов (группа 1) перенесли первичную ампутацию, а оставшиеся 83 пациента (группа 2) перенесли вторичную ампутацию после первоначально предпринятой попытки реваскуляризации. Было показано в данной работе, что выполнение первичной ампутации статистически значимо уменьшает продолжительность жизни в послеоперационном периоде по сравнению с выполненной вторичной ампутацией. Четкой взаимосвязи между наличием сопутствующей патологии и продолжительностью жизни в постампутационном периоде не было. Спустя 1,5 года после выписки из стационара летальность у пациентов 1 группы составила 52%, у пациентов 2 группы - 29% ($p < 0,05$). [52; с.126-129].

В 2017 г группа российских авторов поделилась результатами своих исследований [15; с.41-50]. Цель их работы - разработать патогенетически обоснованное хирургическое лечение диабетической нейроостеоартропатии (ДНОАП). Было прооперировано 52 пациента, у 36 из них изучены отдаленные результаты. 2 группы оценивались в зависимости от полноты хирургического лечения, в том числе удаления измененных синовиальных структур. Пациенты с ДНОАП были более устойчивы к хирургической инфекции, которая была снижена у пациентов с нейропатической формой СДС. Пластика кожи сопровождалась отторжением у больных с ДНОАП, который был вылечен преднизолоном. Глубокие нагноения, осложняющие фрагментацию скелета стопы, имеют подострое течение и не приводят к сепсису. Инфицированные раны заживало первичным натяжением в 98% случаев после ушивания первичным швом. Анализ отдаленных результатов показал отсутствие признаков ДНОАП в $76,2 \pm 9,2\%$

случаев после радикальных операций и положительные результаты лечения у $97,2 \pm 2,7\%$ пациентов.

В 2019 г российские авторы опубликовали результаты оценки дифференцированного лечения пациентов с СДС, включенных в трехлетний регистр амбулаторной практики СДС [18; с.42-51]. Пациенты были классифицированы по шкале Техаса. I группа - 107 (37,5%) пациентов (БИ-III); 91 (31,9%) пациент (AII + BII-III). Диабетическая остеоартропатия диагностирована в 97 (34,0%) случаях. В группу II вошли 113 (45,2%) пациентов с DI-III и 171 (60,0%) пациент с CII-II + DII-III. 308 пациентов получили комбинированное амбулаторное лечение, 195 пациентов - стационарное хирургическое лечение (в том числе эндоваскулярные процедуры - 52), 67 пациентов - лечение по месту жительства. В I группе у 76 (26,7%) пациентов результаты через 1 год неизвестны. Первичное заживление ран отмечено в 101 (35,4%) случае, стойкая диабетическая язва - в 27 (12,9%), небольшие ампутации - в 16 (7,7%), высокие ампутации - в 2 (0,95%). Во II группе результаты оказались неясными у 29 (10,2%) пациентов. Эпителизация произошла в 121 (47,3%) случае, стойкая диабетическая язва - в 53 (20,7%), небольшие ампутации - в 47 (18,4%), высокие ампутации - в 35 (13,7%) случаях. Авторы пришли к выводу, что регулярное наблюдение пациентов и комбинированное лечение на этапе квалифицированной хирургической помощи позволяет сохранить конечность у 99% пациентов с нейропатической стопой и у 86,3% пациентов с нейроишемической стопой.

Как показали результаты исследований, выполненных украинскими авторами в 2017 г, было обследовано в динамике 724 пациента, у которых диагностирован осложненный СДС, из которых у 71 (9,8%) заболевание осложнилось сепсисом. Клиническая картина у больных СДС зависела от длительности патологического процесса на стопе, у больных сепсисом такой зависимости не

выявлено. Оперированы все больные с СДС без сепсиса. Всего умерло 36 человек (летальность 5,5%), при сепсисе - 42 человека (летальность 59,1%). Причиной сепсиса у больных, перенесших осложненный СДС, стала преимущественно влажная гангрена нижних конечностей. Среди неоперированных умерли 13 (30,9%) больных сепсисом, из них 5 - отказавшиеся от оперативного вмешательства - скончались в первые часы после поступления в стационар из-за необратимого повреждения органов и систем. [240; с.58-60].

§1.4. Об эффективности существующих методов лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа

Ряд отечественных [6; с. 14-17; 7; с. 45-48; 8; с. 62-65; 9; С. 2-4.; 10; с. 3-7., 36; с. 75-78; 37; с. 117-118], российских авторов [66; с. 127-128, 11; 173с.;12; с. 12-15, 13; с. 105-109; 14; с.81-87; 16; с.63-68; 17;с. 36-39. 18; с. 42-51; 20; С. 36-39; 21; с. 52-59.; 22;с. 106-109; 23; с. 34-41; 24; с. 19-24; 27; с.5-6):..], а также зарубежных авторов [111; с.670-684; 112; с. 51-58.; 113; 562-568; 114; с. 213-218; 115;с. 562-568;116; с.1725-1735.] внесли весомый вклад в разработку различных методов консервативного и хирургического лечения СДС. Так, отечественным автором Камаловым Т.Т. в 2017 г были разработаны новые подходы к прогнозированию вероятности язвообразования и ампутации конечности при синдроме диабетической стопы [36, с.2017. - с. 75-78, N5.;37; С. 117-118]. Бабаджановым Б.Д. в 2018-19 гг описано применение малоинвазивных эндоваскулярных методов лечения у больных с диабетической гангреной нижних конечностей [6; с. 14-17; 7; с. 45-48; 8; с. 62-65; 9; с. 2-4.; 10; с. 3-7].

Российский автор Лобышева А.А. в 2020 г показала в своем

исследовании эффективность комплексного применения импульсного тока низкой частоты и вакуумного воздействия в комплексной реабилитации пациентов с диабетической полинейропатией [56; 148 с.]. Она подчеркивает, что в рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ показана эффективность электротерапии различной частоты воздействия при нейропатической боли у больных с СДС (G.Crucchi et al., 2007).

Вопросы медикаментозной терапии и профилактики СДС были описаны рядом зарубежных авторов [92; с.384-397, 121; с. 52-58., 115; с.1725-1735., 117; с.1986-1992, 127; с.348-355., 132; с.432-443., 153; с.939-942., 163; с.91-93., 199; с. 1527-1532., 175; с. 132-173, 176; с.885-910., 185; с.95-101., 213; с.44-50., 221; с.218-224., 246; с.359-364.]. Ряд исследований направлен на решение вопросов хирургического лечения СДС [154; с.1784-1787., 105; с.205-213., 112; с.51-58, 114; с. 213-218, 163; с.91-93., 165; с.409-415., 197; с.565-576., 233; с.1805-1820., 242; с.1590-1598., 207; с.700-707.]. При этом подавляющее большинство авторов указывает на эффективность назначения альфа-липоевой кислоты (АЛК).

Многочисленные клинические исследования, в первую очередь наиболее крупные из них ALADIN (Alpha lipoic-acid in diabetic-neuropathy) и DEKAN, показали эффективность известного препарата: альфа-липоевая кислота (АЛК) не только существенно улучшает симптоматику периферической ДПН, но и положительно воздействует на кардиальную автономную невропатию.

Кроме того, известно, что в исследовании NATHAN I было доказано небольшое прогрессирование ДПН в группе плацебо и улучшение ее течения в группе на фоне длительного лечения АЛК [32; с. 71-73.].

В ранних работах некоторых исследователей изучаемые популяции в пяти отобранных РКИ состояли из пациентов с

периферической диабетической нейропатией при СД 2 типа (Ziegler et al., 1995, 1999, 2006; Ametov et al., 2003; Ruhnau et al., 1999). Возраст варьировал в пределах 18-74 лет. Эффекты перорально принимаемой АЛК изучали в трех исследованиях, внутривенно – в двух, сочетанно (перорально + внутривенно). Доза АЛК составляла 100-1800 мг/сут. АЛК внутривенно вводили в течение трех недель, перорально – от 3 недель до 6 месяцев. При этом четыре РКИ были хорошего качества: в двух изучали пероральную терапию АЛК, в двух других – внутривенную (уровень доказательности 1b) (Ziegler et al., 1995, 2006; Ametov et al., 2003; Ruhnau et al., 1999). Таким образом, основываясь на 4 РКИ, включенных в анализ обзорной статьи, можно сделать выводы, что АЛК приводит клинически значимому уменьшению выраженности нейропатической боли при условии ее применения в течение трех недель в дозе 600 мг/сут (класс рекомендаций А). [35; с. 35-39].

Однако, нельзя утверждать при этом, что значительные улучшения, связанные с приемом АЛК перорально в течение 3-5 недель в дозе > 600 мг, имеют клиническое значение. Для того, чтобы сделать такие выводы АЛК требуются еще дальнейшие длительные исследования. Внутривенная терапия АЛК быстро приводит к клинически значимому улучшению при болезненной диабетической нейропатии. К сожалению, на сегодняшний день какие-либо данные в отношении ее долгосрочного применения отсутствуют в литературе.

Далее, в 2012 г был также опубликован метаанализ выполненных клинических исследований по оценке влияния АЛК на клиническое течение периферической ДН. Анализ 15 протоколов исследований АЛК при ДН охватил базы данных Medline с 1966 до 2011 г., Embase с 1980 до 2011 г., Cochrane central register контролируемых исследований и Chinese Biological Medicine с 1978 до 2011 г. без языковых ограничений. В этот анализ были включены

только РКИ. Параметры оценки включали динамику жалоб, клинических симптомов, сухожильных рефлексов и данных ЭНМГ. Таким образом, в анализ вошли 1118 пациентов с ДН, средний возраст больных составил от 43,9 до 66,0 лет [105;с. 29-34.]. Местом проведения данного исследования было амбулаторное (амбулаторное) лечение. Лечение проводилось новой комбинацией альфа-липоевой кислоты и супероксиддисмутазы (ALA600SOD®) в течение 14-28 дней. Электронеурографические параметры и ощущение боли оценивались в начале и после лечения. Доказано достоверное улучшение показателей жалоб и симптомов в группах больных, получавших АЛК[105; с. 29-34].

По данным совместных исследований авторов из Великобритании и Мальты в 2020 г, основные четыре стратегии лечения диабетической стопы включают прогнозирование риска, профилактику, раннюю диагностику и быстрое вмешательство. [96; 308 с].

Регулярные профилактические осмотры врачом и пациентом на предмет гиперкератоза, грибковой инфекции, кожных поражений, контроль деформации обуви и стопы так же необходимы, как и исследование неврологического и ангиологического статуса. Лечение требует ноу-хау специализированного центра в сотрудничестве с представителями различных медицинских дисциплин, например, диабетолога, ангиолога, ортопеда и сосудистого хирурга, интервенционного радиолога, а также помощи ортопеда, техника-ортопеда и экспертного консультирования по диабету.

В то время как невропатическое поражение почти всегда заживает при местной терапии и снятии давления, ишемические поражения требуют реваскуляризации. Эти меры могут значительно снизить частоту ампутаций. Еще важнее структурированное обучение

пациента, которое может уменьшить ампутацию на 60-70%, что подчеркивает важность профилактики при СДС [230; с.59].

По данным многоцентрового исследования, выполненного в США в 2015 г, был выполнен обзор доступных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), имевшихся на тот момент, по вопросам профилактики СДС[211; с.22-28]. В мета-анализ вошли девять РКИ с участием 10 897 пациентов с СД 2 типа. По сравнению с менее интенсивным гликемическим контролем, интенсивный контроль (гемоглобин А1с, 6-7,5%) был связан со значительным снижением риска ампутации (относительный риск [ОР], 0,65; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,45-0,94; $I^2(2) = 0\%$). Установлено, что по сравнению с менее интенсивной терапией контроля гликемии, интенсивный контроль контроля гликемии может снизить риск ампутации у пациентов с СДС.

Таиландские исследователи опубликовали в 2018 г результаты многоцентрового исследования. Это было рандомизированное, двойное слепое, контролируемое плацебо исследование для оценки эффективности и безопасности 0,075% лосьона капсацина для лечения болезненной диабетической невропатии у больных с СД 2 типа в течение 8 недель. Из 42 пациентов завершили курс лечения 27. Установлено, что эффективность 0,075% лосьона Capsaicin была похожа на плацебо, но хорошо переносилась. [164; с.174-179].

Польские и канадские ученые опубликовали в 2019 г результаты совместного исследования – а именно терапия ран отрицательным давлением (ТРОД) у больных с СДС при СД 2 типа. Авторы показали, что действие терапии ран отрицательным давлением приводит к двум типам деформаций ткани - макродеформации, таким как сокращение раны, и микродеформации, происходящей на микроскопическом уровне. Оба они стимулируют

каскад заживления ран, включая стимулирование грануляции тканей, пролиферацию сосудов, неоангиогенез, эпителизацию и удаление избыточной внеклеточной жидкости. На молекулярном уровне ТРОД приводит к изменению в сторону более проангиогенных и противовоспалительных состояний. Как показали эти исследования, он увеличивает экспрессию нескольких ключевых факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов 2, в то время как экспрессия воспалительного цитокина снижается. Метод ТРОД также изменяет присутствие и функцию матричных металлопротеиназ. Клинические исследования у пациентов с СДС показали превосходство ТРОД над стандартной терапией с точки зрения результатов эффективности, в первую очередь заживления ран. Международные протоколы указывают на ТРОД как на важную вспомогательную терапию при СДС, использование которой, как ожидается, будет расти [224; с.13-67].

Таким образом, как утверждают авторы, успешное лечение диабетической невропатии требует устранения основных патогенетических механизмов, лечения симптомов для улучшения качества жизни, и предотвращение прогрессирования и осложнений сахарного диабета. Два новых препарата, дулоксетин гидрохлорид и прегабалин, в 2007 г были одобрены для лечения нейропатической боли, связанной с СД [38; с.550-566.]. Стала доступной симптоматическая терапия и изучаются новые и лучшие методы лечения, основанные на этиологических факторах, с потенциалом для клинически значимого снижения заболеваемости и смертности, подчеркнули авторы.

По данным грузинских авторов, при нейропатических формах СДС причиной некроза тканей является инфекция, нейроишемических формах - критическая ишемия. Как известно, антибактериальная терапия присутствует во всех случаях

нейроишемической формы, независимо от признаков инфекции, хотя при нейропатических формах курс антибиотиков назначается только в случае присоединения инфекции. Инфицированная нейроишемическая язва характеризуется развитием язвенной болезни (инфекция + ишемия), в отличие от инфекций нейропатических, язв. Исследования авторов показали, что 42 пациента (40%) страдали нейропатической формой и 63 (60%) - нейроишемической формой. В гнойных зонах анаэробная флора выявлена в 77,3%, аэробная флора - 17,7%, прирост микрофлоры не отмечен в 5% случаев. Чаще всего у 43,6% обнаруживался *St. aureus*, а из ассоциации микробов - *st. aureus* + *Str. pyogenes* - 8,7%. Был уровень бактериального загрязнения от 10⁵ до 10¹² (12). Наибольшая чувствительность была проявлена к Тиенаму (98,9%). Наиболее приемлемой и продуктивной формой лечения оказалась следующая комбинация фторхинолинов + аминогликозиды. Из 105 пациентов выполнено 34 ампутации: 6 высоких, 10 больших (более половины) и 18 маленьких (до середины стопы). В 71 случае авторам удалось остановить инфекционные процессы и избавиться от ампутаций. [43; с.28-32.].

Целью следующего исследования было оценить возможность ускорения заживления ран при СДС с помощью кожного эквивалента (трансплантата) и определить безопасность метода, факторы и показания к его применению [16; с.63-68.]. Применение кожного эквивалента (КЭ) в сочетанном лечении больных с СДС стимулировало процессы заживления и ускоряло скорость эпителизации. Применение КЭ было наиболее эффективным у пациентов с нейропатической формой СДС. Применение ДЭ в комплексном лечении больных с СДС стимулировало процессы заживления и ускоряло скорость эпителизации.

Следующая группа российских авторов для улучшения результатов лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС разработала комбинацию метода лечения ран отрицательным давлением в сочетании с применением комбинированного антибактериального препарата Цифран СТ и иммунокорректирующей терапии [14; с.81-87.]. Проанализированы результаты обследования и лечения 184 больных с гнойно-некротическими осложнениями нейропатической формы СДС. В послеоперационном периоде все пациенты были разделены на две группы. У 95 пациентов (I группа) йодсодержащие мази на основе полиэтиленгликоля применялись для местного лечения гнойных ран стоп в сочетании со стандартной системной антибактериальной терапией. У 89 пациентов (II группа) для обработки ран в послеоперационном периоде применялась терапия ран отрицательным давлением (ТРОД). Авторы добились наилучших результатов лечения и заживления ран в обеих группах больных.

В следующей статье авторов из России рассматривается использование генно-инженерного препарата для стимуляции ангиогенеза в составе комплексного лечения осложнений ишемической формы СДС [162; с. 33-41]. Пациентам с целью предотвращения прогрессирования ишемии конечностей дополнительно давали Неоваскулген, генно-инженерный препарат для стимуляции ангиогенеза. Ближайшие результаты оценивали на 1, 7 и 14 дни лечения по динамике изменения симптомов, цитограмм раневой поверхности. Отдаленные результаты оценивали по динамике изменения дистанции безболезненной ходьбы, линейной скорости кровотока по большеберцовым артериям через 12 и 36 месяцев после проведенного лечения.

Как показали исследования немецких авторов, применение эндоваскулярных и сосудистых хирургических методов зависит от

характера распространения и продолжительности окклюзионных процессов. Обе процедуры дополняют друг друга. Шунтирование имеет большое значение при нейроишемической форме СДС. Многопрофильные центры, обеспечивающие реваскуляризацию при СДС, могут добиться улучшения артериального кровотока в 90% случаев и снизить частоту ампутаций до 80% [216; с.173-186].

Иранские авторы в своем исследовании в 2019 г оценили эффективность геля алоэ вера / подорожника (гель плантавера) в лечении СДС [193; с.31-34.]. Это было двойное слепое РКИ. Пациенты, которые были рандомизированы в группу вмешательства (n = 20), получали гель Плантавера для местного применения в дополнение к рутинным процедурам, тогда как пациенты из контрольной группы (n = 20) получали гель-плацебо для местного применения в дополнение к обычным процедурам. Вмешательство проводилось дважды в день в течение 4 недель в обеих группах. В конце исследования была выявлена значительная разница между двумя группами с точки зрения общей оценки язвы ($P < 0,001$), и гель Плантавера значительно уменьшил поверхность язвы по сравнению с контрольной группой ($P = 0,039$). Однако существенной разницы между двумя группами ($P = 0,263$) по глубине язвы не было.

Используя метод Дельфи, итальянские исследователи выполнили исследование СДС среди итальянских экспертов, выбранных из различных итальянских клинических центров. Этот метод использовался для достижения консенсуса по текущему мнению и клиническим представлениям о диагностике и лечении язв диабетической стопы. [219; с.34-43].

Немецкий автор Weiss Norbert в 2012 г в своем обзоре литературы обсудил возможное влияние липидного афереза и реофереза на восстановление патофизиологических процессов, участвующих в развитии симптомов заболевания периферических

артерий, критической ишемии конечностей и СДС. Клинический опыт применения липидного афереза и реофереза в лечении пациентов с заболеванием периферических артерий и синдромом диабетической стопы критически проанализирован и помещен в контекст существующих в настоящее время вариантов лечения заболевания [248; с.220-227].

Целью следующего исследования немецких авторов, выполненного в 2017 г, было определить ценность различных устройств для разгрузки по сравнению с ходьбой босиком и в нормальной обуви, как у здоровых субъектов, так и у пациентов с СДС. [144; с.239-246.]. Педобарографическое обследование проводилось босиком в кроссовках, послеоперационной обуви, Aircast® Diabetic Pneumatic Walker™ и VACO®diaped. Наиболее эффективное снижение силы было достигнуто с помощью ТСС (75%) и VACOdiaped (64,3%) с VACO®diaped, что привело к наиболее однородному распределению усилий по всей стопе. Авторы подчеркнули, что устройство ТСС по-прежнему является самым лучшим устройством для разгрузки. Однако, съемный ходунок, основанный на вакуумных подушках и амортизирующей подошве, обеспечивает лучшие результаты в отношении распределения силы.

Целью многоцентрового РКИ, выполненного в России в 2018 г, было оценить эффективность биоматериала коллагена в лечебном процессе у пациентов с СДС [231; с.91-100]. Использование биоматериала Коллост в комплексном лечении синдрома диабетической стопы привело к более быстрому и эффективному заживлению язвы. Успех лечения увеличился с 43% до 72%. Полная эпителизация была достигнута в 2,6 раза быстрее, а частота неудачных результатов лечения снизилась в 4,1 раза.

§1.5. Прогностическая значимость нейротрофических и других

факторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии

Интерес к вопросам роли мозгового нейротрофического фактора BDNF в формировании СДС была описана в работах Филимоновой Т.А. последние 3-4 года [39; с. 25–29; 40; с.125-126; 41; с.19-22; 42, 77; с.56; 78; с.111-112; 79; с.358; 80; с.27, 81; с. 38-42; 82; с.27]. В 2018 г ею запатентован способ диагностики субклинической стадии диабетической нейропатии путем определения данного маркера у больных с СДС. [42]. Но таких работ в ближнем зарубежье оказалось мало.

По данным немецкого автора Hubert Stiegler [230; с.104-115.], основными факторами этиологии синдрома диабетической стопы (СДС) являются диабетическая невропатия, макроангиопатия и сочетание нейропатии с макроангиопатией. Если при этом доминирует ишемия, то развивающаяся макроангиопатия значительно ухудшает прогноз и приводит как к инфицированию, так и к ампутации почти во всех случаях СДС. Пусковыми факторами являются наружная травма неподходящей обувью, инородные тела и недостаточный уход за стопой в сочетании с деформацией стопы, развивающейся на фоне остеоартропатии. Патогенетические факторы включают повышенное отложение и сеть коллагена за счет конечных продуктов гликозилирования, потерю жировой ткани и появление отеков.

Вопросы патофизиологии СДС описаны рядом зарубежных авторов [86; с.19-20., 89; с.1370-1375., 97; с.43-48.].

Российскими авторами были исследованы проявление эндотелиальной дисфункции у пациентов с СДС путем изучения уровней оксида азота, эндотелина-1 в сыворотке крови, а также микроциркуляции нижних конечностей с помощью лазерного

доплера, флоуметрия [27; с.107-110.]. Было показано, что у пациентов с СДС развивается дисфункция эндотелия, степень тяжести которой зависит от типа СД, степени выраженности гипергликемии и патогенных форм разрушения. В конечном итоге снижается секреция вазодилататоров (NO) и повышается синтез вазоконстрикторов (эндотелина-1), что и является ключевым патогенетическим звеном нарушений периферической гемодинамики. Все вместе это способствует возникновению и длительности некротических очагов, а также нарушению репаративных процессов.

Другое исследование показало, что уровни проангиогенного фактора были повышены при СДС. Это связано с ишемией нижних конечностей и состояниями гипоксии. Стадия развития СДС влияла на концентрацию VEGF-A и PDGF-BB. [128; с.306-312].

По результатам экспериментального исследования, выполненного бразильскими авторами в 2014 г из трех центров, хронические упражнения у крыс на беговой дорожке значительно повышали уровни BDNF в плазме и толерантность к инсулину, и оба эффекта ослаблялись блокировкой TrkB (тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор) [155; с.115-177].

Автор из Института Тэмпла из США в 2015 г представила, что BDNF помогает защитить нейроны от повреждений, вызванных инфекцией или травмой, и играет важную роль во многих из тех же процессов памяти и пластичности гиппокампа, нарушенных нерегулируемой выработкой IL-1 β . [200; с.11-18.].

В 2015 г авторы отмечают, что BDNF является движущей силой нейропластичности и поэтому имеет решающее значение для поддержания и восстановления нервной системы. Однако, BDNF также способствует сенсibilизации болевых путей, что делает его новой терапевтической мишенью [197; с.565-576]. В статье представлен обзор литературы о сенсibilизирующей способности

BDNF на каждом уровне болевых путей. Авторы представили несколько потенциальных терапевтических вариантов, начиная от косвенного воздействия на уровни BDNF (с использованием лечебной физкультуры, противовоспалительных препаратов, мелатонина, повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции и др.) до более специфического воздействия на рецепторы BDNF и сигнальные пути (блокирование протеиназы). - активированные рецепторы 2-NK-к β сигнальный путь, введение фенциклидина для антагонизма рецепторов NMDA или блокада аденозинового рецептора A2A).

Другие авторы из Бразилии в 2016 г опубликовали экспериментальные данные 3 групп крыс (малоподвижные (МП); тренировка средней интенсивности (СИТ); и высокоинтенсивные тренировки (ВИТ)), согласно которым хронические упражнения высокой интенсивности снижают уровень белка BDNF в быстрых мышцах и повышают уровень мРНК Bdnf в медленных мышцах. [156; с.446-451].

В 2016 китайские авторы 5 научных центров опубликовали свои результаты исследований. Повышенная возбудимость DRG, как известно, отмечают авторы, играет решающую роль в прогрессировании диабетической нейропатической гипералгезии. Они поставили целью выяснить, модулирует ли BDNF возбудимость нейронов DRG (нейрон ганглия задних корешков) в развитии ДПН [177; с.749]. Результаты показали, что продолжающееся интратекальное введение BDNF крысам с диабетом достоверно уменьшало механическую и термическую гипералгезию, а также подавляло гипервозбудимость нейронов DRG. Эти эффекты тормозились предварительной обработкой TrkB Fc (синтетический слитый белок, состоящий из внеклеточного лиганд-связывающего домена рецептора TrkB). Экспрессия BDNF и TrkB

повышалась у DRG диабетических крыс. Инtrateкальное введение BDNF не влияло на эту активацию. Эти данные предоставляют новую информацию о том, что экзогенный BDNF облегчает болевые симптомы у диабетических крыс за счет снижения гипервозбудимости нейронов DRG и может быть потенциальным средством лечения болезненной диабетической невропатии.

Также в 2016 г совместное многоцентровое исследование в Китае и Великобритании [119; с. 1-11] продемонстрировало нейропротекторные эффекты нового двойного агониста (DA-JC1) на мышинной модели. Важно отметить, что уровни нейропротективного нейротропного фактора головного мозга (BDNF) были снижены за счет MPTP и увеличены за счет DA-JC1.

Такого же мнения придерживаются авторы из различных центров Шанхая и Великобритании, которые в 2017 г показали на экспериментах с мышами, что медикаментозное длительное лечение D-Ala2-GIP-glu-PAL уменьшало хроническое нейровоспаление, окислительный стресс и перекисное окисление липидов и увеличивало экспрессию BDNF. [161; с.1239-1254.] D-Ala2-GIP-glu-PAL, новый аналог GIP длительного действия, может играть нейропротекторную роль в модели мышей, индуцированной острой инъекцией MPTP.

Исследователи из 5 центров в Японии в 2018 г представили результаты совместных работ [161; с.1239-1254]. ДПН по-прежнему считается «микрососудистым» осложнением СД наряду с нефропатией и ретинопатией, отмечают авторы. Исследователи отмечают, что диабет напрямую поражает сенсорные нейроны ганглия задних корешков или DRG. Эта специфическая для нейронов концепция, подтвержденная накоплением ряда доказательств, может объяснять важные особенности ДПН, такие как ранняя дегенерация сенсорных нейронов. Диабетические сенсорные

нейроны вызывают атрофию нейронов наряду с серией изменений рибонуклеиновой кислоты (РНК), таких как снижение структурных белков, увеличение белка теплового шока, увеличение рецептора для конечных продуктов гликирования, снижение передачи сигналов фактора роста и другими изменениями. Инсулин при этом признан самым мощным нейротрофическим фактором, а лигирование инсулином усиливает рост нейритов за счет активации пути фосфоинозитид-3-киназа-протеинкиназа В сенсорных нейронах и ослабляет фенотипические особенности экспериментального ДПН. Несколько вмешательств, включая агонизм глюкагоноподобного пептида-1 и ингибирование фосфатазы и гомолога тензина для активации сигналов роста в сенсорных нейронах или сверхэкспрессии белка теплового шока, предотвращают или значительно уменьшают нейропатические нарушения в экспериментальных ДПН. Диабетические сенсорные нейроны представляют уникальный комплекс изменений микроРНК, ключевой элемент подавления информационной РНК. Например, let-7i широко экспрессируется в сенсорных нейронах, поддерживает их рост и истощается в экспериментальных ДПН; его пополнение улучшает характеристики моделей ДПН. В настоящем обзоре рассматриваются эти новые аспекты сенсорной нейродегенерации ДПН.

Авторы из Великобритании в 2018 г подчеркнули, что BDNF, происходящий из микроглии, участвует в нейропатической боли [229; с.1028-1039]. Однако, отчетливый вклад первичного афферентного производного BDNF в обработку хронической боли остается неопределенным. В этом исследовании авторы использовали Avil-CreERT2 мышей для удаления *Bdnf* из всех периферических сенсорных нейронов взрослых. Авторы предполагают, что BDNF, полученный из сенсорных нейронов, играет решающую роль в

обеспечении перехода от острой боли к хронической. Они наблюдали нормальное развитие острой и хронической нейропатической боли в модели Зельцера, что указывает на различия во вкладе BDNF в различные модели нейропатии.

Канадские авторы в 2019 г отмечают, что физические упражнения снижают симпатическую активность и полезны для профилактики и лечения гипертонии и связанных с ней когнитивных нарушений. Повышенная экспрессия BDNF в скелетных мышцах, сердце и мозге может способствовать этим действиям при упражнениях, но механизмы, с помощью которых это происходит, неизвестны [238]. После проведения экспериментальных работ, авторы предположили, что артериальная гипертензия связана со снижением BDNF в гиппокампе, который может быть восстановлен посредством опосредованной физической нагрузкой активации домена 5 фибронектина типа II (FNDC5). Упражнения увеличивали только белок BDNF в обоих штаммах крыс.

В 2019 г по результатам многоцентрового исследования, проведенного 6 центрами в США, исследовали ограниченное по времени кормление (TRF) - это форма прерывистого голодания, предполагающая более длительный ежедневный период голодания [152; с.12-34]. Одиннадцать взрослых с избыточным весом участвовали в 4-дневном рандомизированном перекрестном исследовании, в котором они принимали пищу только с 8:00 до 14:00 (ранний TRF (eTRF)) и с 8:00 до 20:00 (контрольный график). У участников был непрерывный мониторинг уровня глюкозы и была взята кровь для оценки кардиометаболических факторов риска, гормонов и экспрессии генов в клетках цельной крови. По сравнению с контрольным графиком eTRF снизил средние суточные уровни глюкозы на 4 ± 1 мг / дл ($p = 0,0003$) и гликемических отклонений на 12 ± 3 мг / дл ($p = 0,001$). Утром перед завтраком eTRF

увеличивал кетоны, холестерин, а также экспрессию стрессового ответа и гена старения SIRT1 и гена аутофагии LC3A (все $p < 0,04$), в то время как вечером он имел тенденцию повышать мозговой нейротропный фактор (BDNF; $p = 0,10$).

В 2021 г другие китайские авторы 6 научных центров представили свои данные о боли при диабетической нейропатии. Авторы идентифицировали участие BDNF в механической аллодинии у крыс с ДНП через активацию временного канонического канала 6 (TRPC6) рецепторного потенциала. Это открытие может подтвердить применение антагонистов TRPC6 как интересную стратегию управления диабетической нейропатией, отмечают авторы. [100; с.273].

§1.6. Значение электронейромиографии и других методов исследования в ранней диагностике нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа

Большое значение в ранней диагностике ДН и СДС имеет такие исследования, как ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов нижних конечностей, электронейромиография (ЭНМГ), ангиография и др.

Еще в 2014 году российскими авторами Плехановым А.Н. и Маркевичем П.С. были обобщены и опубликованы литературные данные по диагностике СДС. Авторы показали, что основные методы оценки ДН и СДС – это ультразвуковая доплерография, рентгеноконтрастная ангиография и ультразвуковое дуплексное сканирование. При этом «золотым стандартом» оценки состояния периферической нервной системы, как подчеркнули авторы, является электронейромиография [203; с.29-33.].

В обзоре, выполненном английскими и мальтийскими авторами в 2020 г, обсуждаются отдельные нейроваскулярные исследования,

которые показывают кожную микроциркуляторную систему и функцию мелких волокон в ответ на раздражители боли, холода, тепла и давления в следующем порядке потери чувствительности: потеря боли, холода, тепла, прикосновения и ощущение глубокого давления [96; с.308]. Это, в свою очередь, может помочь выяснить роль микроциркуляторных изменений в механизмах изъязвления диабетической стопы.

Следует отметить значительный вклад сцинтиграфии, направленной на воспаление. По-видимому, диагностическое значение ПЭТ-сканирования у этой категории пациентов будет со временем расти, хотя его высокая стоимость и низкая доступность могут быть ограничивающим фактором. В каждом случае необходимо определять состояние сосудов, по крайней мере, с помощью ультразвуковой доплерографии, с последующей традиционной ангиографией или МР-ангиографией, отмечают авторы [208; с. 18-22.]. Авторы отмечают, что на ранних этапах развития остеоита и нейроостеоартропатии Шарко радионуклидная визуализация может быть лучше МРТ.

Российские авторы выполнили исследование кровотока сосудов нижних конечностей у пациентов с СДС методом УЗДГ, флоуметрии и анализом термограмм [61; с. 21-25].

Наряду с этим, другие российские авторы представили анализ показателей микроциркуляции у 246 пациентов с СДС. Было установлено, что нейропатическая форма СДС характеризуется снижением тонуса артериол и увеличение в них объема крови, о чем говорит повышение постоянной составляющей кровотока. При этом, снижение перфузии было вызвано снижением активации секреции эндотелия, а также нарушением нейрогенных и миогенных механизмов контроля. При ишемической форме СДС отмечалось нарушение перфузии, связанное с уменьшением объема

артериального притока. При этом, изменение состояния перфузии, вызванное процессами застоя в артериолах и венулах, характерно было для смешанной формы СДС. Авторы отметили, что повышение нейрогенного и миогенного тонуса происходит в зависимости от активности симпатического компонента, вызывая уменьшение диаметра артериол. [82; с.50-54.].

Чешские авторы в 2017 г показали в своем исследовании, что стандартным методом оценки эффекта реваскуляризации у пациентов с СДС и критической ишемией конечностей (КИК) является чрескожное давление кислорода (TcPO₂). Магнитно-резонансная спектроскопия фосфора (31P MRS) позволяет оценить окислительный метаболизм мышц, который может быть нарушен у пациентов с диабетом и его осложнениями [194; 236-241.]. Они наблюдали значительное улучшение TcPO₂ через 3 месяца после реваскуляризации (с 26,4 ± 11,7 до 39,7 ± 17,7 мм рт. Ст., P <0,005).

В 2018 г другие чешские авторы сравнили пациентов с легкой и тяжелой ишемией нижних конечностей, измеренной с помощью спектроскопии 31P-MR в покое и во время физических упражнений. [225; с/0392-9590]. Авторы пришли к заключению, что сочетание покоя и динамической 31P-MR-спектроскопии позволяет различать все группы пациентов. С другой стороны, обследования в покое достаточно для дифференциации групп пациентов и подтверждения тяжелой ишемии.

В 2019 г было опубликовано оригинальное исследование немецких авторов, которые в открытом проспективном рандомизированном 24-месячном исследовании наблюдали 300 пациентов с СД 1 и СД 2 и тяжелой диабетической периферической нейропатией. Каждый пациент получил пару тапочек со вставленной сенсорной стелькой, а также смартфон с соответствующим приложением для смартфонов (Smart Prevent Diabetic Feet Application).

[187; с:521]. При этом, пациенты измеряли температуру стопы дважды в день дома с интервалом времени > 4 ч в течение 24 мес. Измеренные данные сначала были проанализированы, а затем переданы на удаленный сервер, который позволял врачу выполнять определенные интерпретации. В случае разницы температур > 1,5 ° врач начинал фазу вмешательства, которая требует от пациента уменьшения повседневной активности и расслабления ног в течение пяти дней. В то же время пациенту рекомендуется выполнять фотодокументацию. Таким образом, стелька, оснащенная датчиками, была оценена на предмет повседневной эффективности при домашних измерениях температуры стопы.

По данным многоцентрового исследования, выполненного в Индонезии и ряде центров Австралии в 2020 г, до настоящего времени патофизиология микрососудистых заболеваний плохо изучена, отчасти из-за отсутствия инструментов для прямого изображения микрососудов *in vivo*. Авторы применили новую технику оптической когерентной томографии (ОКТ) для оценки структуры и функции микрососудов у больных с СДС. Исследование доказало, что возможно непосредственно визуализировать и количественно оценить функцию микрососудов у людей с диабетом; и различать степень тяжести микрососудистых заболеваний между пациентами. [94].

Таким образом, обзор литературы выявил неоднозначность многих вопросов, касающихся как диагностики, так и лечения СДС, особенно на ранней стадии.

ГЛАВА II.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

В отделении гнойных осложнений сахарного диабета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова было проведено простое одномоментное сравнительное проспективное исследование 250 пациентов с СД 2 типа, страдающих диабетической нейропатией (ДНП) в стадии поздних осложнений, с 2018 по 2021 годы.

При этом, на момент поступления в стационар сахарный диабет был компенсирован у 55 больных (22%) и декомпенсирован - у 195 (78 %).

Были сформированы следующие 2 группы пациентов:

1 гр. – больные с СД2 типа с поздними осложнениями ДНП без оперативного лечения- 65 пациентов, 2 гр. – больные с поздними осложнениями ДНП с оперативным лечением – 185 пациентов.

Пациенты 2 группы были подразделены, в свою очередь, на 2 подгруппы:

2А. Пациенты с ДНП, подвергнутые ампутации пальцев, стопы– 92 больных.

2Б. Пациенты с ДНП, подвергнутые ампутации пальцев, стопы+ пластика (двух-этапные операции) - 93 лиц (рис 1.)

20 лиц с СД 2 типа без СДС составили группу контроля.

Критерии включения: больные с сахарным диабетом 2 типа, ДНП – нейропатическая форма, мужчины и женщины, возраст до 75 лет.

Критерии исключения: больные с СД 1 типа, ДНП нейроишемическая группа, остеоартропатическая форма, больные с патологией сердечно-сосудистой системы до установления диагноза СД 2 типа, находящиеся на программном гемодиализе, инсульты, инфаркты, онкологические заболевания, возраст более 75 лет.

В таблице 2.1 дано распределение осмотренных пациентов по полу и возрасту. Как видно из таблицы 2.1, преобладали пациенты в возрастной категории от 45 до 74 лет как среди мужчин, так и женщин. Всего мужчин было 122 пациента, а женщин - 128 случаев соответственно.

Таблица 2.1.
Распределение больных по полу и возрасту (ВОЗ, 2017 г)

Возраст, лет	Всего	Группы больных, абс.					
		1 гр, n = 65		2А гр, n = 92		2Б гр, n = 93	
		м	ж	м	ж	м	ж
18-44 (молодой возраст)	35	7 (21,2%)	3 (9,4%)	9 (19,1%)	4 (8,9%)	5 (11,9%)	7 (13,7%)
45-59 (средний возраст)	117	17 (51,5%)	11 (34,3%)	21 (44,7%)	22 (48,8%)	22 (52,4%)	24 (47,0%)
60-74 (пожилой возраст)	98	9 (27,3%)	18 (56%)	17 (36,2%)	19 (42,2%)	15 (35,7%)	20 (39,2%)
Всего: n = 250	250	33 (50,8%)	32 (49,2%)	47 (51,0%)	45 (48,9%)	42 (45,1%)	51 (54,8%)

Примечание: м – мужчины, ж – женщины

В целом незначительно преобладали женщины (n=128, 51,2%). Обращает внимание тот факт, что в целом СДС наблюдается у молодых и трудоспособных лиц (n=152, 61%) против лиц пожилого возраста (n=98, 39%).

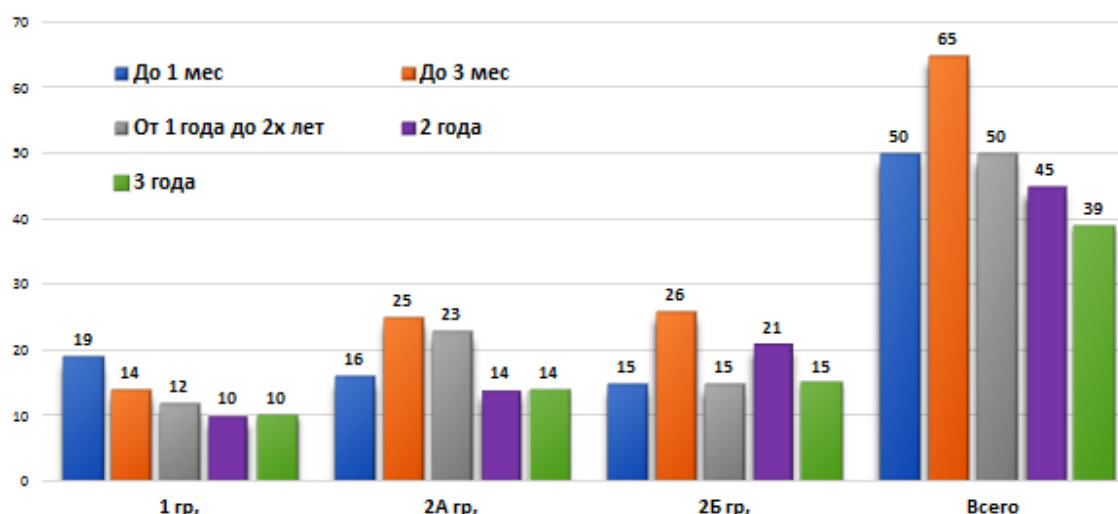
В таблице 2.2 и рис.2.1. представлены сроки наблюдений по

группам.

Таблица 2.2

Сроки наблюдений по группам (абс. числа и %).

Сроки наблюдений, лет	Всего	Группы больных, абс.		
		1 гр, n = 65	2А гр, n = 92	2Б гр, n = 93
До 1 мес	50 (20%)	19 (29,2%)	16 (17,4%)	15 (16,1%)
До 3 мес	65 (26%)	14 (21,5%)	25 (27,1%)	26 (27,9%)
От 1 года до 2х лет	50 (20%)	12 (18,5%)	23 (25,0%)	15 (16,1%)
2 года	45 (18%)	10 (15,3%)	14 (15,2%)	21 (22,6%)
3 года	39 (16%)	10 (15,3%)	14 (15,2%)	15 (16,1%)



Примечание: в столбике % - дано процентное отношение больных от общего числа больных в группе

Рис.2.1. Длительность наблюдений по группам (абс. числа и %).

Как видно из таблицы 2.2 и рис. 2.1, преобладающее число больных наблюдались среди пациентов с ДНП в течение до 1- 3 мес и до 2х лет – 50/51 (20%/20,4%) пациентов, а наименьшее число – до 3 лет- 39 пациентов соответственно (15,6%).

На рис. 2.2 представлен дизайн исследования. Как видно из рис.

2.2, всего было обследовано 250 лиц, из них 185 с СД 2 типа с ДНП в стадии поздних осложнений и 65 больных с СД 2 без ДНП (группа контроля). 185 пациентов с ДПН были распределены на 2 группы, каждая из которых состояла из 2 подгрупп – субклиническая ДПН и клинически выраженная ДПН.

§2.2. Клинические методы исследования

Все осмотренные нами пациенты обследованы согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы» [25, с.21].

Первый этап обследования. На I этапе обследования мы начинали работу с выяснения анамнеза и уточнения жалоб больного. Во время сбора жалоб мы обращали внимание на время манифеста жалоб, возможную связь появления жалоб с теми или иными предполагающими факторами, по мнению самого больного. Обсуждались такие вопросы, как время первого обращения к врачу, время установления диагноза, вид получаемой терапии, её частота, сроки и эффективность. Кроме того, выяснялись условия труда, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, лечение у невропатолога или психиатра, прием лекарственных препаратов), наследственность и др.

На первом этапе все исследования выполнялись нами в комплексе в амбулаторных условиях поликлиники центра эндокринологии. Кроме сбора жалоб, анамнеза и выявления наследственных особенностей, а также физикального обследования и биохимического исследования крови (глюкоза, гликированный гемоглобин, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, холестерин и др.), всем больным мы проводили ЭНМГ, УЗИ сосудов нижних конечностей, а также гормональные исследования. Кроме того, обязательным

также было исследование глазного дна, осмотр подиатриста, невролога и кардиолога. Такой комплекс исследований (I этап) позволяет диагностировать СДС и его осложнения в 60-90% случаев.

Второй этап обследования. На II этапе обследования, который выполняется уже в клинике, у больных артериальной гипертонией уточняется диагноз, если его не удалось поставить с уверенностью на I этапе, и определяются показания к хирургическому и медикаментозному лечению. Эти обследования проводят в обязательном порядке в специализированном медицинском учреждении. (рис.1)

При проведении клинического осмотра больных мы обращали внимание на рост (см) и массу тела (кг), телосложение, развитие жировой ткани и особенности её распределения. Далее выполняли антропометрию – оценивали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), согласно классификации ВОЗ (1998год), а также окружность талии (ОТ), окружность бедер, выполнялось вычисление отношения объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ).

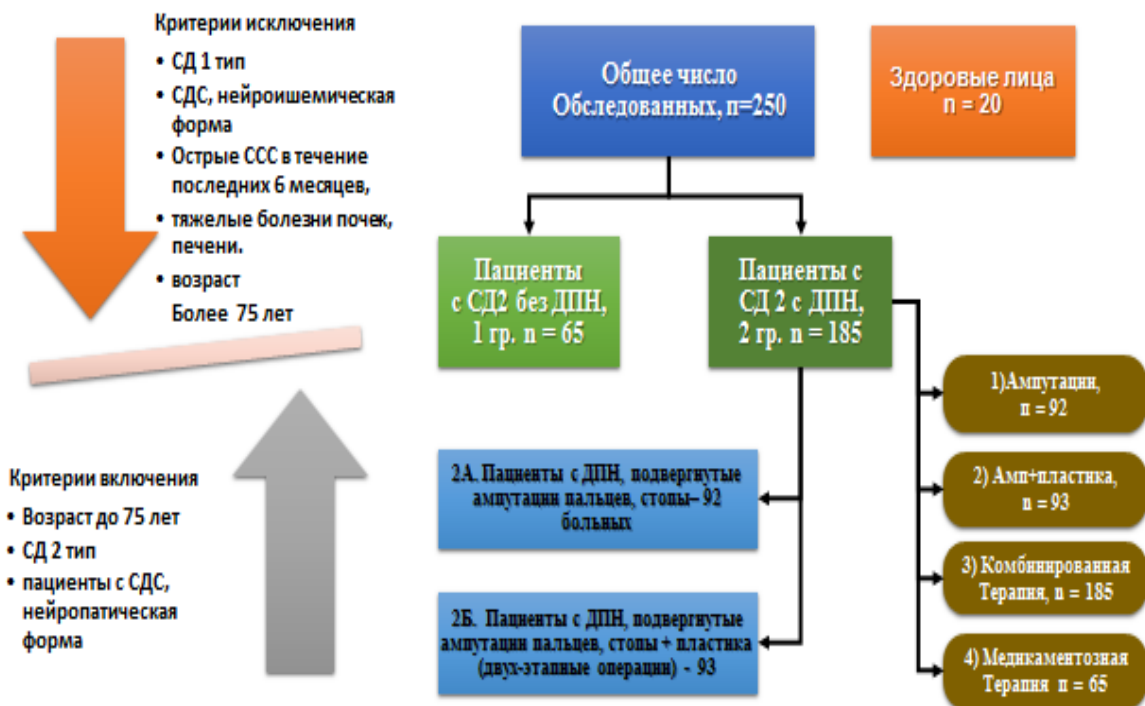


Рис. 2.2. Дизайн исследования.

Примечание : ДНП – диабетическая нейропатия

Обращали внимание на состояние подкожно-жирового слоя, его распределение, особенно наличие или отсутствие абдоминального ожирения, время его появления (до или после начала заболевания), состояние кожи (морщинистость, сухость, истонченность).

§2.3. Биохимические и гормональные методы исследования

Лабораторное исследование включало оценку общего анализа крови, мочи, гликемии натощак, гликемический профиль, определение мозгового нейротрофического фактора BDNF, гликозилированного гемоглобина, АЛТ, АСТ, билирубина, ПТИ, холестерина, бета-липопротеидов, мочевины, креатинина у всех пациентов.

Гормональные исследования крови включали определение в сыворотке крови уровней инсулина, С-пептида. Биохимические и гормональные исследования крови были выполнены в лаборатории биохимических и гормональных исследований РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова с использованием коммерческих наборов фирмы «Immunotech» (Чехия) (врач- Саидова С.Х.).

Таблица 2.4.

Сравнительный анализ содержания нейротрофического фактора роста BDNF в сыворотке пациентов сравниваемых групп (по данным Филимоновой Т.А., 2019 г)

Показатель	Группа контроля	Группа сравнения	Группа с ДПН при НТГ	Субклиническая стадия ДПН	Клиническая стадия ДПН	p-value
BDNF, нг/мл	1,025±0,64	0,85±0,44	2,18±0,74	2,74±1,89	4,70±2,7	0,000

В нашем исследовании значения BDNF в группе здоровых лиц были в пределах $1025,5 \pm 15,33$ пг/мл или $1,025 \pm 0,64$ нг/мл.

Далее на основании выполненных исследований, нами были разработаны степень дефицита BDNF в крови при ДПН.

Так, для BDNF плазмы – дефицит легкой степени при BDNF от 800,0 до 9000,0 пг/мл или от 0,80 до 0,9 нг/мл, дефицит средней степени при BDNF от 700,0 до 800,0 пг/мл или от 0,7 до 0,4 нг/мл и дефицит тяжелой степени при BDNF от 200,0 до 300,0 пг/мл или от 0,2 до 0,3 нг/мл и ниже.

Расчеты чувствительности и специфичности BDNF плазмы у лиц с СД2 +СДС и с СД2 без СДС

Далее нами были выполнены расчеты чувствительности и специфичности, то есть достоверности теста с определением BDNF плазмы . Чувствительность рассчитывается следующим образом:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно - положительные}}{\text{Истинно - положительные} + \text{Ложно - отрицательные}} * 100$$

$$= \frac{a}{a + c} * 100$$

Известно, что специфичность теста рассчитывается, как процент лиц без заболевания, то есть у лиц, имеющих отрицательные результаты теста. Специфичность рассчитывается следующим образом:

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Истинно - отрицательные}}{\text{Истинно - отрицательные} + \text{Ложно - положительные}} * 100$$

$$= \frac{d}{d + b} * 100$$

Данные расчеты выполнялись на основании статьи Vibbo и соавт.,

(Stereotaxic fine needle aspiration cytology of clinically occult malignant and pre malignant breast lesions. Acta Cytol. 1988, 32, 193)

В таблице 2.5. приведены результаты определения BDNF в крови. Всего было обследовано 75 лиц, из них 30 женщин и 45 мужчин с СД2 и СДС нейропатическая форма. Кроме того, обследовано 20 пациентов группы контроля с СД 2 без СДС, из них 10 мужчин и 10 женщин.

Подставляя данные из таблицы 2.5, чувствительность теста с определением BDNF в крови составляет:

$$\text{Чувствительность} = 71/71+4 \times 100 = 98,5 \%$$

Подставляя данные из таблицы 1, получаем специфичность теста с определением BDNF в крови : специфичность = 18/18+2 x100=90,0%

Таблица 2.5.

Результаты определения BDNF в крови

Результаты теста	BDNF в крови (нг/мл)	
	СД 2 + СДС	СД 2 без СДС
Положительные	Истинно-	Ложно-положительные

	положительные	
	71	2
Отрицательные	Ложно-отрицательные	Истинно-отрицательные
	4	18

Инструментальные методы исследования включали в себя: ЭКГ, УЗИ внутренних органов и УЗДГ сосудов нижних конечностей, офтальмоскопию, рентгенографию стопы, ЭНМГ.

§2.4. Офтальмологические исследования

Офтальмологические исследования выполнялись окулистом в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова у всех больных с СДС (врач д.м.н. Юлдашева Н.М., Ильясов Ш.Ш.) для оценки стадии диабетической ретинопатии и эффективности проводимого лечения.

Среди офтальмологических исследований у всех пациентов проводились: определение остроты зрения и состояния глазного дна с помощью прямой и непрямой офтальмоскопии (фундус камера) у больных с СДС. При этом, исследовали остроту зрения по таблице Сивцева - Головина на расстоянии 5 метров.

§2.5. Электронейромиография (ЭНМГ)

Как известно, ЭНМГ – это комплекс нейрофизиологических методов исследования, который широко применяется в диагностике заболеваний периферической нервной системы (ПНС): болезней двигательных нейронов, корешков, сплетений, периферических нервов, нервно-мышечных синапсов и мышц.

Следует отметить, что ЭНМГ включает в себя две основные методики: стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) и

игольчатую электромиографию (иЭМГ).

Стимуляционная электронейромиография. При этом методе оценки ПНС выполняется стимуляция отдельных нервов. Электроды устанавливаются на поверхность кожи в местах, где проходят нервы. Скорость проведения нервного импульса фиксируется компьютерной техникой. При этом методе диагностики состояния ПНС определяется и выраженность мышечного ответа.

Игольчатая электромиография (иЭМГ) – данный инвазивный метод оценки состояния ПНС выполняется с помощью одноразового очень тонкого игольчатого электрода и позволяет оценить электрическую активность мышц в состоянии покоя/напряжения. В процессе исследования в момент вкола электрода в мышцу пациент чувствует лёгкую боль - укол, схожий по ощущениям с обычной внутримышечной инъекцией. Благодаря этому, иЭМГ наиболее информативна при болезнях периферических мотонейронов (БАС, спинальные мышечные атрофии) и мышц (мышечные дистрофии, миопатии, полимиозит).

ЭНМГ верхних конечностей и других частей тела проводится с помощью специального оборудования, которое регистрирует скорость прохождения нервного импульса к тканям. В процессе проведения стимуляции ПНС у больного могут возникать неприятные ощущения, но не боль. Данный дискомфорт обусловлен раздражением нерва и дальнейшим сокращением мышцы. При игольчатой диагностике электроды вводятся непосредственно в сами мышцы. Пациент может испытать небольшую боль на подготовительном этапе и при извлечении электродов. Это также объясняется воздействием на нервные окончания.

Процедура обследования обычно проходит в течение 30-60 минут. Больной располагается в специальном кресле сидя, полусидя или лежа. При этом, участки контакта кожи с электродами

тщательно обрабатываются антисептиком. Далее на мышечную ткань накладываются электроды. В начале обследования мышцы пациента расслаблены и диагностика проводится в этом состоянии. Далее исследующий просит пациента напрячь мышцы. Это позволяет зарегистрировать импульсы другого вида.

Скорость проведения импульса по дистальной латентности М-ответа (СПИлп). Так, в норме СПИлп с большеберцового нерва > 20,0 с малоберцового нерва > 16, со срединного нерва > 16, с локтевого > 20. При демиелинизирующих ПНП в норме с большеберцового нерва < 17,0 с малоберцового нерва < 12,0 со срединного нерва < 15,0, с локтевого < 17,0.

Латентный период (ЛП) дистального М-ответа (латентность). Данный показатель измеряется в миллисекундах (мс). При аксональных ПНП ЛП, как правило, не изменяется или изменяется мало. При демиелинизирующих ПНП ЛП увеличивается достоверно. Так, в норме ЛП с большеберцового нерва < 5,5 с малоберцового нерва < 5,4 со срединного нерва < 3,4, с локтевого < 3,1. При демиелинизирующих ПНП в норме с большеберцового нерва > 6,0 с малоберцового нерва > 6,3 со срединного нерва > 4,0, с локтевого > 3,6.

Данное исследование, а именно стимуляционная ЭНМГ была выполнена 126 пациентам с СДС до и после лечения в поликлинике РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова (врач Хасанова Р.Р).

§2.6. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей

Ультразвуковое исследование является широко используемым неинвазивным инструментальным методом и может быть выполнено практически у любого пациента независимо от его

состояния, многократно.

В основе УЗИ метода лежит взаимодействие ультразвука с тканями человека, которое складывается из двух составляющих: первая - излучение ультразвуковых импульсов, которые направлены в исследуемые ткани, вторая – это формирование изображения на основе отраженных тканями сигналов.

В нашем исследовании УЗИ использовали для диагностики заболеваний внутренних органов у 65 больных с СДС (поджелудочная железа, печень, желчный пузырь, почки, и др). Исследование выполняли в РСНПМЦ Э МЗ РУЗ имени акад Ё.Х. Туракулова. (врач Ильясов Ш.Ш.)

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов нижних конечностей позволяет выявить заболевания артерий и вен нижних конечностей. УЗДГ выполняется при следующих симптомах и заболеваниях: болезни артерий нижних конечностей, перемежающаяся хромота (боли в икроножных мышцах, которые появляются при ходьбе и исчезают после кратковременного отдыха), зябкость, повышенная чувствительность ног к холоду, чувство онемения в стопах, отеки голеней, пигментация кожи на голенях, болезни вен нижних конечностей.

УЗДГ сосудов нижних конечностей проводилось с целью измерения лодыжечно-плечевого и плечевого-пальцевого индексов. Нормальное значение отношения систолического давления на артерии голени и в области I пальца стопы к систолическому давлению на плечевой артерии составляло 0,9–1,5; более низкие значения свидетельствовали о препятствии кровотоку, а значения ниже 0,8 – о критической ишемии.

Средние показатели скорости кровотока в бедренной артерии составляют в норме 100 см/сек, а в голени -50 см/сек. Индекс резистентности в бедренной артерии в норме превышает 1 м/сек.

Пульсационный индекс в большеберцовой артерии в норме более 1,8 м/сек.

Исследование выполняли в динамике наблюдения 208 пациентам до и после лечения в поликлинике РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова (врач Халилова Д.З.).

§2.7. Рентгенологические методы исследования

Согласно Клиническим протоколам МЗ Республики Казахстан (2018 г), оценка состояния костных структур нижних конечностей проводится основными и дополнительными методами исследования. К основным относится рентгенография - «золотой стандарт» оценки состояния костей и суставов, который позволяет с высокой достоверностью определять очаги остеолита (остеомиелит) – (Уровень Доказательности - 1А).

Для постановки диагноза СДС была применена рентгенография стопы у всех наших 250 пациентов. Исследование выполняли в РСНПМЦ Э МЗ РУЗ имени акад Ё.Х. Туракулова в отделении рентгенографии (врач Абубакирова А.И.).

Вместе с тем, в сложных случаях бывает недостаточно использование только стандартной рентгенографии для оценки тонких изменений в костной ткани. Поэтому при необходимости мы проводили также и МРТ стопы.

Как известно, МРТ стопы является неинвазивным методом и позволяет достоверно оценить реальное состояние повреждения костной ткани у пациента, изучить возможные травмы мягких тканей, провести диагностику нарушений кровотока в этой части тела. Это очень важно при тяжелых травмах, которые имеют комбинированное воздействие на разные ткани тела, В нашем исследовании МРТ стопы было выполнено 52 больным.

§2.8. Методы статистической обработки

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6. Вычислялись средняя арифметическая (M), стандартное отклонение среднеарифметической или ошибка средней арифметической из всех n повторностей (m). Достоверность различий в уровне между группами вычислялась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов с целью оценки достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Рассчитаны средние величины, их стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95% ($p < 0,05$). Числовые данные представлены в виде средних значений ($M \pm m$). Статистически достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

§2.9. Определение состояния нижних конечностей с помощью опросника ФШНК (Lower Extremity Functional Scale (LEFS))

Важное значение для оценки качества жизни (КЖ) пациентов имеет использование международных вопросников. Для оценки функции нижней конечности была использована международная анкета-опросник «Функциональной шкалы нижних конечностей»

(ФШНК).

Данная анкета составлена из 20 вопросов, касающихся физических затруднений, связанных с функцией нижних конечностей. Максимальная сумма – 80 баллов – соответствует полной функциональной полноценности нижней конечности (приложение 2).

Суммарная оценка находится в пределах от 0 до 80 баллов, где 80 соответствует наилучшему функциональному состоянию нижних конечностей, минимальное – 0 баллов. [100].

Исследование было проведено нами у всех пациентов до и после лечения, и в динамике.

Следует отметить, что клиническая характеристика ФШНК по степени выраженности компенсации ДПН в литературе не описывается, хотя имеется много публикаций в целом по этому вопросу. Поэтому, нами был использован вопросник ФШНК для оценки степени тяжести ДПН.

Согласно данной шкале, для облегчения оценки результатов вопросника были предложены у больных с СДС следующие категории баллов шкалы ФШНК: 0-27 баллов – тяжелая степень ДПН, 28 - 56 баллов – средней тяжести ДПН, 57 - 80 баллов – легкая степень ДПН.

§2.10. Примененные методы лечения

Нами были использованы Клинические Рекомендации «Синдром диабетической стопы» России от 2015 г, согласно которым показаниями к проведению консервативной терапии при СДС является поражение нижних конечностей без признаков ишемии, наличие поверхностных язв без клинических проявлений инфицированности и вовлечения в процесс глуболежащих мягких тканей и костей.

Как известно, методы лечения СДС могут быть

медикаментозные (сахароснижающая, антибактериальная терапия, препараты, улучшающие микроциркуляцию), хирургические (некрэктомия – 52 (21,2%) больных, ампутация пальца – 11 (4,4%) больных, ампутация пальца и вскрытие флегмоны стопы - 59 (24,05%) больных, резекция плюсневых костей – 2 (0,81%) больных, вскрытие флегмоны стопы – 15 (6,12%) больных, пластика ран местными тканями – 77 (31,42%) больных, аутодермопластика – 29 (11,83%) больных, комбинированная пластика – 19 (7,75%), без операции – 18 (7,35%) и физиотерапевтические. Решение о том или ином методе лечения принимались нами индивидуально для каждого больного и с его согласия.

Кроме того, проводились мероприятия, способствующие разгрузке пораженной конечности (кратковременная разгрузка стопы достигалась назначением постельного режима, использованием кресла-каталки и/или костылей, применением специальной разгрузочной обуви), местной обработки раны, коррекции нарушений реологических свойств крови.

Всем пациентам была назначена альфа-липоевая кислота 600 мг на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно 1 раз в день – 15 -30 дней, а далее перорально 600 мг в день 2,5 мес. [17].

Всем оперированным больным было рекомендовано изготовление и ношение специальной разгрузочной обуви, систематическое посещение кабинета медсестры -подиатриста.

ГЛАВА III.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ И НА СТАДИИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

§3.1. Клинико – анамнестическая характеристика больных с диабетической нейропатией и на стадии поздних осложнений

Согласно поставленным задачам, нами было проведён сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей у больных с диабетической нейропатией.

Пациенты во время осмотра предъявляли различные жалобы, указывавшие на наличие СДС (таблица 3.1).

Таблица

3.1

Характеристика жалоб пациентов по группам до лечения (абс. числа и %).

Жалобы	Группы больных, абс.			Всего
	1 гр, n = 65	2А гр, n = 92	2Б гр, n = 93	
боли в нижних конечностях	65 (100%)	92 (100%)	93 (100%)	250 (100%)
парестезии	49 (75,4%)	89 (96,7%)	85 (91,4%)	223 (89,2%)
утомляемость ног при ходьбе	15 (23,0%)	91 (98,9%)	93 (100%)	199 (79,6%)
изменение цвета конечностей	21 (32,3%)	47 (51,0%)	51 (54,8%)	119 (47,6%)
похолодание стоп	37 (56,9%)	78 (84,7%)	82 (88,1%)	197 (78,8%)
затруднение при тыльном и подошвенном сгибании стоп	37 (56,9%)	89 (96,7%)	51 (54,8%)	177 (70,8%)

Примечание: в столбике % - дано процентное отношение больных от общего числа больных в группе

Как видно из таблицы 3.1, во всех группах больных наиболее

часто встречались такие жалобы, как тупые, ноющие боли в голених, стопах, усиливающиеся в покое и уменьшающиеся при движении – 250 (100%), парестезии– 223 (89,2%), утомляемость ног при ходьбе– 199 (79,6%), похолодание стоп - 197 (78,8%) , изменение цвета конечностей - 119 (47,6%), затруднение при тыльном и подошвенном сгибании стоп -177 (70,8%), то есть эти жалобы наиболее характерны для хронической сосудистой недостаточности в нижних конечностях.

В таблице 3.2 дана клиничко-анамнестическая характеристика больных, включенных в исследование

Таблица 3.2

Клиничко-анамнестическая характеристика больных, включенных в исследование

Признак/показатель	1 группа (n=65), M±SD	2А группа (n=92), M±SD	2Б группа (n=93), M±SD	p
мужчин / женщин	33/32	47/45	42/51	>0,05
Наследственная отягощенность по СД2, n (%)	12 (88)	17 (88)	19 (88)	<0,05
Курение, n (%)	22 (33)	22 (33)	22 (33)	<0,001
Алкоголизм , n (%)	24 (36)	24 (36)	22 (36)	<0,001
Число операций на ногах, n (%)	(18,6%) 14	(15,1%) 11	(29,7%)*	<0,001
Давность СД2, лет	15,1±2,4	17,1±2,4	23,1±2,4	<0,001
Давность СДС, лет	9,1±2,4	11,1±2,4	15,1±2,4	<0,001

Примечание: – p<0,05 с группами 1 и 2., ** – p<0,05 с группами 2 и 3, *** p<0,05 с группами 1 и 3.

Как видно из таблицы 3.2, в распределении по полу по группам особых различий не было выявлено. Среди сопутствующих заболеваний преобладали такие как, хронический панкреатит, хронический холецистит, артериальная гипертензия у больных 2 группы.

Далее, оценка результатов исследования различных видов

чувствительности стоп у пациентов обнаружила наличие выраженной сенсомоторной нейропатии.

Далее нами были изучены сопутствующие заболевания и осложнения по группам (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Сопутствующие заболевания и осложнения по группам , %

Группа	ГБ2-3	ДП	ХГХ	ХПр	ХП	ДНП	ХБП II-III	ДЭ
1 группа n= 33/32	3 (9,0%)	4 (12,1%)	17 (51,5%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	2 (6,0%)	6 (18,1%)	7 (21,1%)
	-	-	5 (15,6%)	-	4 (12,5%)	-	4 (12,5%)	3 (9,4%)
2 А группа n= 47/45	13 (27,6%)	1 (2,1%)	9 (19,2%)	-	5 (10,6%)	8 (17,0%)	13 (27,6%)	13 (27,6%)
	17 (37,7%)	1 (2,2%)	12 (26,6%)	-	9 (19,1%)	8 (17,7%)	11 (24,4%)	17 (37,7%)
2 Б группа n= 42/51	12 (28,5%)	13 (30,9%)	9 (21,4%)	2 (4,7%)	4 (9,5%)	8 (19,0%)	12 (28,6%)	12 (28,6%)
	17 (33,3%)	11 (21,9%)	12 (23,5%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)	12 (23,5%)	15 (29,4%)	17 (33,3%)
Всего:	62 (24,8%)	30 (12,0%)	66 (26,4%)	10 (4,0%)	32 (12,8%)	38 (15,2%)	61 (24,4%)	69 (27,6%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ДП-дислипидемия, ХХ-хронический гепато-холецистит (1 сл. цирроз печени у муж), ХПр – хронический панкреатит, ХП –хронический пиелонефрит , ДНП- диабетическая нефропатия, ХБП-хроническая болезнь почек, ДЭ-диабетическая энцефалопатия В числителе –мужчины , в знаменателе – женщины М\Ж

Как видно из таблицы 3.3, у больных 1 группы наиболее часто среди сопутствующих заболеваний встречался хронический гепатохолецистит (24 случая – 36,9%), а среди осложнений заболевания – ХБП и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ , по 10 случаев – по 15,4% соответственно). У больных 2 А гр и 2 Б гр среди сопутствующих заболеваний доминировали ГБ 2-3 степени (30 б-х/29 б-х соответственно 32,6%/31,1%) , хр. гепатохолецистит – 21 б-х/21 б-х соответственно 22,8%/22,5%), а среди осложнений – ХБП (24 б-х/27 б-х соответственно 26%/29%), ДЭ (30 б-х/29 б-х соответственно

32,6%/31,1%).

Нами была изучена частота факторов риска по группам. Это показано в таблице 3.4.

Как видно из таблицы 3.4, для пациентов всех групп факторами риска развития ДНП явилось отсутствие самоконтроля 215 (86,0%) и отсутствие приверженности лечению - 188 (75,2%).

Таблица 3.4.

Частота факторов риска СДС по группам

Группа	НО	ДИ, лет	СК есть	СК нет	ПЛ, да	ПЛ нет
1 группа n=33/32	5 (15,2%)	8,63± 0,5 (от 1 г до 9 лет)	6 (18,1%)	27 (81,8%)	11 (33,3%)	22 (66,6%)
	2 (6,3%)	6,5± 0,7 (от 3 лет до 7 лет)	3 (9,4%)	29 (90,6%)	9 (28,1%)	23 (71,8%)
2 А группа n=47/45	4 (8,5%)	11,33± 0,2 (от 8 до 12 лет)	5 (10,5%)	42 (89,3%)	10 (21,3%)	37 (78,7%)
	2 (4,4%)	12,0 ± 0,8 (от 7 до 13 лет)	6 (13,3%)	39 (86,6%)	10 (22,2%)	35 (77,7%)
2 Б группа n=42/51	9 (21,4%)	13,61± 0,4 (от 8 г до 13 лет)	4 (9,5%)	38 (90,4%)	7 (16,6%)	35 (83,3%)
	7 (13,8%)	14,18 ± 0,5 (от 8 до 15 лет)	11 (21,5%)	40 (78,4%)	15 (35,7%)	36 (70,5%)
Всего:	29 (11,6%)	10,04 ± 1,5лет	35 (14,4%)	215 (86,0%)	62 (24,8%)	188 (75,2%)

Примечание: НО – наследственная отягощенность по СД, ДИ – длительность инсулинотерапии, СК – самоконтроль, ПЛ – приверженность лечению. В числителе – мужчины, в знаменателе – женщины М\Ж

Для пациентов 1 группы среди факторов риска развития ДНП доминировали два - отсутствие самоконтроля (56 случаев из 62 (90,3%)) и плохая приверженность к лечению (45 случаев из 62

(75,4%).

Для пациентов 2А группы фактор риска развития ДНП – это также отсутствие самоконтроля (81 случаев из 92 (88,0%)) и плохая приверженность к лечению (72 случая из 92 (78,3%)).

Для пациентов 2Б группы фактор риска развития ДНП также оказалось отсутствие самоконтроля (78 случаев из 93 (83,8%)) и плохая приверженность к лечению (71 случая из 93 (76,3%)).

Степень поражения нижних конечностей у наших пациентов варьировала в различных пределах (таблица 3.5).

Таблица 3.5

Степень поражения нижних конечностей исследуемых групп

Степень поражения нижних конечностей	Группы		
	1 гр, n = 65	2А гр, n = 92	2Б гр, n = 93
1 степень	12 (18,4%)	18 (19,6%)	20 (21,5%)
2 степень	23 (35,4%)	32 (34,8%)	37 (39,8%)
3 степень	30 (46,2%)	42 (45,6%)	36 (38,7%)
4 степень	-	-	
5 степень	-	-	
Всего: n=250	65	92	

Как видно из таблицы 3.5, большинство пациентов с СДС имели различные степени поражения нижних конечностей.

В таблице 3.6 и 3.7 представлены антропометрические показатели мужчин и женщин по группам.

Таблица 3.6

Средние показатели роста, веса, ИМТ по группам (мужчины)

Группа	рост, см	вес, кг	ИМТ Кг/м ²
1 группа n= 33	173,9± 4,6	98,4±5,6*	32,7± 4,
2 А группа n= 47	174,5± 2,5	96,75±5,3*	32,3± 2,8*

2 Б группа n= 42	170,4± 8,3	102± 3,8*	34,0± 8,3*
контроль n= 10	176,5 ± 2,6	67,4 ±6,3	19,7± 2,1

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными контроля, где * - p < 0,05

Таблица 3.7

Средние показатели роста, веса, ИМТ по группам (женщины)

Группа	рост, см	вес, кг	ИМТ Кг/м2
1 группа n= 32	162,1± 3,4	88,7±6,4*	35,2± 3,8
2 А группа n= 45	160,7 ± 6,4	87,2±6,4*	34,2± 3,6
2 Б группа n= 51	163,0± 7,9	86,0± 7,8*	34,4± 1,4
контроль n= 10	166,5 ± 3,8	67,4 ±6,3	19,7± 2,1

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными контроля, где * - p < 0,05

Как видно из данных, приведенных в таблицах 3.6 и 3.7, достоверные отличия с контролем были выявлены по весу и ИМТ у больных с СД2 обеих групп.

Кроме того, у 48 мужчин группы 2А и у 53 женщин группы 2Б имело место избыточная масса тела (40,4% от общего числа больных).

§3.2. Характеристика биохимических показателей больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений

Далее нами были изучены биохимические показатели по группам. В таблицах 3.8 -3.11 приведены средние значения биохимических показателей по группам.

Таблица 3.8

Анализ средних биохимических показателей по группам

Группа	Глюкоза	НbA1C, %	Глюкоза	СКФ,
--------	---------	----------	---------	------

	крови ммоль/л утром натощак		крови * ммоль/л через 2 часа после еды	мл/мин
1 группа n= 33/32	14,7*± 0,8 (от 10,4 до 18,5)	10,8* ± 1,4 (от 7,4 до 12,2)	15,4**± 1,2 (от 12,2 до 16,8)	78,25*± 3,1 (от 67 до 98)
	12,7*± 0,6 (от 11,5 до 13,9)	10,3* ± 2,4 (от 6,3 до 11,4)	18,8**± 1,3 (от 12,8 до 15,7)	71,3*± 3,5 (от 76 до 101)
2 А группа n= 47/45	18,37*± 2,2 (от 13,6 до 19,8)	12,62*± 2,2 (от 6,6 до 13,7)	24,12**± 1,8 (от 15,4 до 17,9)	74,96* ± 3,8 (от 58 до 90,4)
	13,76 *± 2,5 (от 13 до 13.8)	12,88* ± 1,7 (от 7,9 до 14)	25,2 **± 1,7 (от 16,2 до 17.8)	73,75 ± 2,6 (от 51 до 92)
2 Б группа n= 42/51	14,63± 3,2* (от 13,4 до 18,7)	12,7* ± 1,4 (от 7,2 до 14,1)	25,11± 2,6** (от 14,8 до 16,2)	75,8*± 4,3 (от 62 до 71)
	18,5 ± 3,5* (от 13,7 до 15,9)	12,7* ± 2,5 (от 10,7 до 13,8)	23,9 ± 2,1** (от 13,5 до 15,8)	76,4 *± 7,9 (от 46 до 84)
Всего:	15,4 ± 0,6**	11,1 ± 0,8 **	19,2 ± 0,4**	72,4 ± 4,6*
	17,2 ± 0,3**	12,2 ± 0,5**	20,4 ± 0,6**	73,9 ± 3,8*

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными контроля, где * - p < 0,05, ** p < 0,001, . В числителе – мужчины, в знаменателе – женщины МЖ,

Как видно из таблицы 3.8, средняя СКФ была достоверно сниженной во всех группах пациентов. Во всех группах достоверно выше были средние значения гликемии натощак и гликированного гемоглобина (p < 0,05, p < 0,001.) Следует отметить, что многие пациенты поступили в клинику в состоянии декомпенсации углеводного обмена: HbA1c – от 7,8 до 11,7%, глюкоза крови натощак – от 1,7±0,8 до 18,5 ± 3,5* ммоль/л, постпрандиальная гликемия – от 15,4*± 1,2 до 25,2 ± 1,7** ммоль/л.

Таблица 3.9
Средние биохимические показатели крови пациентов в 1 группе

Показатель	I группа (n=65), M±SD	Контроль	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,7*± 0,8	5,2±0,7	<0,001
HbA1C, %	8,2±1,7	5,5±0,9	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	21.8±6.4	22.5±7,1	>0,05
Гемоглобин	100,6±3,8	121,6±7,2	<0,005
Мочевина, мкмоль/л	12,7±3,2	9,4±3,6	<0,005
Креатинин, мкмоль/л	120±14,3	102,1±12,0	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,3±1,2	5,4±1,7	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,98	2,74±1,2	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,80±0,6	1,32±1,1	>0,006
СКФ, мл/мин/1,73 м2	92,3*± 4,5	119,8±12,7	<0,001

Примечание: HbA1C – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3.10

Средние биохимические показатели крови пациентов во 2 А группе

Показатель	2А группа (n=92), M±SD	Контроль	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	11,2*± 2,2	5,2±0,7	<0,001
HbA1C, %	8,2±1,7	5,5±0,9	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	21.8±6.4	22.5±7,1	>0,05
Гемоглобин	92,6±4,3	121,6±7,2	<0,005
Мочевина, мкмоль/л	11,6±5,2	9,4±3,6	>0,005
Креатинин, мкмоль/л	125±9,5	102,1±12,0	<0,005
Общий холестерин, ммоль/л	5,3±1,9	5,4±1,7	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,98	2,74±1,2	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,92±1,8	1,32±1,1	< 0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м2	93,6±3,8	119,8±12,7	<0,001

Примечание : HbA1C – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3.11

Средние биохимические показатели крови пациентов во 2Б группе

Показатель	2Б группа	Контроль	p
------------	-----------	----------	---

	(n=93), M±SD		
Глюкоза натощак, ммоль/л	14,5±3,1*	5,2±0,7	<0,001
HbA1C, %	8,2±1,7	5,5±0,9	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	21.8±6.4	22.5±7,1	>0,05
Гемоглобин	81,6±3,8	121,6±7,2	<0,005
Мочевина, мкмоль/л	12,6±3,7	9,4±3,6	0,001
Креатинин, мкмоль/л	119±11,2	102,1±12,0	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,6	5,4±1,7	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,66±0,98	2,74±1,2	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,83±0,5	1,32±1,1	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,6±11,8	119,8±12,7	<0,001

Примечание : HbA1C – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Как видно из данных, представленных в таблицах 3.8-3.11, по мере усугубления степени тяжести ДНП, биохимические показатели также достоверно повышались: глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, мочевина, креатинин крови, триглицериды и СКФ.

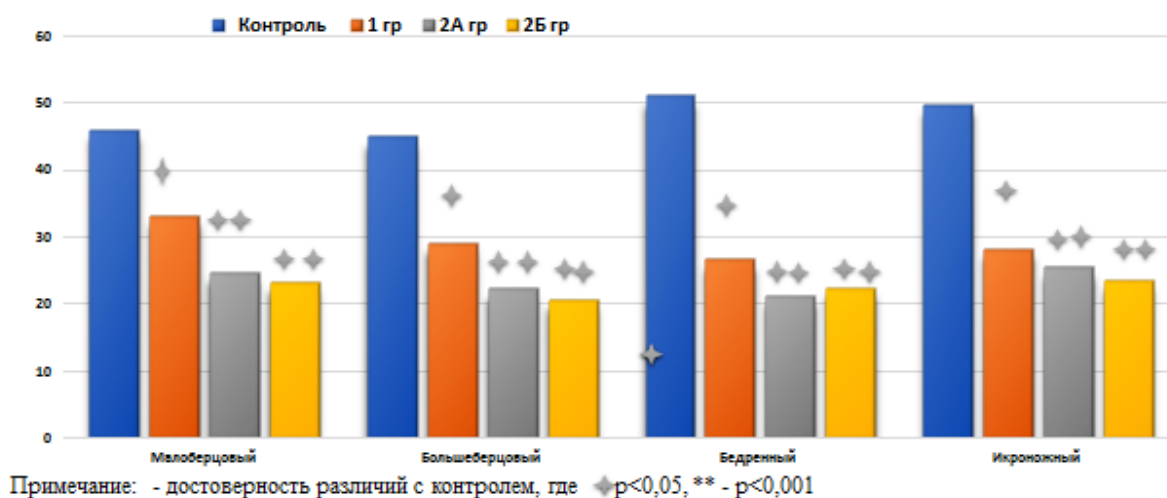
§3.3. Сравнительная характеристика электронейромиографических исследований больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений

Золотым стандартом оценки функции периферической нервной системы является электронейромиография (ЭНМГ) [243]. Поэтому следующим этапом наших исследований явилось изучение электронейромиографических исследований. Для постановки диагноза нарушений в определенных группах мышц, был подан слабый ток и затем проверялся ответ на импульсы. Далее нами был выполнен анализ ЭНМГ в обеих группах больных. Результаты представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12

Скорость проведения импульса по двигательным волокнам (СПИ) по группам. (м/с).

Нервы	Группы больных, абс.			
	1 гр n = 46	2А гр n = 35	2Б гр n = 43	Контроль
Малоберцовый	33,1 ±3,3 *	24,7 ±6,2**	23,2 ±4,3**	46 ±1,2
Большеберцовый	29,1 ±4,6*	22,3 ±3,2**	20,7 ±4,2**	45±1,8
Бедренный	26,6 ±1,8 *	21,2 ±1,6**	22,4 ±2,4**	51,0 ±2,9
Икроножный	28,2 ±1,5 *	25,4 ±1,5**	23,5 ±2,2**	49,8±3,6



Примечание: * - достоверность различий с контролем, где * - p<0,05, ** - p<0,001

Рис.3.1. Скорость проведения импульса по двигательным волокнам (СПИ) по группам. (м/с).

Как видно из таблицы 3. 12 и рис. 3.1, СПИ (м/с). по двигательным волокнам в исследованных периферических нервах была достоверно ниже контроля ($h < 0,05$).

Сравнение показателей электронейромиографии показало, что в 1-й группе пациентов мышечный отклик был лучше, чем у

пациентов с 2-й группы. Результаты ЭНМГ исследований представлены в таблице 3.13.

Как видно из таблицы 3.13, определение нервно-мышечной передачи показало, что пациенты 1-й и 2-й группы имеют слабое сокращение мышечного сокращения невольно. Это подтвердило нарушение нервно-мышечной передачи в обеих группах. И так, сравнение данных ЭНМГ в группах показало, что в 1-й группе больных, мышечный ответ был лучше, чем у пациентов 2-й группы. В 1 группе пациентов изменения на ЭНМГ носили характер аксональных полинейропатий, характеризующихся не только нарушениями чувствительности и мышечной слабостью, но и мышечными гипотрофиями, выраженными трофическими нарушениями, в то время как во 2 группе – характер демиелинизирующих полинейропатий, отличающихся нарушениями чувствительности и мышечной слабостью в зоне иннервации нескольких периферических нервов, о чем свидетельствуют полученные данные.

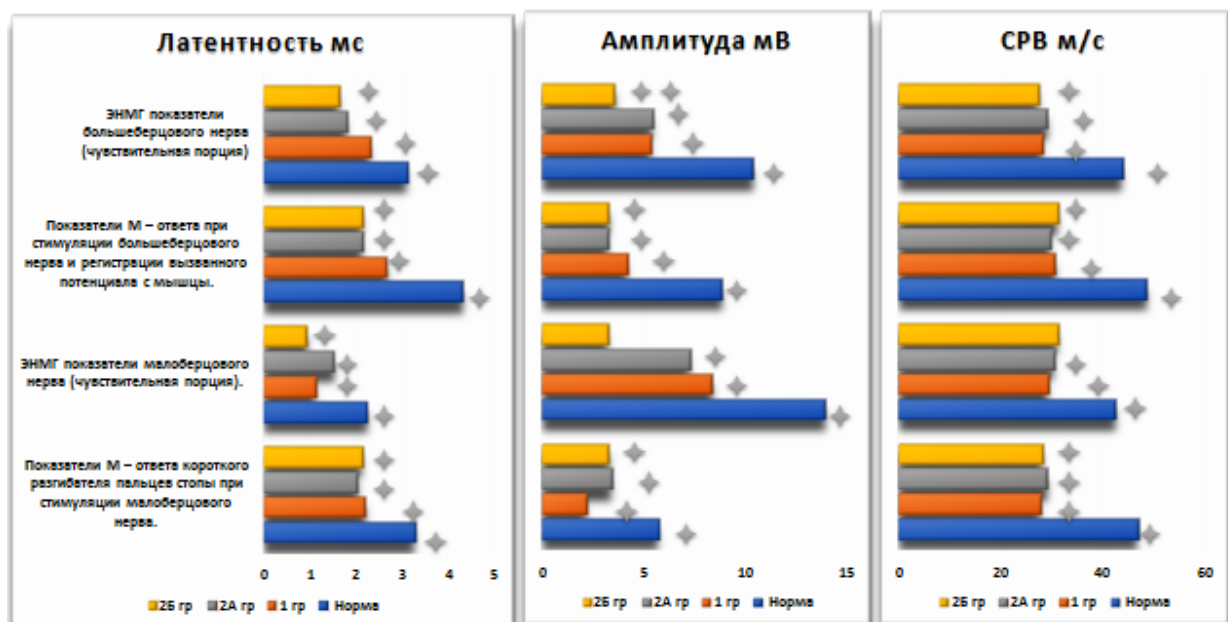
Скорость сигнала в 1-й группе пациентов была немного снижена по сравнению с нормой, особенно во 2-й группе. Количество мышечных сайтов, которые должны нести ответственность за раздражение (М-ответ), было сокращено несколько раз, больше во 2-й группе.

Таблица 3.13

Результаты электронейромиографических исследований по группам. (абс. числа и %).

Показатели	Группы больных, абс.			
	1 гр n = 46	2А гр n = 35	2Б гр n = 43	Норма
Показатели М – ответа короткого разгибателя пальцев стопы при стимуляции малоберцового нерва.				

Латентность мс	2,2±0,25*	2,03±0,68*	2,12±0,33*	3,27±0,23
Амплитуда мВ	2,15±1,02*	3,42±2,39*	3,27±2,22	5,7±2,9
СРВ м/с	27,6±5,21*	29,05±3,52*	28,04±1,67*	46,7±3,4
ЭНМГ показатели малоберцового нерва (чувствительная порция).				
Латентность мс	1,12±0,61*	1,52±0,44*	0,92±0,45*	2,24±0,49
Амплитуда мВ	8,34±3,63*	7,25±5,19**	3,21±1,74	13,9±4,0
СРВ м/с	29,2±4,12	30,36±6,75	31,2±2,13	42,3±3,4
Показатели М – ответа при стимуляции большеберцового нерва и регистрации вызванного потенциала с мышцы.				
Латентность мс	2,65±0,48*	2,12±0,36*	2,13±0,19*	4,3±0,5
Амплитуда мВ	4,16±0,73*	3,23±0,76*	3,28±20,77*	8,8±1,9
СРВ м/с	30,5±3,98*	29,6±3,00*	31,02±2,61*	48,5±3,6
.ЭНМГ показатели большеберцового нерва (чувствительная порция)				
Латентность мс	2,29±0,34*	1,8±0,35*	1,62±0,98*	3,1 ±0,5
Амплитуда мВ	5,32±2,52*	5,43±6,84*	3,54±2,92**	10,32 ±3,9
СПИ м/с	28,07±3,33*	29,09±2,19*	27,34±3,23*	43,8 ±6,3



Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения, * - достоверность различий с контролем, где *- p<0,05, ** - p<0,001

Рис. 3.2. Результаты электронейромиографических исследований по группам. (абс. числа и %).

Определение нервно-мышечной передачи установило, что у пациентов 1-й и 2-й группы отмечается ее снижение и сокращение

мышц происходит произвольно. Это подтвердило нарушение нервно-мышечной передачи в обеих группах.

Итак, в 1 группе пациентов изменения на ЭНМГ носили характер аксональных полинейропатий, характеризующихся не только нарушениями чувствительности и мышечной слабостью, но и мышечными гипотрофиями, выраженными трофическими нарушениями, в то время как во 2 группе – характер демиелинизирующих полинейропатий, отличающихся нарушениями чувствительности и мышечной слабостью из-за поражения нескольких периферических нервов, о чем свидетельствуют полученные данные.

§3.4. Результаты ультразвуковой доплерографии у больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений

Важную роль в функционировании периферических нервов играет сосудистая система. В развитии и исходах ДПН состояние сосудистого русла играет большое значение. Так, по данным авторов, у 16% больных с диабетическим поражением III-IV стадий был выявлен 0,6-0,9мм стеноз или окклюзия магистральных артерий нижних конечностей, требующие хирургической коррекции [240]. По результатам предоперационного обследования больных выявлено многоуровневое окклюзионно-стенозирующее поражение артерий нижних конечностей. [241].

Российскими авторами были изучены данные о 1244 больных диабетической ангиопатией, из которых у 882 имелись гнойно-некротические поражения стоп. При этом, у больных нейроишемической формой СДС преобладало дистальное

поражение нижних конечностей. Комбинированное поражение подколенно-бедренного и большеберцово-стопного сегментов выявлено в 46,3% наблюдений. Стеноз илеофemorального сегмента артерии выявлен у 40 (4,9%) больных, окклюзия - у 27 (3,3%).[242].

По данным авторов, изменения большеберцового нерва при УЗДГ сочетались с отклонениями на ЭНМ-грамме в виде снижения проведения импульсов по нервному волокну в 29 (89,5%) случаях. Дуплексное сканирование показало поражение артерий нижних конечностей и большеберцовых нервов у 30 (63%) пациентов. Авторы подчеркнули, что УЗДГ сосудов нижних конечностей является достаточно информативным методом диагностики в выявлении нейропатий у пациентов с сахарным диабетом, осложненном диабетической стопой. [244].

В связи с этим, далее нами был выполнен анализ доплерографических исследований сосудов нижних конечностей в группах больных. Результаты представлены в таблице 3.14. При этом данные сравнивались с показателями нормы.

Таблица 3.14

Результаты ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей по группам до лечения. (M±m)

Показатели	Группы больных, абс.			
	1 гр n = 48	2Агр n = 78	2Бгр n = 82	Контроль
скорость кровотока в бедренной артерии, см/сек	88,1 ±3,3*	94,7 ±6,2	96,3 ±5,7	100 ±16,2
скорость кровотока в подколенной артерии, см/сек	43,1 ±4,6	42,3 ±3,2	44,7 ±4,8	50±9,8
Индекс резистентности в бедренной артерии, м/сек	0,8 ±0,08	0,9 ±0,06	0,9 ±0,05	1,0 ±0,9

Пульсационный индекс большеберцовой артерии, м/сек	В	1,5 ±0,7	1,4 ±0,05	1,6 ±0,03	1,8±0,6
--	---	----------	-----------	-----------	---------

Примечание: * - достоверность различий с контролем, где *- p<0,05, ** - p<0,001

Как видно из таблицы 3.14, сравнение показателей доплерографии сосудов нижних конечностей в группах пациентов до лечения показало, что у пациентов всех групп кровотоков был магистральный.

Так, средние показатели скорости кровотока у больных 1 группы в бедренной артерии составили $8,1 \pm 3,3$ (в норме 100 см/сек) , а в голени $43,1 \pm 4,6$ (в норме 50 см/сек). Индекс резистентности в бедренной артерии был в пределах $0,8 \pm 0,08$ м/сек (в норме превышает 1 м/сек). Пульсационный индекс в большеберцовой артерии был в пределах $1, \pm 0,7$ м/сек (в норме более 1,8 м/сек).

Таким образом, у пациентов 1 группы было обнаружено недостоверное снижение ($p > 0,05$) всех показателей доплерографии сосудов нижних конечностей по сравнению с нормой.

Средние показатели скорости кровотока у больных 2А группы в бедренной артерии составили $94,7 \pm 6,2$ (в норме 100 см/сек) , а в голени $42,3 \pm 3,2$ (в норме 50 см/сек). Индекс резистентности в бедренной артерии был в пределах $0,9 \pm 0,06$ м/сек. Пульсационный индекс в большеберцовой артерии был в пределах $0,4 \pm 0,05$ м/сек (в норме более 1,8 м/сек).

Таким образом, у пациентов 2А группы было обнаружено недостоверное снижение ($p > 0,05$) всех показателей доплерографии сосудов нижних конечностей по сравнению с нормой.

Средние показатели скорости кровотока у больных 2Б группы в бедренной артерии составили $96,3 \pm 5,7$ (в норме 100 см/сек) , а в голени $44,7 \pm 4,8$ (в норме 50 см/сек). Индекс резистентности в бедренной артерии был в пределах $0,9 \pm 0,05$ м/сек. Пульсационный

индекс в большеберцовой артерии был в пределах $1,6 \pm 0,03$ м/сек (в норме более 1,8 м/сек).

Итак, у пациентов 2Б группы было обнаружено также недостоверное снижение ($p > 0,05$) всех показателей доплерографии сосудов нижних конечностей по сравнению с нормой.

Исследование кровотока в группах методом доплерографии показало, что во всех группах оно не отличалось от нормы.

§3.5. Результаты оценки качества жизни больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений

Следующим этапом работы было изучение качества жизни пациентов с помощью функциональной шкалы нижних конечностей (ФШНК).

Во всех группах пациентов достоверно отличаются показатели качества жизни по опроснику ФШНК по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, изучение качества жизни пациентов с помощью ФШНК в 2х группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа с СДС выявила выраженные изменения вышеуказанных показателей качества жизни во 2 группе больных. Эти статистические данные указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в динамике наблюдения за больными.

Полученные результаты также подтверждают данные литературы о том, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа с СДС на стадии поздних осложнений имеют низкие показатели качества жизни.

Далее нами была выполнена оценка чувствительности опросника ФШНК в динамике исследований. Результаты этого анализа представлены в таблице 3.15

Таблица 3.15.

Оценка чувствительности опросника ФШНК по группам

опросник	Первоначальное Тестирование М ± м	Через 1 мес М ± м	Через 3 мес М ± м	t-тест	p	Величина Эффекта М ± м
ФШНК	40,1±4,12	57,7±3,6	78,2±2,7	-6,87	0,0001	-33,87±2,3

Чувствительность – это свойство метода, позволяющее фиксировать изменения исследуемых параметров во времени. Поэтому оценка опросников проводилась в динамике на фоне и после амбулаторного лечения. Опросник ФШНК показал достаточную чувствительность у пациентов с СДС. Процент улучшения в динамике по опроснику ФШНК показал 86,7%.

Таким образом, опросник для определения показателей качества жизни - ФШНК является наиболее чувствительным и информативным для определения качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с СДС. Опросник ФШНК может применяться для динамической оценки пациентов сахарным диабетом 2 типа с нейропатической формой на стадии поздних осложнений в амбулаторной клинической практике.

§3.6. Результаты корреляционного анализа у больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений между уровнями глюкозы, гликированного гемоглобина, BDNF в крови и показателями электронейромиографии и ультразвуковой доплерографии, а также опросника качества жизни ФШНК

Как показано в таблице 3.16, сывороточные уровни BDNF в 1 и 2 группах больных с СДС были значительно ниже, чем соответствующие показатели группы контроля (здоровые лица).

Таблица 3.16

Средние данные уровня мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF) в сыворотке пациентов сравниваемых групп

Показатель	Группа Контроля n=20	1 Группа n=25	2 А группа n=25	2 Б группа n=25
BDNF, нг/мл	1,025± 0,64	0,62±0,06*	0,34±0,09**	0,22±0,05**

Примечание: * - достоверность различий с контролем, где *- p<0,05, ** - p<0,001

Как показано в таблице 3.16, сывороточные уровни BDNF в 2А и 2Б группах больных с СДС были значительно ниже соответствующих показатели группы контроля (p<0,05,- p<0,0001). Наши результаты подтверждают исследования Филимоновой Т.А. [79, 80].

По данным Филимоновой Т.А.(2019 г), для BDNF плазмы – избыток легкой степени при BDNF от 1,96 до 2,8 нг/мл, избыток средней степени при BDNF от 2,9 до 4,5 нг/мл и избыток тяжелой степени при BDNF от 4,6 до 7,0 нг/мл

Далее на основании выполненных исследований, нами были разработаны степень дефицита BDNF в крови при ДНП в нашей когорте исследованных пациентов.

Так, для BDNF плазмы – дефицит легкой степени при BDNF от 800,0 до 9000,0 пг/мл или от 0,80 до 0,9 нг/мл, дефицит средней степени при BDNF от 700,0 до 800,0 пг/мл или от 0,7 до 0,4 нг/мл и дефицит тяжелой степени при BDNF от 200,0 до 300,0 пг/мл или от 0,2 до 0,3 нг/мл и ниже.

Таким образом, наши исследования по BDNF у больных с ДНП подтверждают данные Филимоновой Т.А.(2019 г), которая отметила снижение уровня BDNF по мере прогрессирования ДНП и повышение его значений на ранней стадии заболевания.

Таким образом, у больных 1 группы уровни BDNF плазмы соответствовал дефициту средней степени тяжести (субклиническая

стадия ДПН), у пациентов 2А и 2Б группы они соответствовали дефициту тяжелой степени (поздняя стадия ДПН),.

Для оценки валидности опросника ФШНК были выбраны наиболее значимые клинические лабораторные и функциональные показатели:- длительность болезни, уровни гликемии натощак, уровень гликированного гемоглобина, скорость кровотока в бедренной артерии, в голени. Результаты представлены в таблице 3.17.

Таблица 3. 17

Корреляционная связь (R) значений ФШНК(Lower Extremity Functional Scale (LEFS Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. , 1999) с лабораторно-инструментальными показателями

№	Гликемия Натощак Ммоль/л	НbA1C %	BNDF в крови, нг/мл	Длительность болезни, годы	Скорость кровотока в бедренной артерии	Скорость кровотока в голени	М-ответ Большеберцового нерва
R	0,65	0,68	0,64	0,59	0,54	0,45	0,48

Как видно из таблицы 3. 17, выявлены значимые корреляционные связи ФШНК и лабораторно-инструментальных показателей. Обнаружена корреляционная связь с длительностью заболевания, длительность болезни, уровнем гликемии натощак, уровень гликированного гемоглобина, BNDF в крови, скорости кровотока в бедренной артерии, в голени, а также М-ответом при стимуляции большеберцового нерва.

Для оценки эффективности применения определения связи нейромаркера были выбраны наиболее значимые клинические лабораторные и функциональные показатели:- уровни гликемии натощак, уровень гликированного гемоглобина, скорость кровотока в

бедренной артерии, в голени и др. Результаты представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18

Корреляционная связь (R) значений BDNF в крови, нг/мл с лабораторно-инструментальных показателей по группам

BDNF нг/мл	Гликемия Натошак Ммоль/ л	HbA1C %	Пульсационный индекс в большерцовой артерии	ИР в бедренной артерии	Скорость кровотока в бедренной артерии	Скорость кровотока в голении
1 гр	0,65	0,68	0,66	0,59	0,48	0,55
2 Агр	0,67	0,62	0,68	0,64	0,61	0,65
2 Б гр	0,61	0,65	0,59	0,69	0,65	0,65

Как видно из таблицы 3.18, выявлены значимые корреляционные связи уровня BDNF и ряда лабораторно-инструментальных показателей. Обнаружена корреляционная связь BDNF с уровнем гликемии натощак, гликированного гемоглобина и показателями доплерографии в обеих группах больных, что подтверждает высокое прогностическое значение данного маркера в прогрессировании СДС. Мы видим, что корреляционная связь между этими показателями была достоверной. Все это подчеркивает возможности использования фактора BDNF как самостоятельного маркера прогноза исходов течения ДПН.

Все приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости своевременной адекватной консервативной терапии хронических раневых дефектов нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа, разработки мер профилактики их рецидивирования и организации длительного наблюдения за

пациентами с высоким риском развития этого осложнения диабета.

ГЛАВА IV.

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ НА СТАДИИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РАЗРАБОТКА КАЛЬКУЛЯТОРА РЕЦИДИВА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ

§4.1. Ближайшие результаты консервативного и комплексного лечения больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений

Как было указано во 2 главе, хирургическое лечение было выполнено пациентам 2 группы, которые были подразделены, в свою очередь, на 2 подгруппы:

2А -пациенты с ДНП, подвергнутые ампутации пальцев, стопы, конечности – 92 больных.

2Б -пациенты с ДНП, подвергнутые ампутации пальцев, стопы, конечности + пластика (двух-этапные операции) - 93 больных.

В таблице 4.1. представлены виды выполненных операций у пациентов по группам

Таблица 4.1
Виды хирургического лечения пациентов по группам. (n=185).

Виды операций	Группы больных, абс.		Всего
	2А гр, n = 92	2Б гр, n = 93	
Некрэктомия	22 (23,9%)	30 (32,3%)	52 (21,2%)
Ампутации пальца и вскрытие флегмоны стопы	28 (30,4%)	31 (33,3%)	59 (24,05%)
Пластика ран местными тканями	-	77 (8,8)	77(31,42%)
Аутодермопластика –	-	29 (11,83%)	29 (11,83%)
Комбинированная пластика	-	19 (7,75%),	19 (7,75%),

Резекция плюсневых костей	1	1 (1,0%)	2 (0,81%)
---------------------------	---	----------	-----------

Как видно из таблицы 4.1., в обеих подгруппах оперированных больных были выполнены наибольшее число ампутаций пальца стопы - 28/31 случаев соответственно.

В таблице 4.2. дана характеристика жалоб пациентов по группам через 3 мес после лечения (абс. числа и %).

Таблица 4.2.

Характеристика жалоб пациентов по группам через 3 мес после лечения (абс. числа и %).

Жалобы	Группы больных, абс.			Всего
	1 гр, n = 65	2А гр, n = 92	2Б гр, n = 93	
боли в нижних конечностях	65 ^ (100%)	78* (84,8%)	-	143 ** (57,2%)
парестезии	49 ^ (75,4%)	67* (69,6%)	-	116 ** (46,4%)
утомляемость ног при ходьбе	15^ (23,0%)	76* (82,6%)	-	91** (36,4%)
изменение цвета конечностей	21 ^ (32,3%)	32* (34,8%)	-	53** (21,2%)
похолодание стоп	37 ^ (56,9%)	66* (71,7%)	-	103** (41,2%)

Примечание: в столбике % - дано процентное отношение больных от общего числа больных в группе, * - p – достоверность различий по сравнению с данными до лечения, где * это p < 0,05, ** - p < 0,001, ^ - нет изменений

Как видно из таблицы 4.2, через 3 мес после лечения в 1 группе пациентов, получавших консервативную терапию, никаких изменений не произошло. Во 2 группе достоверно уменьшились все жалобы, беспокоившие больных до операции (ампутация, некрэктомия и др. без пластики) - боли в нижних конечностях – 78 (74,8%), парестезии – 67 (69,6%), утомляемость ног при ходьбе – 76 (82,6%), похолодание стоп - 66 (71,7%) , изменение цвета конечностей - 32 (34,8%), p < 0,05. Самые лучшие изменения наблюдались в 3 группе пациентов, подвергнутых после ампутации, некрэктомии – пластическим операциям: у этих пациентов все

жалобы прекратились в раннем постоперационном периоде (+14 дней после операции).

В структуре жалоб через 3 мес после лечения в целом в группах доминировали жалобы на боли в нижних конечностях- 143 (57,2%), на 2 месте были парестезии – 116 (46,4%), далее – похолодание стоп - 103(41,2%), утомляемость ног при ходьбе - 91(36,4%), $p < 0,001$

В таблице 4.3. дана характеристика жалоб пациентов по группам через 6 мес после лечения (абс. числа и %).

Таблица 4.3.

Характеристика жалоб пациентов по группам через 6 мес после лечения (абс. числа и %).

Жалобы	Группы больных, абс.			Всего
	1 гр, n = 65	2А гр, n = 92	2Б гр, n = 93	
боли в нижних конечностях	46* (70,8%)	4*** (4,3%)	-	50*** (20%)
парестезии	31* (47,7%)	8 *** (8,7%)	-	39*** (15,6%)
утомляемость ног при ходьбе	10* (15,4%)	1*** (1,09%)	-	11*** (4,4%)
изменение цвета конечностей	16* (24,6%)	4*** (4,3%)	-	20*** (8,0%)
похолодание стоп	26* (40,0%)	7 *** (10,7%)	-	33*** (13,2%)

Примечание: в столбике % - дано процентное отношение больных от общего числа больных в группе * - $p < 0,05$, ** - это $p < 0,001$, ***- это $p < 0,0001$

Как видно из таблицы 4.3, только через 6 мес после лечения у большинства 1 группы пациентов, получавших консервативную терапию, произошли положительные изменения – уменьшились боли в нижних конечностях – до 46 случаев (70,8%), парестезии– до 31 (47,7%), утомляемость ног при ходьбе– до 10 (15,4%), похолодание стоп – до 26 (40,0%) , изменение цвета конечностей –

до 26 (24,6%), ($p < 0,05$). Во 2 группе достоверно уменьшились все жалобы, беспокоившие больных до операции (ампутация, некрэктомия и др. без пластики) практически у всех пациентов ($p < 0,0001$). При этом наилучшие изменения сохранялись в 3 группе пациентов.

В структуре жалоб через 6 мес после лечения в целом в группах доминировали жалобы на боли в нижних конечностях- 50 (20,0%), на 2 месте были парестезии – 39 (15,6%), далее – похолодание стоп - 33(13,2%), изменение цвета конечностей – 20 (8,0%), утомляемость ног при ходьбе – 11 (4,4%), $p < 0,0001$.

В таблице 4.4 даны результаты анализа опросника «Функциональной шкалы нижних конечностей» (ФШНК) во всех группах пациентов через 3 мес после проведенного лечения/операции (240 пациентов).

Таблица 4.4.

Результаты анализа опросника «Функциональной шкалы нижних конечностей» (ФШНК) во всех группах пациентов до и через 3 мес после лечения

Группа больных	баллы по ФШНК до лечения/ операции	баллы по ФШНК через 3 мес после лечения/ операции	P1	P2	контроль
1 n=65	25	27	>0,005	>0,005	80 баллов
2А N=92	23	44	<0,05	<0,05	
2Б N=93	12	65	<0,0001	<0,0001	

Примечание .P 1– достоверность различий по сравнению с группой контроля, P2 – данные до и после лечения/ операции

Как видно из таблицы 4.4., на основании анализа опросника «ФШНК» отмечается достоверное улучшение показателей

анкетирования как в ближайшем послеоперационном периоде, так и при сравнении с группой контроля в группах 2А и 2 Б ($p < 0,005$ и $p < 0,0001$). Вместе с тем, у больных 1 группы, получавших только консервативное лечение, достоверного улучшения по ФШНК через 3 мес не было обнаружено ($p > 0,05$).

В таблице 4.5 даны результаты анализа опросника ФШНК во всех группах пациентов через 6 мес после выполненного лечения/операции (240 пациентов).

Таблица 4.5.

Результаты анализа опросника «Функциональной шкалы нижних конечностей» (ФШНК) во всех группах пациентов до и через 6 мес после лечения

Группа больных	баллы по ФШНК до лечения/операции	баллы по ФШНК через 6 мес после лечения/операции	P1	P2	контроль
1 n=65	25	63	<0,005	<0,005	80 баллов
2А N=82	23	69	<0,005	<0,005	
2Б N=83	12	76	>0,005	<0,0001	

Примечание .P 1– достоверность различий по сравнению с группой контроля, P2 – данные до и после лечения/операции

Как видно из таблицы 4.5., на основании анализа опросника «ФШНК» через 6 мес после выполненного лечения отмечается достоверное улучшение показателей анкетирования во всех группах. как при сравнении с данными в динамике, так и при сравнении с группой контроля ($p < 0,005$, $p < 0,005$, $p < 0,0001$ соответственно). При этом у больных группы 2Б достоверных различий через 6 мес после лечения в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$).

В таблице 4.6 даны результаты антропометрии у мужчин во

всех группах пациентов через 3 и 6 мес после выполненного лечения/операции

Как видно из таблицы 4.6, у мужчин всех групп наблюдалась тенденция нормализации веса в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

В таблице 4.7 даны результаты антропометрии у женщин во всех группах пациентов через 3 и 6 мес после выполненного лечения/операции

Как видно из таблицы 4.7, у женщин всех групп наблюдалось постепенное снижение избыточной массы тела и нормализации веса в 2Б группе в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 4.6

Динамика средних показателей роста, веса, ИМТ по группам (мужчины) через 3 и 6 мес

Группа	рост, см	вес, кг	ИМТ Кг/м ²
1 группа n= 33	174,8± 3,8	<u>83,4±3,2*</u> 75,2±2,6*	<u>27,7± 2,4*</u> 25,0± 3,8*
2 А группа n= 47	174,5± 2,5	<u>82,9±5,3*</u> 73,4±3,2*	<u>27,6± 7,8*</u> 24,3± 3,5*
2 Б группа n= 42	170,4± 8,3	<u>72± 3,8*</u> 73,4±3,4*	<u>24,50± 8,3*</u> 24,3± 3,1*
контроль n= 10	176,5 ± 2,6	67,4 ±6,3	19,7± 2,1

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными контроля, где * - $p < 0,05$

Таблица 4.7

Динамика средних показателей роста, веса, ИМТ по группам (женщины) через 3 и 6 мес

Группа	рост, см	вес, кг	ИМТ Кг/м ²
1 группа n= 32	162,1± 3,4	<u>67,7±2,4*</u> 68,7±3,2*	<u>27,2± 3,8*</u> 27,7±2,4*
2 А группа n= 45	161,0 ± 7,8	<u>66,0±5,3*</u> 67,2±2,4*	<u>26,4± 2,2*</u> 26,8±2,3*
2 Б группа n= 51	163,0± 7,9	<u>76,0± 2,8</u> 75,3±3,6*	<u>30,4± 1,4*</u> 30,0±2,3*
контроль	166,5 ± 3,8	67,4 ±6,3	19,7± 2,1

n= 10			
-------	--	--	--

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными контроля, где * - p < 0,05

Следующим шагом исследований было изучение динамики биохимических показателей в ближайшие сроки после лечения (таблица 4.8) Как видно из таблицы 4.8, исходно средние величины гликемии натощак постпрандиальной гликемии, HbA1c, средняя СКФ была достоверно измененными во всех группах пациентов. Следует отметить, что через 3 месяца после проведенного лечения уровни гликемии натощак достоверно снизились во всех группах, но отличались от контроля. Через 6 мес после лечения уровни гликемии были достоверно ниже во 2 Б группе (p<0,05), в то время как в 1 группе снижение гликемии было недостоверным (p > 0,05).

Таблица 4.8

Динамика показателей углеводного обмена у больных с ДНП через 3 и 6 мес после лечения (M±m)

Показатели крови	1 гр, n = 65	2А гр, n = 82	2Б гр, n = 83
Гликемия натощак, ммоль/л			
До лечения	<u>14,7*± 0,8</u> 12,7*± 0,6	<u>18,37*± 2,2</u> 13,76 *± 2,5	<u>14,63± 3,2*</u> 18,5 ± 3,5*
Через 3 мес	<u>8,3*± 0,2</u> 8,0*± 0,4	<u>9,45*± 2,6</u> 10,5 *± 2,2	<u>7,4*± 2,6</u> 7,5 *± 2,2
Через 6 мес	<u>7,9±0,02**</u> 7,8±0,02**	<u>9,34*± 2,6</u> 9,97 *± 2,8	<u>7,08*± 2,9</u> 6,9 *± 2,8
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л			
До лечения	<u>15,4**± 1,2</u> 18,8**± 1,3	<u>24,12**± 1,8</u> 25,2 **± 1,7	<u>25,11± 2,6**</u> 23,9 ± 2,1**
Через 3 мес	<u>11,02 *± 2,1</u> 10, 3*± 1,5	<u>11,37*± 2,2</u> 10,12 *± 2,3	<u>10,37*± 2,2</u> 10,12 *± 2,3
Через 6 мес	<u>8,5±0,92**</u> 8,1±0,15**	<u>9,45*± 2,6</u> 11,7 *± 2,8	<u>9,45*± 2,6</u> 10,7 *± 2,8
HbA1c, %			
До лечения	<u>10,8* ± 1,4</u> 10,3* ± 2,4	<u>12,62*± 2,2</u> 12,88* ± 1,7	<u>12,7* ± 1,4</u> 12,7* ± 2,5

Через 3 мес	$\frac{7,5^* \pm 1,2}{8,2^* \pm 1,8}$	$\frac{9,65^* \pm 2,8}{11,64^* \pm 2,8}$	$\frac{7,31^* \pm 1,4}{7,64^* \pm 2,8}$
Через 6 мес	$\frac{7,2^* \pm 1,1}{7,4^* \pm 2,6}$	$\frac{12,45^* \pm 2,6}{10,64^* \pm 2,6}$	$\frac{6,8^* \pm 1,9}{6,33^* \pm 2,6}$
СКФ, мл/мин			
До лечения	$\frac{78,25^* \pm 3,1}{71,3^* \pm 3,5}$	$\frac{74,96^* \pm 3,8}{73,75 \pm 2,6}$	$\frac{75,8^* \pm 4,3}{76,4^* \pm 3,7}$
Через 3 мес	$\frac{95,11^* \pm 1,6}{92,6^* \pm 3,8}$	$\frac{94,69^* \pm 2,8}{89,98^* \pm 2,9}$	$\frac{84,33^* \pm 2,2}{79,98^* \pm 2,6}$
Через 6 мес	$\frac{97,45^* \pm 3,6}{92,5^* \pm 3,9}$	$\frac{95,37^* \pm 2,2}{93,76^* \pm 2,6}$	$\frac{89,32^* \pm 2,2}{88,76^* \pm 2,6}$

Примечание: * - достоверность различия с исходными показателями, один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$. . В числителе - мужчины, в знаменателе - женщины М\Ж,

Такая же тенденция наблюдалась относительно и других показателей углеводного обмена в динамике через 3 и 6 мес после лечения (постпрандиальная гликемия, HbA1c). Так, по мере улучшения показателей углеводного обмена повысились и сниженные уровни СКФ во А и 2 Б группах ($p < 0,05$).

Далее нами был выполнен анализ СПИ по двигательным волокнам конечностей в группах больных. Результаты представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Оценка эффективности комплексного лечения по скорости проведения импульса по двигательным волокнам (СПИ) в исследуемых группах через 3, 6 мес после лечения. (м/с).

Нервы	Группы больных, абс.			
	1 гр n = 46	2А гр n = 35	2Б гр n = 43	контроль
Малоберцовый	$\frac{38,7 \pm 2,2^*}{39,2 \pm 3,2^*}$	$\frac{27,4 \pm 4,6^*}{30,8 \pm 3,7^*}$	$\frac{27,3 \pm 4,5^*}{32,3 \pm 4,3}$	46 ± 1,2
Большеберцовый	$\frac{36,6 \pm 3,6^*}{38,6 \pm 3,6}$	$\frac{26,3 \pm 3,6^*}{31,2 \pm 4,5^*}$	$\frac{29,2 \pm 3,2^*}{32,6 \pm 2,8^*}$	45 ± 1,8
Бедренный	$\frac{33,5 \pm 3,5^{**}}{38,2 \pm 4,3}$	$\frac{30,3 \pm 1,8^*}{34,3 \pm 4,3^*}$	$\frac{29,8 \pm 1,4^*}{32,5 \pm 1,6^*}$	51,0 ± 2,9
Икроножный	$\frac{38,6 \pm 1,8^*}{}$	$\frac{30,6 \pm 1,7}{}$	$\frac{28,6 \pm 3,4^*}{}$	49,8 ± 3,6

	37,6 ±1,7*	36,8 ±5,3	34,2 ±2,5	
--	------------	-----------	-----------	--

Примечание: * - достоверность различий с контролем, где *- p<0,05, ** - p<0,001. В числителе данные через 3, в знаменателе – через 6 мес.

Как видно из таблицы 4.9, скорость проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам (малоберцовый, большеберцовый, срединный, локтевой) в 1 группе через 3 мес и 6 мес после лечения достоверно возросла (p<0,05), не приближаясь к границам нормы, особенно во 2 Б группе. –

Результаты ЭНМГ исследований представлены в таблице 4.10. Сравнение показателей ЭНМГ показало, что если исходно в 1-й группе пациентов мышечный отклик был лучше, чем у пациентов с 2-й группы, то после проведенного лечения мышечный отклик достоверно быстрее возрос во 2 Б группе. (p<0,05).

Как видно из данных, приведенных в главе 3, определение нервно-мышечной передачи показало, что пациенты 1-й и 2-й группы имели исходно слабое сокращение мышечного сокращения невольное. Это подтвердило нарушение нервно-мышечной передачи в обеих группах до лечения. В динамике через 3 и 6 мес после лечения эти показатели достоверно возросли (таблицы 4.10 и 4.11), (p<0,05).

Таблица 4.10

Результаты электронейромиографических исследований по группам. через 3 мес после лечения (абс. числа и %).

Показатели	Группы больных, абс.			
	1 гр n = 46	2А гр n = 35	2Б гр n = 43	контроль
Показатели М – ответа короткого разгибателя пальцев стопы при стимуляции малоберцового нерва.				
Латентность мс	2,8±0,12	3,13±0,17	3,12±0,15	3,27±0,23
Амплитуда мВ	3,55±0,4*	3,23±0,11*	3,33±2,11*	5,7±2,9
СРВ м/с	34,7±3,18*	33,0±2,23*	35,3±1,8*	46,7±3,4
ЭНМГ показатели малоберцового нерва (чувствительная порция).				
Латентность мс	2,10±0,13	1,8±0,22	2,22±0,16	2,24±0,49

Амплитуда мВ	9,22±3,23*	8,3±3,11*	7,21±1,56*	13,9±4,0
СРВ м/с	31,4±2,24*	32,23±2,67*	30,7±2,76*	42,3±3,4
Показатели М – ответа при стимуляции большеберцового нерва и регистрации вызванного потенциала с мышцы.				
Латентность мс	3,9±0,33	4,4±0,13	4,2±0,16	4,3±0,5
Амплитуда мВ	6,8±3,22*	5,13±3,8*	6,68±2,12*	8,8±1,9
СРВ м/с	35,3±3,12*	36,7±3,01*	37,3±2,17*	48,5±3,6
.ЭНМГ показатели большеберцового нерва (чувствительная порция)				
Латентность мс	2,9±0,28	2,8±0,34	3,2±0,28	3,1 ±0,5
Амплитуда мВ	6,4±2,3*	6,5±2,23*	5,15±2,23*	10,32 ±3,9
СПИ м/с	32,21±3,01*	32,8±3,21*	31,94±3,11*	43,8 ±6,3

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения, * - достоверность различий с контролем, где *- p<0,05, ** - p<0,001

Скорость сигнала в 1-й группе пациентов была немного снижена по сравнению с нормой, особенно во 2-й группе до лечения. Количество мышечных сайтов, которые должны нести ответственность за раздражение (М-ответ), было сокращено несколько раз, больше во 2-й группе, также до лечения. В динамике через 3 и 6 мес после лечения эти показатели достоверно возросли (p<0,05).

Таблица 4.11

Результаты электронейромиографических исследований по группам. через 6 мес после лечения (абс. числа и %)).

Показатели	Группы больных, абс.			
	1 гр n = 46	2А гр n = 35	2Б гр n = 43	контроль
Показатели М – ответа короткого разгибателя пальцев стопы при стимуляции малоберцового нерва.				
Латентность мс	3,3±0,16	3,22±0,88	3,10±0,37	3,27±0,23
Амплитуда мВ	4,1±1,7	4,3±2,17	4,9±2,10	5,7±2,9
СРВ м/с	35,6±2,38	34,8±2,59	36,6±1,54	46,7±3,4
ЭНМГ показатели малоберцового нерва (чувствительная порция).				
Латентность мс	2,23±0,42	2,21±0,41	2,54±0,38	2,24±0,49

Амплитуда мВ	10,54±3,1*	9,8±1,28*	9,65±1,99*	13,9±4,0
СРВ м/с	32,2±1,18	33,62±3,23	34,2±2,07	42,3±3,4
Показатели М – ответа при стимуляции большеберцового нерва и регистрации вызванного потенциала с мышцы.				
Латентность мс	3,9±0,44	4,1±0,4	4,2±0,26	4,3±0,5
Амплитуда мВ	7,22±1,12	7,12±1,8	7,6±1,12	8,8±1,9
СРВ м/с	35,3±3,22	37,7±3,03	36,2±2,8	48,5±3,6
.ЭНМГ показатели большеберцового нерва (чувствительная порция)				
Латентность мс	3,1±0,16	2,9±0,7	3,0±0,11	3,1 ±0,5
Амплитуда мВ	7,12±2,7*	8,1±2,24*	9,7±2,8	10,32 ±3,9
СПИ м/с	33,2±3,12	33,0±3,2	32,9±3,2	43,8 ±6,3

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения, * - достоверность различий с контролем, где *- p<0,05, ** - p<0,001

Определение нервно-мышечной передачи установило, что у пациентов всех групп отмечается ее недостоверное повышение после проведенного лечения через 3 и 6 мес . Это подтвердило восстановление нарушенной нервно-мышечной передачи в обеих группах.

§4.2. Отдаленные результаты консервативного и комплексного лечения больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений

В отдаленном периоде (через 2 года) после проведенного лечения нами было обследовано повторно 240 пациентов.

В таблице 4.12. дана характеристика жалоб пациентов по группам через 2 года после лечения (абс. числа и %).

Таблица 4.12

Характеристика жалоб пациентов по группам через 2 года после лечения (абс. числа и %).

Жалобы	Группы больных, абс.			Всего
	1 гр, n = 65	2А гр, n = 82	2Б гр, n = 83	
боли в нижних конечностях	5 (7,6%)	-	-	5 (7,6%)

парестезии	3 (4,6%)	-	-	3 (4,6%)
утомляемость ног при ходьбе	4 (6,1%)	-	-	4 (6,1%)
изменение цвета конечностей	5 (7,6%)	-	-	5 (7,6%)
похолодание стоп	6 (9,2%)	-	-	6 (9,2%)

Примечание: в столбике % - дано процентное отношение больных от общего числа больных в группе * - p – достоверность различий по сравнению с данными до лечения, где * это $p < 0,05$, ** - это $p < 0,001$, ***- это $p < 0,0001$

Как видно из таблицы 4.12, только через 2 года после лечения у части больных 1 группы пациентов, получавших консервативную терапию, продолжали беспокоить жалобы – боли в нижних конечностях – до 5 случаев (7,6%), парестезии – до 3 (4,6%), утомляемость ног при ходьбе – до 4 (6,1%), похолодание стоп – до 6 (9,2%), изменение цвета конечностей – до 5 (7,6%), ($p < 0,05$). Во 2А и 2Б группах оставались прекращенными все жалобы, беспокоившие больных до операции (ампутация, некрэктомия и др. без пластики) практически у всех пациентов ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о сохранности эффекта оперативного лечения.

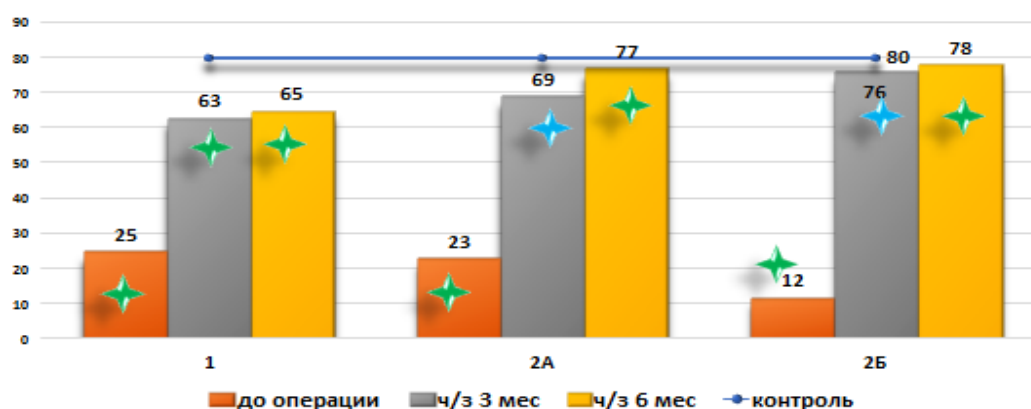
В таблице 4.13 даны результаты анализа опросника «Функциональной шкалы нижних конечностей» (ФШНК) в обеих группах пациентов в отдаленные сроки после операции.

Таблица 4.13

Оценка отдаленных результатов комплексного лечения согласно опроснику ФШНК в исследуемых группах через 2 года после консервативного лечения, ампутации и пластической реконструкции стопы

Группа больных	баллы до операции	баллы через 6 мес после операц	баллы через 2 года	P1	P2	P3	контроль

		ИИ					
1 n=65 больных	25	63	65	<0,05	<0,05	<0,05	80 баллов
2А, N=82 больных	23	69	77	<0,05	<0,05	>0,05	
2 Б, N=83 больных	12	76	78	<0,05	<0,05	>0,05	



Примечание. P 1 – достоверность различий по сравнению с группой контроля, P2 – данные до и через 6 мес после лечения или операции, P3 – через 2 года после лечения или операции в сравнении с нормой

Рис. 4.1. Оценка отдаленных результатов комплексного лечения согласно опроснику ФШНК в исследуемых группах через 2 года после консервативного лечения, ампутации и пластической реконструкции стопы

Как видно из таблицы 4.13 и рис. 4.1, на основании анализа опросника «Функциональной шкалы нижних конечностей» в отдаленные сроки (через 2 года) после оперативного лечения наблюдалось достоверное улучшение показателей в сравнении с ближайшим постоперационным периодом.

Таким образом, выполнение только консервативной терапии у пациентов с нейропатической формой СДС через 2 года наблюдения показало низкую ее эффективность: в 53 из 65 (81,5%) пациентов продолжали беспокоить различные жалобы со стороны стоп. Наряду

с этим, именно в 1 группе больных было установлено, что средний балл по вопроснику ФШНК оставался без изменений и достоверно отличался от контроля ($p < 0,05$).

У больных, получавших комбинированную терапию, через 2 года после хирургического лечения осложнений не было выявлено. Итак, лучшие результаты были выявлены у пациентов, получавших комбинированную терапию (операция + консервативная терапия).

Все приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости своевременных мер профилактики рецидива язвообразования при СДС.

§4.3. Разработка калькулятора рецидива язвообразования у больных с синдромом диабетической стопы

Математическое прогнозирование риска рецидива язвы стопы при СД 2 типа имеет важное место в общей структуре лечебно-профилактической помощи.

Поэтому с целью изучения факторов, влияющих на развитие рецидива язвы стопы при СД 2 типа с СДС нами было выполнено математическое прогнозирование.

Для определения прогноза развития осложнений нами при помощи метода нормирования интенсивных показателей (НИП) Е.Н.Шигана [1983], были разработаны границы риска рецидива язвы стопы. Предпосылкой для составления прогностической таблицы в данном случае явились объективные данные, полученные в ходе наших исследований.

В комплекс оцениваемых факторов входили: пол больного, возраст, образование, социальное положение, ожирение, гиперхолестеринемия, наследственная предрасположенность, наличие артериальной гипертензии и вредных привычек, и другие факторы.

Каждый фактор мы рассчитывали по показателю относительного риска (ОР), который является отношением максимального по уровню интенсивности показателя к минимальному.

Кроме того, мы рассчитывали нормированный интенсивный показатель (НИП) рассчитывали по формуле: $НИП = г/М$, где: $г$ – интенсивный показатель НТГ или СД на сто обследованных, $М$ – «нормирующий показатель».

Данные по определению интегральной оценки для рецидива язвы стопы представлены в таблицах 4.1.

Таблица 4.14

Интегральная оценка факторов риска рецидива язвы стопы

СД 2		%	НИП	ОР	ИО	мин	макс
		58,5					
пол	мужчины	48,8	0,895	1,02	1,01	1,01	1,03
	женщины	51,23	1,031		1,03		
возраст	31- 40 лет	18,37	0,656	2,9	1,52	1,52	3,52
	41-50 лет	25,89	0,951		2,20		
	51-60 лет	45,65	1,126		2,61		
	61-70 лет	10,09	1,519		3,52		
социальное положение	служащие	35,12	0,771	1,28	0,99	0,99	1,26
	рабочие	24,15	0,926		1,18		
	колхозники	17,73	0,816		1,04		
	инвалиды	11,50	0,986		1,26		
	домохозяйки	11,50	0,891		1,14		
образование	В	47,78	0,817	1,39	1,13	1,13	1,57

	С/С	37,2 1	0,978		1,36		
	Н/С	15,0 1	1,132		1,57		
Длительность СД 2	До 1 года	12,0 0	0,243	2,8 6	1,48	1,48	3,7 1
	1 - 5 лет	14,2 1	0,697		2,24		
	6 - 10 лет	20,7 8	1,221		5,43		
	11 - 15 лет	41,4 3	1,386		6,44		
	16 лет и выше	10,5 8	1,479		3,71		
ИМТ	норма	36,4 5	0,972	1,8 8	1,14	1,05	1,2 3
	избыток	51,3 2	1,051		1,23		
	дефицит	12,2 3	0,896		1,05		
степень компенсации	компенсирова нные	28,1 6	0,481	2,9 5	1,42	1,42	1,1 9
	декомпенсиро ванные	81,9 2	1,419		4,19		
АГ	да	66,9 1	1,166	2,1 1	1,18	0,51	1,1 8
	нет	33,0 4	0,487		0,51		
табакокурение	да	56,9 3	0,968	1,4 6	1,00	1,00	1,0 4
	нет	43,0 7	1,004		1,04		
HbA1C	норма	40,3 1	1,154	2,0	1,21	0,42	1,1 5
	повышен	59,6 9	0,332		0,66		
дислипидемия	да	66,0 5	1,129	1,5 4	1,34	1,13	1,3 4
	нет	33,9 5	0,950		1,13		
наследств. по диабету	да	39,5 6	1,131	1,5 1	2,16	1,41	1,1 6
	нет	60,4 4	0,846		1,41		

наследств. по ожирению	да	66,7 5	1,178	1,8 2	1,35	0,65	1,2 3
	нет	33,2 5	0,573		0,78		
BDNF	норма	12,1 5	1,212	3,5	2,31	1,76	4,2 2
	дефицит	67,2 3	1,617		2,76		
	повышен	20,6 2	1,418		3,68		
ФШНК	норма	18,3 4	1,768	3,2	2,23	1,68	4,1 7
	дефицит	81,6 6	1,983		3,45		
гиперкоагуляция	да	45,3 4	1,27	1,2 6	1,12	1,09	1,7 6
	нет	54,6 6	1,36		1,76		
ДН	да	39,1 2	1,42	2,7 7	1,23	1,89	3,1 3
	нет	60,8 8	1,18		1,65		

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ДН – диабетическая нефропатия

Проведенные расчеты показали, что наибольшую ценность для предсказания СДС при СД 2 типа имеют уровень BDNF (OR=3,5), ФШНК (OR=3,2), степень компенсации (OR=2,95), возраст (OR=2,9), длительность заболевания (OR =2,86), диабетическая нефропатия (OR=2,77), наличие АГ (OR=2,11). Частота фактора наследственности по диабету составляет 60,44% (OR=1,51), наследственность по ожирению – 66,75% (OR=1,82).

Таким образом, риск развития рецидива язвы стопы при СД 2 типа существенно возрастает среди лиц старше 50 лет (45,7%), с длительностью диабета более 10 лет (41,43%), имеющих АГ (66,91%), находящихся в стадии декомпенсации (81,92%), с дефицитом уровня BDNF (67,23%), с низким баллом ФШНК (81,66%) и с ДН (60,88%)

По комплексу возможных факторов, основываясь на данных

выполненных расчетов и таблицы, мы определили возможные границы значений риска.

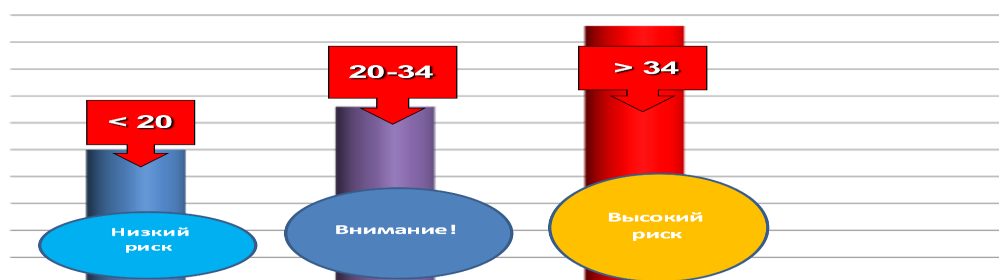
По комплексу взятых факторов, основываясь на данных прогностической таблицы, мы определили возможный диапазон значений риска. Для этого в прогностической таблице находили минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору и суммировали их. Эта величина является начальным значением риска данной патологии.

Так, например, для интегрированной оценки риска возникновения язвы стопы при СД 2 типа сумма минимальных и максимальных значений прогностических индексов (X) по всем факторам оказались следующими:

$$1,01+1,52+0,99+1,13+1,48+1,05+1,42+0,51+1,00+0,42+1,13+1,41+0,65+1,76+1,68 + 1,09+1,89 = 20,14$$

$$1,03+3,52+1,26+1,57+3,71+1,23+1,19+1,18+1,04+1,15+1,34+1,16+1,23+4,22+4,17+1,76+ 3,13 = 33,89$$

В данном случае границы риска находится в пределах 20,14 - 33,89.



www.themegallery.com

CompanyLogo

Рис. 4.2. Многофакторный анализ прогнозирования исходов

комплексного лечения больных с ДПН с определением диапазонов риска развития рецидива язвы стопы при СД2

Таким образом, мы рассчитали вероятные границы риска для рецидива язвы стопы (20,14-33,89), а также пограничные значения. С этой целью мы разделили границы риска на три уровня: слабая (до 20,14), средняя «Внимание» – (20,14–33,89) и высокая – (34,0 и более) вероятность риска развития рецидива язвы стопы (рис.4.2.).

Разработанные нами границы степени вероятности риска возникновения рецидива язвы стопы представлены в таблице 4.15

Таблица 4.15

Границы степени вероятности риска возникновения рецидива язвы стопы

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Размер поддиапазона
	Язва стопы	
Слабая вероятность	До 20,0	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	20,14-33,89	Внимание
Высокая вероятность	34,0 и более	Неблагоприятный прогноз

Далее, определив общую сумму минимальных и максимальных значений баллов для каждого фактора риска, нами был разработан диапазон риска возникновения рецидива язвы стопы у больных с СД 2 типа

1. Низкий - (для СДС: до 20,0). Пациенты, для которых получена именно эта сумма баллов, относятся к группе с благоприятным прогнозом и риск возникновения рецидива язвы стопы у них небольшой.

2. Средний - (для СДС: 20,14-33,89). Пациенты с результатами оценки в указанном диапазоне имеют среднюю вероятность возникновения рецидива язвы стопы.

3. Высокий - (для СДС: 34 и более). Пациенты в этом поддиапазоне имеют максимальное влияние факторов риска и неблагоприятный прогноз для рецидива язвы стопы.

Применив данную методику, можно оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия по снижению частоты рецидива язвы стопы у больных с СД 2 типа .

Кроме того, проведенные расчеты показали, что наибольшую ценность для предсказания СДС при СД 2 типа имеют возраст старше 50 лет (45,7%), длительность диабета более 10 лет (41,43%), низкий балл по опроснику ФШНК (81,66%) и низкие значения BDNF (67,23%).

На рис.4.3. дана интегральная оценка факторов риска рецидива язвы стопы.

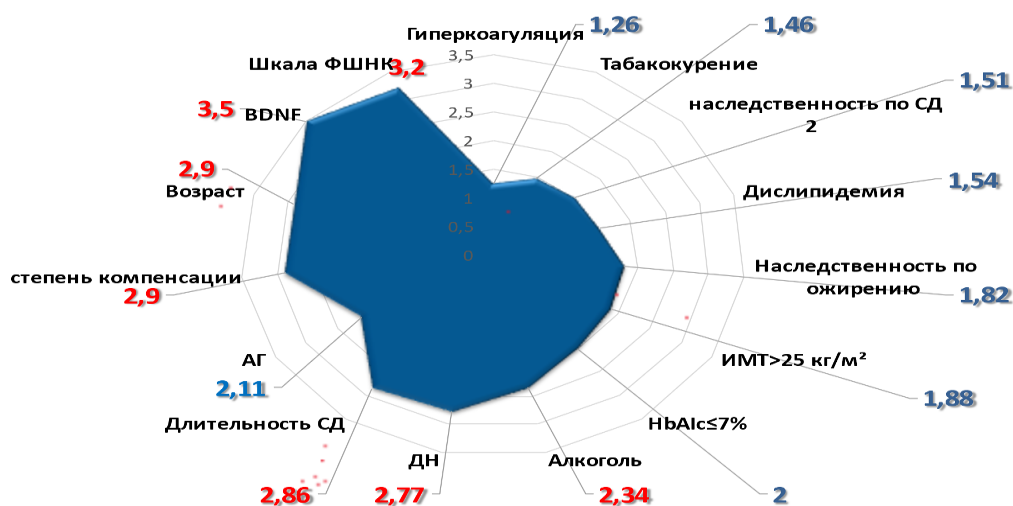


Рис.4.3. Интегральная оценка факторов риска рецидива язвы стопы

На основании выполненных исследований был разработан алгоритм диагностики и лечения больных с СДС с учетом результатов опросника ФШНК, значений BDNF в крови, а также калькулятора рецидива язвообразования стопы (рис.4.4).

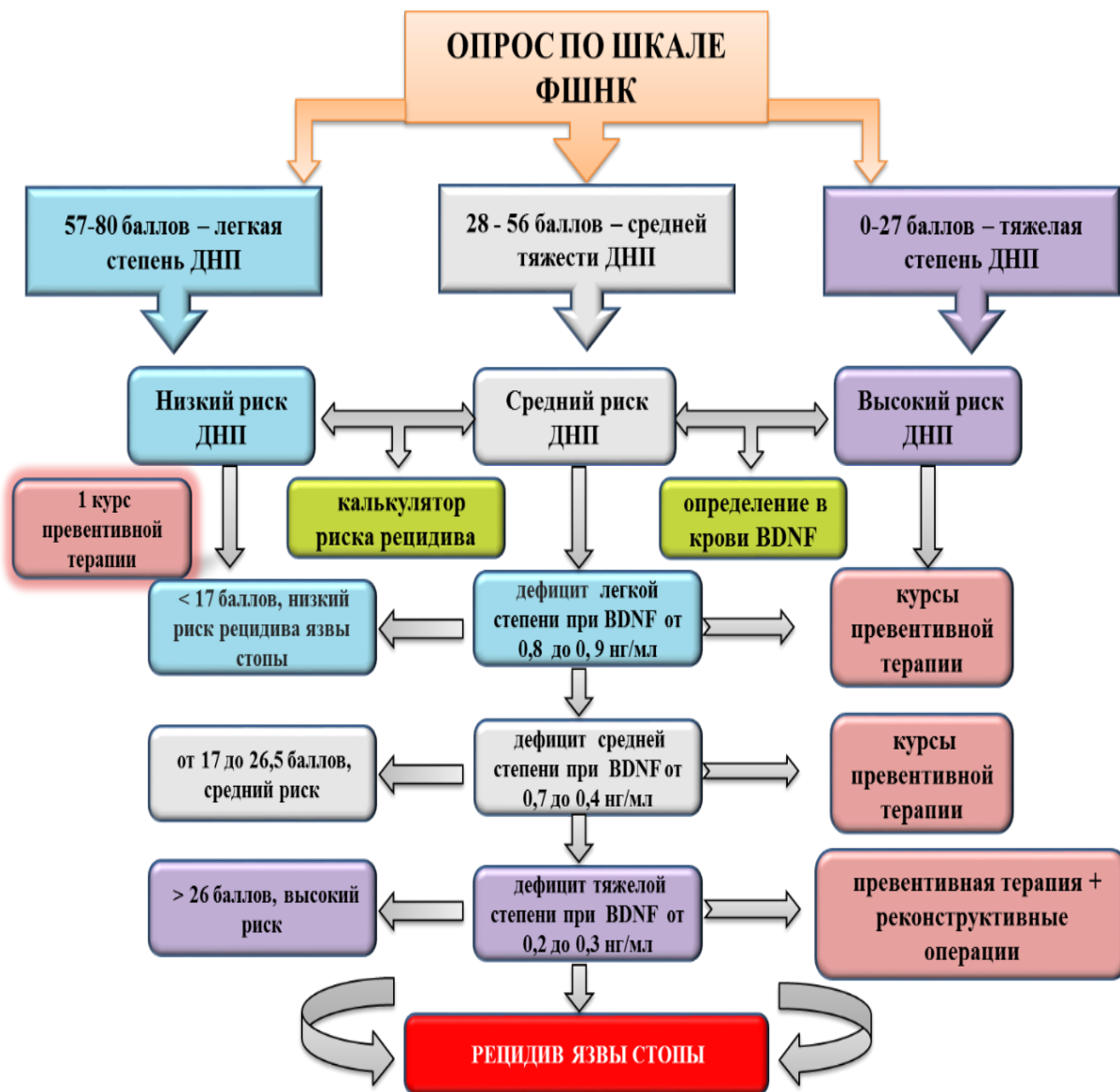


Рис. 4.4. Алгоритм диагностики и лечения больных с СДС

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Абаев Ю. К. Заживление ран при сахарном диабете // Вестн. хирургии. – 2005. – № 4. – С. 109-111.
- 2.Акашев Р. В., Пиксин И. Н., Пигачев А. В. Классификация диабетической стопы «LANOTRAD» // Мед. альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 165-168.
3. Алиев М. А., Сафаров С. Ю., Загиров У. З. [и др.] Активные методы стимуляции регионарного кровообращения в комплексном лечении синдрома диабетической стопы // Анналы хирургии. – 2010. – № 1. – С. 35-38.
- 4.Астахова И. Н. Диагностические критерии в выборе метода оперативного лечения больных с сахарным диабетом с гангреной пальцев стопы. // Вестн. хирургии. – 2002. – № 2. – С. 57-61.
5. Аникеева О. Ю. Смирнова. Е. Н Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии // Военно-мед. журн. – 2010. – № 9. – С. 67-68.
- 6.Бабаджанов Б. Д., Матмуротов К. Ж. Поражение ангиосом при гнойно-некротических процессах стоп у больных с диабетической гангреной нижних конечностей: научное издание // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2018. - N2. - С. 14-17.
- 7.Бабаджанов Б. Д., Матмуротов К. Ж., Отажонов Ж. О. Применение малоинвазивных эндоваскулярных методов лечения у больных с диабетической гангреной нижних конечностей: научное издание // Вестник Ташкентской Медицинской Академии / Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкентская Медицинская Академия. - Ташкент : Ташкентская Медицинская Академия. - 2019. - N 1. - С. 45-48.
- 8.Бабаджанов Б. Д., Матмуротов К. Ж. Результаты лечения пораженных ангиосом в зависимости от степени риска потери конечности у больных с диабетической гангреной: научное издание // Медицинский журнал Узбекистана: научно-практический медицинский журнал / Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. - Ташкент: Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. - 2019. - N 1. - С. 62-65.
- 9.Бабаджанов Б. Д., Матмуротов К. Ж., Атажанов Т. Ш. Сочетанное поражение ветвей аорты и периферических артерий у больных с гнойно-некротическими поражениями на фоне сахарного диабета: научное издание // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2017. - N5. - С. 2-4.
- 10.Бабаджанов Б. Д., Матмуротов К. Ж., Моминов А. Т., Атажанов Т. Ш. Эффективность малоинвазивных методов лечения и риск потери конечности у больных с диабетической гангреной: научное издание // Хирургия Узбекистана. - Ташкент, 2018. - N4. - С. 3-7.

11. Байрамкулов Э.Д. Оптимизация диагностики, комплексного лечения и реабилитации больных с синдромом диабетической стопы//Дисс на соиск уч степени к.м.н. по специальности 14.01.17-хирургия, Ижевск, 2019 г, 173 с

12. Батулин В. А. Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у больных с синдромом диабетической стопы за последние 10 лет: научное издание // Вестник современной клинической медицины. - Казань, 2017. - Том 10 N5. - С. 12-15.

13. Беляев А. Н., Родин А. Н., Козлов С. А. Регионарная внутрикостная тромболитическая терапия в комплексном лечении синдрома диабетической стопы: научное издание // Ангиология и сосудистая хирургия. - М., 2016. - Том 22 N3. - С. 105-109.

14. Белик Б.М., Чумбуридзе И.П, Штильман М Ю, Явруян О. А' и др. [Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями нейропатической формы синдрома диабетической стопы] //Хирургия (Москва)2020; (4): 81-87. DOI: 10.17116 / hirurgia202004181.

15. Бенсман В.М., Савченко Ю.П, Гуменюк Г.П, Триандафилов К.Г. и др.[Хирургическое лечение диабетической нейроостеоартропатии (DNOAP) и его отдаленные результаты] //Хирургия (Москва) 2017; (6): 41-50. DOI: 10.17116 / hirurgia2017641-50.

16. Биниенко М.А., Коцлова А.А., Давыденко В.В., Власов ТД. Применение Графтскина для ускорения заживления язв при диабетическом синдроме стопы //Вестн Хир Им II Грек 2016; 175 (5): 63-68.

17. Брискин Б. С, Лебедев В. В., Токарева Л. В. Антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 7. – С. 36-39.

18. Бурлева Е.П, Бабушкина Ю. В, Галимзянов Ф. В, Фоминых А. Н.

[Дифференцированное лечение больных с синдромом диабетической стопы на этапе специализированной хирургической помощи] //Хирургия (Моск) 2019; (5): 42-51. DOI: 10.17116 / hirurgia201905142.

19. Бурлева Е. П., Бабушкина Ю. В. Опыт амбулаторного лечения трофических язв стоп, осложнивших течение сахарного диабета: научное издание // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. - М., 2018. - N3-4. - С. 57-65.

20. Брискин Б. С, Лебедев В. В., Токарева Л. В. Антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 7. – С. 36-39.

21. Волчегорский И. А, Алексеев М. Н., Волчегорская М. И., Рассохина Л. М. Влияние α -липоевой кислоты и мексидола на нейро-и аффективный статус больных с начальными стадиями синдрома диабетической стопы // Клинич. медицина. – 2008. – № 10. – С. 52-59.

22. Войнов А. В. Синдром «Диабетической стопы» // Вестн. хирургии. – 2012. – № 3. – С. 106-109.

23. Воротников А. А., Байрамкулов Э. Д., Душин Р. В. Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы// Современная медицина: актуальные вопросы: материалы XXVI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2013. – № 12 (6). – С. 34-41.

24. Галстян Г. Р. Сравнительная оценка интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом на фоне применения локального отрицательного давления и стандартной терапии: научное издание // Терапевтический архив. - М., 2016. - Том 88 N10. - С. 19-24.

25. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Митиш В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы//Москва, 2015 г, 21 стр

26. Гаджимурадов Р.У. Хирургические методы лечения критической ишемии при диабетической ангиопатии.: Автореф. дис. д.м.н. / Московский Государственный медико-стоматологический университет. -2000.-48 с.

27. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В. [Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы] //Вестн Росс Акад Мед Наук 2014; (5-6): 107-10. DOI: 10.15690 / vramn.v69i5-6.1053.

28. Глухова А. А., Сергеев В. А., Семенова Г. А. Результаты лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдромов диабетической стопы с применением программируемых технологий: научное издание // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. - СПб, 2018. - Том 177 N6. - С. 63-68.

29. Гурьева И.В. /Профилактика, лечение, медико–социальная реабилитация и организация медико–социальной помощи больным с синдромом диабетической стопы. //Дисс. докт. мед. наук.М., 2001, 188 с

30. Даниленко С. Ю., Плеханов А. Н., Маркевич П. А. Синдром диабетической стопы: современные подходы к лечению: лекция : научное издание // Клиническая медицина. - М., 2012. - №3. - С. 19-22.

31. Дибирова М. , Дибиров А., Гаджимурадов Р. Избежать ампутации. Хирургические методы лечения больных с синдромом диабетической стопы // Медицинская газета. - М., 2010. - №47 (25 июня). - С. 11

32. Ерошкин И.А., Ерошенко Ан. В., Ерошенко Ал. В., Карпалов В.

Т. Клиническое применение направлений катетерной атерэктомии у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы: научное издание // Ангиология и сосудистая хирургия. - Москва, 2010. - №1. - С. 71-73. 14.

33.Иванова Л. М., Халимов Э. В., Иванова Л. М. Тромбоцитарный концентрат как компонент лечения трофических язв нижних конечностей : научное издание // Вестник современной клинической медицины. - Казань, 2017. - Том 10 Вып. 3. - С. 7-10. 15.

34.Зубрицкий В. Инновационный препарат Полигемастат в лечении кровотечений: научное издание // Врач. - М., 2018. - Том 29 N7. - С. 35-39

Ангиология и сосудистая хирургия. - М., 2018. - Том 24 N4. - С. 33-42. 35.Игнатович И.Н., Кондратенко Г. Г. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы: научное издание // Хирургия. - Москва, 2011. - №6. - С. 51-55.

36.Камалов Т. Т., Исмаилов С. И., Инагамова Д. Т. Новые подходы к прогнозированию вероятности язвообразования и ампутации конечности при синдроме диабетической стопы: Жизнь и научное наследие академика Ялкина Холматовича Туракулова: республиканская научно-практическая конференция (9-10 ноября 2017 г., г. Ташкент) // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2017. - N5. - С. 75-78.

37.Камалов Т. Т. Клеточная терапия заживит раны быстрее обычного: научное издание // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2017. - N2. - С. 117-118

38.Каролина М., Казеллини И., Аарон I Виник. Клинические проявления и современные варианты лечения диабетических невропатий //Эндокр Прак 2007 сентябрь; 13 (5): 550-566. DOI: 10.4158 / EP.13.5.550.

39.Каракулова Ю. В., Филимонова Т. А. Мониторинг клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии в процессе метаболической терапии // Доктор.Ру. 2017. № 1 (130). С. 25–29.

40.Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А., Каракулов А.О., Васильев Ю. Нейротрофины и боль в профилактике синдрома диабетической стопы. Российский журнал боли. №2 (56) 2018, стр.125-126.

41. Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Нейротрофическая терапия болевой формы диабетической полинейропатии. ДокторРу, №9(153), 2018, с19-22.

42. Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А., Каракулов О.Г., Васильев Ю.В. Способ диагностики субклинической стадии диабетической neuropathии. патент на изобретение RUS 2671630 31.01.2018.

43. Кистаури Г. Девидзе М. Джибладзе [Характеристика

различных форм осложненных хирургических инфекций синдрома диабетической стопы и их антибактериальное лечение] //Новости медицины Грузии. 2011 Янв; (190): 28-32.

44. Колобова О.И., Субботин Ю. Г., Козлов А. В., Арзамасцев Д. Д.. Аутовенозное шунтирование in situ у больных с дистальными артериальными окклюзиями нижних конечностей при сахарном диабете: научное издание // Хирургия. - Москва, 2011. - №7. - С. 18-23.

45.Khirurgiia [Клинические симптомы и клинический диагноз при синдроме диабетической стопы] //Терапевт (Берл) 1999 Октябрь; 40 (10): 1002-8. DOI: 10.1007 / s001080050430.

46.Комелягина Е.Ю. Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1998, 200 с.

47.Котухова Я.И. Комплексная клиничко–лучевая диагностика и медико–социальная реабилитация при диабетической остеоартропатии. Дисс. канд. мед. наук., 2002, 200 с

48. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. / Диабетическая нейропатия. //М. 2000. – 240 с.

49. Кулага В.А // Результаты ампутаций нижних конечностей при критической ишемии// дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. по специальности 14.01.26- Сердечно-сосудистая Хирургия, г. Санкт-Петербург, 2010 г,-137 стр.

50.Корейба К. А. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии : научное издание // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии: Российский ежеквартальный тематический научно-практический журнал. - М.: ООО "Ремедиум". - 2019. - N 1-2. - С. 72-79.

51.Кудрицкий Сергей Юрьевич. Коррекция нарушений микроциркуляции при синдроме диабетической стопы с помощью криоплазмафереза: диссертация на соиск уч степени кандидата медицинских наук : 14.03.03 // ГОУВПО "Нижегородская государственная медицинская академия".- Нижний Новгород, 2011.- 142 с.: ил.

52. Кудыкин М. Н., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Бесчастнов В.В. и др. [Выживаемость пациентов с первичной и вторичной ампутациями по поводу критической ишемии нижних конечностей] //Ангиол Сосуд Хир2017; 23 (2): 126-129.

53. Куликова Анна Борисовна. Особенности костного метаболизма у больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы и пути его коррекции: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.17 //Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской

Федерации.- Красноярск, 2015.- 129 с.

54. Курбанов Эркин Курбанович. Характер гемодинамических расстройств у больных с диабетической стопой и пути их коррекции на этапах операции и наркоза: диссертация. ... канд. мед.наук: 14.00.37 // МЗ РУ, Ташк. мед. академия. - Т, 2008.

55. Липин Александр Николаевич. Совершенствование диагностики и лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы: диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.27 //Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова.- Санкт-Петербург, 2009.- 34 с.: ил. РГБ ОД, 9 09-2/1286

56. Лобышева А.А. Эффективность сочетанного применения импульсного тока низкой частоты и вакуумного воздействия в комплексной реабилитации пациентов с диабетической полинейропатией // диссертация по ВАК РФ на соиск уч степени доктора мед наук по спец.14.03.11. г Москва, 2020 г, 148 стр

57.Малахов Ю.С./ Хирургические методы лечения ишемии нижних конечностей IV степени// дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. по специальности 14.00.27- Хирургия, г. Москва, 2009 г,-198 стр

58.Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. – М.: «Издательство Берек».-2000.– 96 с.

59.Мельситов В.А. Оптимизация оказания хирургической помощи больным с синдромом диабетической стопы // диссертации по ВАК РФ, на соиск уч степени кандидат медицинских наук по спец. 14.01.17, г Москва, 2014 г, 193 стр

60.Монтекин Х. Ф. Инъекции эпидермального фактора роста в зону язвенных дефектов стопы у больных сахарным диабетом. Часть 1 : научное издание //

61.Павлов Ю. И. [Характеристика кровотока при различных формах синдрома диабетической стопы] // Ангиол Сосуд Хир 2005; 11 (3): 21-5.

62.Пауткин Ю., Хохлова М., Березко М. Лечебная тактика у больных пожилого и старческого возраста с синдромом диабетической стопы // Врач. - Москва, 2009. - №5. - С. 78-80.

63.Пикуза А. В. Современные подходы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы: научное издание // Лечащий врач. - М., 2018. - №6. - С. 78-79.

64..Попов Константин Михайлович. Комплексное лечение больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы: диссертация... кандидата медицинских наук: 14.01.17 //ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.- Томск, 2012.- 24 с.

65.Прошин Андрей Владимирович. Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы : диссертация... доктора медицинских наук : 14.01.17 //ГОУВПО

"Московский государственный медико-стоматологический университет".- Москва, 2012.- 288 с.: ил.

66.Рисман Б. В. Алгоритм оценки течения раневого процесса при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы: Российско-китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения): тезисы докладов // Проблемы медицинской микологии. - СПб., 2017. - Том 19 N2. - С. 127-128

67.Селезнева Е.В. Диагностика и лечение синдрома диабетической стопы на догоспитальном этапе// дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. по специальности 14.00.27- Хирургия, г. Владивосток, 2004 г,-133 стр.

68. Светухин А.М., А.Б. Землянов, Колтунов В.А. [Результаты наблюдения пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы] //Хирургия (Москва) 2008; (7): 8-10.

69.Силина Е. В., Ступин В. А, Габитов Р. Б. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы: обзор: научное издание // Клиническая медицина. - М., 2018. - Том 96 N2. - С. 106-115.

70.Скрипко В. Д., Коваленко А. А., Заплутанов В. А. Влияние цитофлавина на выраженность дистальной полинейропатии у больных синдромом диабетической стопы с медиакальцинозом артерий: научное издание // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - М., 2017. - N8. - С. 75-78.

71..Ступин В. А Оценка динамики площади раны и частоты случаев полной эпителизации при лечении синдрома диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования) : научное издание // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - М., 2017. - N3. - С. 55-60.

72.Ступин В. А., Силина Е. В., Горский В. А. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) : научное издание // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. - М., 2018. - N6. - С. 91-100.

73.Стряпухин В.В., Лищенко А. Н. Хирургическое лечение диабетической стопы: обзор : научное издание // Хирургия. - Москва, 2011. - №2. - С. 73-78.

74.Скрипко В. Д. Включение Цитофлавина в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с признаками медиакальциноза сосудов нижних конечностей научное издание Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова: научно-практический рецензируемый журнал // Институт хирургии им. А. В. Вишневского. - М.: Издательство Медиа Сфера. - 2018. - N 10. - С. 69-72.

75.Триандафилов Константин Георгиевич. Хирургическая тактика и способы оперативного лечения осложненного синдрома диабетической стопы : диссертация на соиск ученой степени кандидата медицинских наук : 14.00.27 // ГОУВПО "Кубанский государственный медицинский университет".- Краснодар, 2009.- 162 с.: ил.

75.Триандафилов К.Г. Хирургическая тактика и способы оперативного лечения осложненного синдрома диабетической стопы// дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. по специальности 14.00.27-Хирургия, г. Краснодар, 2009 г,-162 стр.

76.Туркина Н.В., Николаева Ю. В. Больные с синдромом диабетической стопы: школа здоровья : научное издание // Медицинская сестра. - Москва, 2011. - №5. - С. 3-8

77.Филимонова Т.А., Каракулова Ю.В. Корреляции болевого статуса и нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии. Российский журнал боли. №1 (52) 2017, стр.56.

78.Филимонова Т.А, Каракулова Ю.В.. Роль мозгового нейротрофического фактора в формировании синдрома диабетической стопы. Неврологический Вестник. Том L, выпуск 2. Казань, «Медицина», 2018, с.111-112.

79.Филимонова Т.А. Возможности лабораторной диагностики субклинической стадии диабетической полинейропатии. Трансляционная Медицина, 2018 (3) – Санкт-Петербург, с 358.

80.Филимонова Т.А. Прогностическая роль нейротрофических авторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии //автореферат дис на соиск уч степени кандидата мед наук 14.01.11 – нервные болезни. Пермь, 2019 г, 27 стр

81.Чернов В.Н., Анисимов А.Б., Гусарев С.А. Показания к ампутации нижней конечности и определение ее уровня при "диабетической стопе" // Хирургия. - Москва, 2009. - №7. - С. 38-42.

82. Шаповал С.Д., Савон И.Л., Смирнова Д.А., Мартынюк В.Б. и др [Особенности перфузии нижних конечностей у больных с осложненным синдромом диабетической стопы] //Клин Хир 2013 Май; (5): 50-4.

83. Шуст Юлия Александровна ,Елена Викторовна Лебедева, Светлана Ивановна Жестовская.Комплексное ультразвуковое исследование сосудов и периферических нервов у пациентов с синдромом диабетической стопыМедицинская визуализация № 2 (2016) > Шустhttps://medvis.vidar.ru/jour/article/view/270?locale=ru_RU

84.Юрков А. В. Диабетическая стопа: научное издание // Медицинская сестра. - М., 2017. - N6. - С. 24-25

85. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Torella F. The prevalence of major

lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013. // *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Sep;13(5):348-53. doi: 10.1177/1479164116651390. Epub 2016 Jun 22.

86. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, Woo K, Boeni T, Ayello EA, Kirsner RS. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. // *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):1.e1-18; quiz 19-20. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.055.

87. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. // *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002.

88. Akena D, Kadama P, Ashaba S, Akello C, Kwesiga B, Rejani L, Okello J, Mwesiga EK, Obuku EA. The association between depression, quality of life, and the health care expenditure of patients with diabetes mellitus in Uganda. // *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:7-12. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.019. Epub 2014 Nov 25.

89. Al-Nimer M, Ratha R, Mahwi T. Pentoxifylline improves the quality of life in type-2 diabetes foot syndrome. *Pak J Med Sci*. 2019 Sep-Oct;35(5):1370-1375. doi: 10.12669/pjms.35.5.11.

90. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. // *Prosthet Orthot Int*. 2015 Feb;39(1):29-39. doi: 10.1177/0309364614534296.

91. Anichini R, Brocco E, Caravaggi CM, Da Ros R, Giurato L, Izzo V, Meloni M, Uccioli L; SID/AMD Diabetic Foot Study Group. Physician experts in diabetes are natural team leaders for managing diabetic patients with foot complications. A position statement from the Italian diabetic foot study group. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Feb 10;30(2):167-178. doi: 10.1016/j.numecd.2019.11.009. Epub 2019 Nov 26.

92. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. // *Endocrine*. 2012 Jun;41(3):384-97. doi: 10.1007/s12020-012-9619-x. Epub 2012 Feb 25.

93. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? // *Int Wound J*. 2007 Dec;4(4):286-7. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00392.x.

94. Argarini R, McLaughlin RA, Joseph SZ, Naylor LH, Carter HH, Yeap BB, Jansen SJ, Green DJ. Optical coherence tomography: a novel imaging approach to visualize and quantify cutaneous microvascular structure and function in patients with diabetes. // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug;8(1):e001479. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001479.

95. Avramopoulos I, Moulis A, Nikas N. Glycaemic control, treatment satisfaction and quality of life in type 2 diabetes patients in Greece: The PANORAMA study Greek results. // *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):208-16. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.208.

96. Balasubramanian G, Vas P, Chockalingam N, Naemi R. A Synoptic

Overview of Neurovascular Interactions in the Foot. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 22;11:308. doi: 10.3389/fendo.2020.00308.

97. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. // *Semin Vasc Surg*. 2018 Jun-Dec;31(2-4):43-48. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.

98. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. // *Wound Repair Regen*. 2008 Sep-Oct;16(5):585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.

99. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. // *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:2-6. doi: 10.1002/dmrr.2694.

100. Bei Miao, Yin Y, Mao G, Zhao B, Wu J, Shi H, Fei S. The implication of transient receptor potential canonical 6 in BDNF-induced mechanical allodynia in rat model of diabetic neuropathic pain//. *Life Sci*. 2021 May 15;273:119308. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119308. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667520.

101. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E; TAMARIS Committees and Investigators. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. // *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1929-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60394-2.

102. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. // *Int Wound J*. 2011 Dec;8(6):612-20. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00840.x.

103. Bohn B, Grünerbel A, Altmeier M, Giesche C, Pfeifer M, Wagner C, Heise N, Best F, Fasching P, Holl RW. Diabetic foot syndrome in patients with diabetes. A multicenter German/Austrian DPV analysis on 33 870 patients. // *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Sep;34(6):e3020. doi: 10.1002/dmrr.3020. Epub 2018 Jun 1.

104. Bondar Andrei Cristian, Amarin Remus P. Diabetic Neuropathy Prevalence and Its Associated Risk Factors in Two Representative Groups of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients from Bihor County. // *Maedica (Bucur)*. 2018 Sep;13(3):229-234. doi: 10.26574/maedica.2018.13.3.229.

105. Bertolotto F, Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy. // *Drugs R D*. 2012 Mar 1;12(1):29-34. doi: 10.2165/11599200-000000000-00000.

106. Boulton A. J. M., Cavanagh P. R, Rayman G. The foot in Diabetes // . – 4th ed. John Wiley & Sons Ltd. – West Sussex, UK, 2006. – 449 p.

107. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P,

Wukich DK; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. 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 Aug;31(8):1679-85. doi: 10.2337/dc08-9021.

108. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. // *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2. PMID: 16291066.

109. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. // *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67698-2

110. Brandl R, Stiegler H. Das diabetische Fußsyndrom - Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prävention [Diabetic foot syndrome - pathogenesis, diagnosis, therapy and prevention]. // *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Apr;140(8):593-602. German. doi: 10.1055/s-0041-101257.

111. Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G, Viti R, Forlini W, Volpe A. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Oct;59(5):670-684. doi: 10.23736/S0021-9509.18.10606-9.

112. Cardoso CR, Salles GF. Macro and microvascular complications are determinants of increased infection-related mortality in Brazilian type 2 diabetes mellitus patients. // *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jan;75(1):51-8. doi: 10.1016/j.diabres.2006.04.008.

113. Cardaioli P, Rigatelli G, Dell'avvocata F, Giordan M, Lisato G, Mollo F, Vassilev D, Nanjundappa A. Endovascular treatment of diabetic foot syndrome: results from a single center prospective registry using mixed coronary and peripheral techniques and equipment. // *J Interv Cardiol*. 2011 Dec;24(6):562-8. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00676.x.

114. Cavanagh P.R., Bus S.A. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc*. 2010;100:360–368. doi: 10.7547/1000360

115. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. // *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1725-35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67699-4

116. Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. Explaining the decline in early mortality in men and women with type 2 diabetes: a population-based cohort study. // *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1761-6. doi: 10.2337/dc08-0137. Epub 2008 May 28.

117. Chao CC, Tseng MT, Lin YJ, Yang WS, Hsieh SC, Lin YH, Chiu MJ, Chang YC, Hsieh ST. Pathophysiology of neuropathic pain in type 2

diabetes: skin denervation and contact heat-evoked potentials. // *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2654-9. doi: 10.2337/dc10-1135. Epub 2010 Sep 14.

118. Chen J, Li Q, Saliuk G, Bazhanov S, Winston JH. Estrogen and serotonin enhance stress-induced visceral hypersensitivity in female rats by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in spinal cord. // *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Oct;33(10):e14117. doi: 10.1111/nmo.14117.

119. C Ji, Xue GF, Lijun C, Feng P, Li D, Li L, Li G, Hölscher C. A novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by increasing expression of BDNF. // *Brain Res*. 2016 Mar 1;1634:1-11. doi: 10.1016/j.brainres.2015.09.035.

120. Chobot AP, Haffke A, Polanska J, Halaba ZP, Deja G, Jarosz-Chobot P, Pluskiewicz W. Bone status in adolescents with type 1 diabetes. // *Diabetologia*. 2010 Aug;53(8):1754-60. doi: 10.1007/s00125-010-1782-0.

121. Clayton, Warren and Tom A Elasy. "A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients." // *Clinical Diabetes* 27 (2009): 52 - 58.

122. Co MA, Tan LS, Tai ES, Griva K, Amir M, Chong KJ, Lee YS, Lee J, Khoo EY, Wee HL. Factors associated with psychological distress, behavioral impact and health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus. // *J Diabetes Complications*. 2015 Apr;29(3):378-83. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.009.

123. Dalsgaard EM, Lauritzen T, Christiansen T, Mai KS, Borch-Johnsen K, Sandbaek A. Socioeconomic factors related to attendance at a Type 2 diabetes screening programme. // *Diabet Med*. 2009 May;26(5):518-25. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02715.x.

124. Dibirov MD, Briskin BS, Khamitov FF, Proshin AV, Iakobishvili Ial. [Role of reconstructive vascular surgery in patients with diabetic angiopathy]. // *Khirurgiia (Mosk)*. 2009;(2):59-63. Russian.

125. Didenko SM. [HYBRID SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS FOR ISHEMICAL FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME]. // *Klin Khir*. 2016;(7):27-9. Ukrainian.

126. Dietrich I, Braga GA, de Melo FG, da Costa Silva Silva ACC. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. // *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Oct 2;19(11):44. doi: 10.1007/s11883-017-0680-z.

127. Dinh TL, Veves A. Treatment of diabetic ulcers. // *Dermatol Ther*. 2006 Nov-Dec;19(6):348-55. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00093.x

128. Drela E, Kulwas A, Jundziłł W, Góralczyk B, Boinska J, Drewniak W, Gadomska G, Rość D. VEGF-A and PDGF-BB--angiogenic factors and the stage of diabetic foot syndrome advancement. *Endokrynol Pol*. 2014;65(4):306-12. doi: 10.5603/EP.2014.0042.

129. Dobretsov M, // Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan

14;13(2):175-91. doi: 10.3748/wjg.v13.i2.175

130. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, Calangu S. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. // *Diabet Med*. 2006 Jun;23(6):649-53. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01887.x.

131. Feringa HH, Vidakovic R, Karagiannis SE, Dunkelgrun M, Elhendy A, Boersma E, van Sambeek MR, Noordzij PG, Bax JJ, Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients. // *Diabet Med*. 2008 Mar;25(3):314-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02352.x.

132. Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, Sánchez-Penton P, Morejón-Vega L, Artaza-Sanz H, García-Herrera A, González-Benavides C, Hernández-Cañete CM, Vázquez-Proenza A, Berlanga-Acosta J, López-Saura PA; Cuban Diabetic Foot Study Group. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. // *Int Wound J*. 2009 Dec;6(6):432-43. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x.

133. Fields GB. The Rebirth of Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Moving Beyond the Dogma. // *Cells*. 2019 Aug 27;8(9):984. doi: 10.3390/cells8090984.

134. Fu Q, Yang H, Zhang L, Liu Y, Li X, Dai M, Yang Y, Yang S, Xie Y, Liu Y, Fu L, Liu Z, Zhang Q. Traditional Chinese medicine foot bath combined with acupoint massage for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of 31 RCTs. // *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Feb;36(2):e3218. doi: 10.1002/dmrr.3218. Epub 2019 Oct 29.

135. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. // *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545

136. Gnavi R, Picariello R, la Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C. Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. // *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1986-92. doi: 10.2337/dc09-0647.

137. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. // *J Wound Care*. 2018 Jul 2;27(7):434-441. doi: 10.12968/jowc.2018.27.7.434.

138. Glaudemans AWJM, Kwee TC, Slart RHJA. The Diabetic Foot. // *Curr Pharm Des*. 2018;24(12):1241-1242. doi: 10.2174/1381612824666180302143056

140. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. // *Clin Plast Surg*. 2003 Jan;30(1):37-45. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00066-4.

141. Grünerbel A. Das Diabetische Fussyndrom. Massgeschneiderte Wundversorgung [Diabetic foot syndrome. Update treatment and wound care]. // MMW Fortschr Med. 2011 Nov 3;153(44):47-50. German. doi: 10.1007/BF03369033.

142. Gök Ü, Selek Ö, Selek A, Güdük A, Güner MÇ. Survival evaluation of the patients with diabetic major lower-extremity amputations. // Musculoskelet Surg. 2016 Aug;100(2):145-8. doi: 10.1007/s12306-016-0399-y

143. Guan H, Li YJ, Xu ZR, Li GW, Guo XH, Liu ZM, Zou DJ, Xing HL, Liu W, Sheng ZY, Tian HM, Zhu DL, Yu DM, Zhuang WT, Chen LL, Weng JP. Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease in diabetic patients over 50 years old in China. // Chin Med Sci J. 2007 Jun;22(2):83-8.

144. Götz J, Lange M, Dullien S, Grifka J, Hertel G, Baier C, Koeck F. Off-loading strategies in diabetic foot syndrome-evaluation of different devices. // Int Orthop. 2017 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1007/s00264-016-3358-1

145. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. // Diabetes Res Clin Pract. 2014 Feb;103(2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.

146. Hazari A, Maiya A, Agouris I, Monteiro A, Shivashankara. Prediction of peak plantar pressure for diabetic foot: The regression model. // Foot (Edinb). 2019 Sep;40:87-91. doi: 10.1016/j.foot.2019.06.001

147. Hazari A, Maiya A, Agouris I, Monteiro A, Shivashankara. Prediction of peak plantar pressure for diabetic foot: The regression model. // Foot (Edinb). 2019 Sep;40:87-91. doi: 10.1016/j.foot.2019.06.001.

148. Hierl FX, Landgraf R. Klinische Symptomatologie und klinische Diagnostik beim diabetischen Fussyndrom (DFS) [Clinical symptoms and clinical diagnosis in diabetic foot syndrome]. // Internist (Berl). 1999 Oct;40(10):1002-8. German. doi: 10.1007/s001080050430.

149. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. // Curr Diab Rep. 2019 Aug 27;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.

150. Hupalo IuM, Pavliuchy AV, Makarenko HI, Slobodianiuk IM. Diahnostyka ta likuvannia urazhennia mahistral'nykh arterii nyzhnikh kintsivok u khvorykh na tsukrovyi diabet [Diagnosis and treatment of the main arteries in the lower extremities of patients with diabetic foot syndrome]. // Klin Khir. 2001 Aug;(8):8-10. Ukrainian.

151. Jambart S, Ammache Z, Haddad F, Younes A, Hassoun A, Abdalla K, Selwan CA, Sunna N, Wajsbrodt D, Youseif E. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. // J Int Med Res. 2011;39(2):366-77. doi: 10.1177/147323001103900204.

152. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E,

Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019 May 30;11(6):1234. doi: 10.3390/nu11061234.

153. Jayaprakash P, Bhansali S, Bhansali A, Dutta P, Anantharaman R. Magnitude of foot problems in diabetes in the developing world: a study of 1044 patients. // *Diabet Med*. 2009 Sep;26(9):939-42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02781.x.

154. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. // *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1784-7. doi: 10.2337/dc06-0306.

155. Jiménez-Maldonado A, de Álvarez-Buylla ER, Montero S, Melnikov V, Castro-Rodríguez E, Gamboa-Domínguez A, Rodríguez-Hernández A, Lemus M, Murguía JM. Chronic exercise increases plasma brain-derived neurotrophic factor levels, pancreatic islet size, and insulin tolerance in a TrkB-dependent manner. *PLoS One*. 2014 Dec 22;9(12):e115177. doi: 10.1371/journal.pone.0115177. Erratum in: *P// LoS One*. 2015;10(3):e0119047.

156. Jiménez-Maldonado A, Cerna-Cortés J, Castro-Rodríguez EM, Montero SA, Muñiz J, Rodríguez-Hernández A, Lemus M, De Álvarez-Buylla ER. Effects of moderate- and high-intensity chronic exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in fast and slow muscles. // *Muscle Nerve*. 2016 Mar;53(3):446-51. doi: 10.1002/mus.24757.

157. Joshy G, Porter T, Le Lievre C, Lane J, Williams M, Lawrenson R. Prevalence of diabetes in New Zealand general practice: the influence of ethnicity and social deprivation. // *J Epidemiol Community Health*. 2009 May;63(5):386-90. doi: 10.1136/jech.2008.078873.

158. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. // *Diabet Med*. 2010 Jan;27(1):4-14. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02866.x.

159. Junrungsee S, Kosachunhanun N, Wongthanee A, Rerkasem K. History of foot ulcers increases mortality among patients with diabetes in Northern Thailand. // *Diabet Med*. 2011 May;28(5):608-11. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03262.x.

160. Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. // *J Infect*. 2007 May;54(5):439-45. doi: 10.1016/j.jinf.2006.08.013.

161. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. // *J Diabetes Investig*. 2018 Nov;9(6):1239-1254. doi: 10.1111/jdi.12833.

162. Krivoshchekov EP, El'shin EB, Romanov VE, Aliapyshev GS, Rodnianskiĭ DV. Puti sokhraneniia konechnosti v posleoperatsionnom periode lecheniia oslozhneniĭ sindroma diabeticheskoi stopy [Ways of

limbs salvage in postoperative period of treatment of complications of diabetic foot syndrome]. // *Angiol Sosud Khir.* 2020;26(4):33-41. Russian. doi: 10.33529/ANGIO2020401.

163. Kruse Ingrid, Steven Edelman; Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers. // *Clin Diabetes* 1 April 2006; 24 (2): 91–93. <https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.91>

164. Kulkantrakorn K, Chomjit A, Sithinamsuwan P, Tharavanij T, Suwankanoknark J, Napunnaphat P. 0.075% capsaicin lotion for the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. // *J Clin Neurosci.* 2019 Apr;62:174-179. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.036.

165. Larger Etienne, Estelle Nobécourt, Mirella Rotariu, Alina Radu, Christian Boitard . Type 2 diabetes: effective management of the vascular risk. // *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2009;21(8):409-415. doi:10.1684/stv.2009.0413

166. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. // *Clin Podiatr Med Surg.* 2019 Jul;36(3):355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002.

167. Lazzarini, P.A.; Clark, D.; Derhy, P.H. What are the major causes of lower limb amputations in a major Australian teaching hospital? The Queensland Diabetic Foot Innovation Project, 2006–2007. // *J. Foot Ankle Res.* 2011, 4, 024.

168. Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. // *J Wound Care.* 2010 Aug;19(8):333-7. doi: 10.12968/jowc.2010.19.8.77711.

169. Lebrun E, Tomic-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. // *Wound Repair Regen.* 2010 Sep-Oct;18(5):433-8. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00619.x.

170. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi C, Kofler M, Sturm W, Köhler G. Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019) [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)]. // *Wien Klin Wochenschr.* 2019 May;131(Suppl 1):141-150. German. doi: 10.1007/s00508-019-1487-4.

171. Leone S, Pascale R, Vitale M, Esposito S. Epidemiologia del piede diabetico [Epidemiology of diabetic foot]. // *Infez Med.* 2012;20 Suppl 1:8-13. Italian.

172. Lin, C.-W.; Hung, S.-Y.; Huang, C.-H.; Yeh, J.-T.; Huang, Y.-Y. Diabetic Foot Infection Presenting Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Unique Disorder of Systemic Reaction from Infection of the Most Distal Body. // *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1538. <https://doi.org/10.3390/jcm8101538>

173. Lin LY, Hwu CM, Chu CH, Won JGS, Chen HS, Chang LH. The ankle brachial index exhibits better association with cardiovascular outcomes than interarm systolic blood pressure difference in patients with

type 2 diabetes. // *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15556. doi: 10.1097/MD.00000000000015556.

174. Li Y, Liu W, Li L, Hölscher C. D-Ala2-GIP-glu-PAL is neuroprotective in a chronic Parkinson's disease mouse model and increases BDNF expression while reducing neuroinflammation and lipid peroxidation. // *Eur J Pharmacol*. 2017 Feb 15;797:162-172. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.050.

175. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. // *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346.

176. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. // *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):212S-238S. doi: 10.1097/01.prs.0000222737.09322.77.

177. Li L, Yu T, Yu L, Li H, Liu Y, Wang D. Exogenous brain-derived neurotrophic factor relieves pain symptoms of diabetic rats by reducing excitability of dorsal root ganglion neurons. // *Int J Neurosci*. 2016 Aug;126(8):749-58. doi: 10.3109/00207454.2015.1057725.

178. Mader, Julia & Haas, Waltraud & Aberer, Felix & Boulgaropoulos, Beate & Baumann, Petra Martina & Pandis, Marlene & Horvath, Karl & Aziz, Faisal & Köhler, Gerd & Pieber, Thomas & Plank, Johannes & Sourij, Harald. (2019). Patients with healed diabetic foot ulcer represent a cohort at highest risk for future fatal events. // *Scientific Reports*. 9. 10.1038/s41598-019-46961-8.

179. Mayaudon, H., Garcia, C., Bordier, L., Dupuy, O., Doucet, J., & Bauduceau, B. (2010). *Le diabète du sujet âgé*. // *Sang Thrombose Vaisseaux*, 22(7), 363–371. doi:10.1684/stv.2010.0503

180. Maksimov AV, Koreiba KA, Nuretdinov RM, Sadykov RR, Khizriev SM. [Lower limb critical ischaemia in patients of a pyoseptic surgery unit]. // *Angiol Sosud Khir*. 2016;22(2):152-5. Russian.

181. Martín Muñoz MC, Albarrán Juan ME, Lumbretas Marín EM. Revisión sobre el dolor neuropático en el síndrome del pie diabético [Painful neuropathy in the diabetic foot syndrome: a review]. // *An Med Interna*. 2004 Sep;21(9):450-5. Spanish. doi: 10.4321/s0212-71992004000900008.

182. Matos M, Mendes R, Silva AB, Sousa N. Physical activity and exercise on diabetic foot related outcomes: A systematic review. // *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May;139:81-90. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.020.

183. Matthew K H Tan, Goodall R, Hughes W, Langridge B, Shalhoub J,

Davies AH. A Methodological Assessment of Diabetic Foot Syndrome Clinical Practice Guidelines. // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 Aug;60(2):274-281. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.04.028.

184. Mearns H, Otiku PK, Shelton M, Kredo T, Kagina BM, Schmidt BM. Screening strategies for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review protocol. // Syst Rev. 2020 Jul 13;9(1):156. doi: 10.1186/s13643-020-01417-3. PMID: 32660625

185. Melissa F Green, Aliabadi Z, Green BT. Diabetic foot: evaluation and management. // South Med J. 2002 Jan;95(1):95-101.

186. Michael Edmonds, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. // J Clin Orthop Trauma. 2021 Feb 8;17:88-93. doi: 10.1016/j.jcot.2021.01.017.

187. Ming, A., Walter, I., Alhajjar, A. *et al.* Study protocol for a randomized controlled trial to test for preventive effects of diabetic foot ulceration by telemedicine that includes sensor-equipped insoles combined with photo documentation. // *Trials* 20, 521 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3623-x>

188. Mishra S C, Chhatbar K C, Kashikar A, Mehndiratta A. // Diabetic foot BMJ 2017; 359 :j5064 doi:10.1136/bmj.j5064

189. Monami M, Vivarelli M, Desideri CM, Colombi C, Marchionni N, Mannucci E. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes. // Diabetes Care. 2009 May;32(5):897-9. doi: 10.2337/dc08-1679.

190. Navarro-Flores E, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Julián-Rochina I, Cauli O. Neuro-Psychiatric Alterations in Patients with Diabetic Foot Syndrome. // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(8):598-608. doi: 10.2174/1871527318666191002094406.

191. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot problems: Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance // BMJ 2011; 342 :d1280 doi:10.1136/bmj.d1280

192. Nawaf J Shatnawi, Al-Zoubi NA, Hawamdeh H, Khader YS, Omari AE, Khammash MR. Redefined clinical spectra of diabetic foot syndrome. // Vasc Health Risk Manag. 2018 Oct 18;14:291-298. doi: 10.2147/VHRM.S169502.

193. Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Maroszek P, Sobczyk-Kopciół A, Krzyżewska M, Płoski R, Karnafel W. Risk factors of charcot neuroarthropathy development in patients with type 2 diabetes. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014 Jan;122(1):31-4. doi: 10.1055/s-0033-1358483.

194. Němcová A, Dubský M, Jirkovská A, Šedivý P, Drobný M, Hájek M, Dezortová M, Bém R, Fejfarová V, Pyšná A. Syndrom diabetické nohy: význam MR spektroskopie lýtkových svalů pro hodnocení končetinové ischemie a efektu revaskularizace [Diabetic foot syndrome: importance of calf muscles MR spectroscopy in the assessment of limb ischemia and effect of revascularization]. // Vnitr Lek. 2017 Spring;63(4):236-241. Czech.

195. Netten van JJ, Schaper NC, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ,

Lipsky BA. Re "Methodological Assessment of Diabetic Foot Syndrome Clinical Practice Guidelines". *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Jan;61(1):162. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.08.035.

196. Nigi L, Fondelli C, de Donato G, Palasciano G, Setacci C, Dotta F. Fighting diabetic foot ulcers-The diabetologist: A king maker of the fight. // *Semin Vasc Surg.* 2018 Jun-Dec;31(2-4):49-55. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2018.12.003

197. Nigi L, Fondelli C, de Donato G, Palasciano G, Setacci C, Dotta F. Fighting diabetic foot ulcers-The diabetologist: A king maker of the fight. *Semin Vasc Surg.* 2018 Jun-Dec;31(2-4):49-55. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2018.12.003

198. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jun;128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

199. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013 Aug;34(31):2436-43. doi: 10.1093/eurheartj/eh149.

200. Patterson SL. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity. // *Neuropharmacology.* 2015 Sep;96(Pt A):11-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.020.

201. Peter-Riesch B. The Diabetic Foot: The Never-Ending Challenge. *Endocr Dev.* 2016;31:108-34. doi: 10.1159/000439409. Epub 2016 Jan 19.

202. Pierce MB, Zaninotto P, Steel N, Mindell J. Undiagnosed diabetes-data from the English longitudinal study of ageing. *Diabet Med.* 2009 Jul;26(7):679-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02755.x.

203. Plekhanov AN, Markevich PS. [Syndrome of diabetic foot: modern diagnostic methods]. *Klin Med (Mosk).* 2014;92(5):29-33. Russian.

204. Pran L, Harnanan D, Baijoo S, Short A, Cave C, Maharaj R, Cawich SO, Naraynsingh V. Major Lower Limb Amputations: Recognizing Pitfalls. // *Cureus.* 2021 Aug 7;13(8):e16972. doi: 10.7759/cureus.16972.

205. Pokorna J. Importance of education in the prevention of diabetic foot syndrome. // *Neuro Endocrinol Lett.* 2017 Aug;38(4):255-256.

206. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. // *Diabetologia.* 2008 May;51(5):747-55. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0.

207. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall GR, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. // *Diabet Med.* 2008 Jun;25(6):700-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02445.x.

208. Ranachowska C, Lass P, Korzon-Burakowska A, Dobosz M. Diagnostic imaging of the diabetic foot. // *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2010;13(1):18-22.

209. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, Lavigne JP; Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30). Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. // *Diabetes Metab.* 2008 Sep;34(4 Pt 1):363-9. doi: 10.1016/j.diabet.2008.02.005.

210. Riedel U, Schüssler E, Härtel D, Keiler A, Nestoris S, Stege H. Wundbehandlung bei Diabetes und diabetischem Fußulkus [Wound treatment in diabetes patients and diabetic foot ulcers]. // *Hautarzt.* 2020 Nov;71(11):835-842. German. doi: 10.1007/s00105-020-04699-9.

211. Rim Hasan, Firwana B, Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Nabhan M, Prokop LJ, Henke P, Tsapas A, Montori VM, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. // *J Vasc Surg.* 2016 Feb;63(2 Suppl):22S-28S.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.005.

212. Ryan EC, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK, Lavery LA. Do SIRS Criteria Predict Clinical Outcomes in Diabetic Skin and Soft Tissue Infections? // *J Foot Ankle Surg.* 2019 Nov;58(6):1055-1057. doi: 10.1053/j.jfas.2019.06.001.

213. Rogers L. C. Preventing amputations in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J.* 2004 Jan-Feb;31(1):53-62; quiz 63-4.

214. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. // *J Vasc Surg.* 2008 May;47(5):975-981. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.005

215. Rümenapf G, Morbach S, Rother U, Uhl C, Görtz H, Böckler D, Behrendt CA, Hochlenert D, Engels G, Sigl M; Kommission PAVK und Diabetisches Fußsyndrom der DGG e. V.. Diabetisches Fußsyndrom – Teil 1 : Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Klassifikation [Diabetic foot syndrome-Part 1 : Definition, pathophysiology, diagnostics and classification]. // *Chirurg.* 2021 Jan;92(1):81-94. German. doi: 10.1007/s00104-020-01301-9.

216. Rümenapf G, Morbach S, Rother U, Uhl C, Görtz H, Böckler D, Behrendt CA, Hochlenert D, Engels G, Hohneck A, Sigl M; Kommission PAVK und Diabetisches Fußsyndrom der DGG e. V.. Diabetisches

Fußsyndrom – Teil 2 : Revaskularisation, Behandlungsalternativen, Versorgungsstrukturen, Rezidivprophylaxe [Diabetic foot syndrome-Part 2 : Revascularization, treatment alternatives, care structures, recurrency prophylaxis]. // Chirug. 2021 Feb;92(2):173-186. German. doi: 10.1007/s00104-020-01313-5.

217. ümenapf G, Dittler S, Morbach S, Amendt K, Radu A. Interdisziplinäre Wundzentren in der Behandlung des diabetischen Fussyndroms. Die Rolle des Gefässchirurgen [The vascular surgeon's role in interdisciplinary treatment of diabetic foot syndrome]. // Chirug. 2008 Jun;79(6):535-45. German. doi: 10.1007/s00104-008-1502-1.

218. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, Alamri BN. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. // PLoS One. 2015 May 6;10(5):e0124446. doi: 10.1371/journal.pone.0124446.

219. Salutini E, Brocco E, Da Ros R, Monge L, Uccioli L, Anichini R. The Complexity of Diabetic Foot Management: From Common Care to Best Practice. The Italian Expert Opinion by Delphi Survey. // Int J Low Extrem Wounds. 2020 Mar;19(1):34-43. doi: 10.1177/1534734619890814.

220. Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. // Diabetes Metab Res Rev. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S40-4. doi: 10.1002/dmrr.862.

221. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. // Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28 Suppl 1:218-24. doi: 10.1002/dmrr.2255.

222. Schmidt BM, Holmes CM. Updates on Diabetic Foot and Charcot Osteopathic Arthropathy. // Curr Diab Rep. 2018 Aug 15;18(10):74. doi: 10.1007/s11892-018-1047-8.

223. Seghieri G, Policardo L, Galdani E, Anichini R, Francesconi P. Gender difference in the risk for cardiovascular events or mortality of patients with diabetic foot syndrome. Acta Diabetol. 2019 May;56(5):561-567. doi: 10.1007/s00592-019-01292-y.

224. Sebastian Borys, Hohendorff J, Frankfurter C, Kiec-Wilk B, Malecki MT. Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome-from mechanisms of action to clinical practice. // Eur J Clin Invest. 2019 Apr;49(4):e13067. doi: 10.1111/eci.13067.

225. Sedivy P, Drobny M, Dezortova M, Herynek V, Roztocil K, Cermakova H, Nemcova A, Dubsky M, Hajek M. 31P-MR spectroscopy in patients with mild and serious lower limb ischemia. // Int Angiol. 2018 Aug;37(4):293-299. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03943-3

226. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a

robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. // *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1879-82. doi: 10.2337/diacare.26.6.1879.

227. Shor NA. [Clinical classification of diabetic foot syndrome]. // *Klin Khir*. 2011 Sep;(9):55-7. Russian.

228. Sinwar PD. The diabetic foot management - recent advance. // *Int J Surg*. 2015 Mar;15:27-30. doi: 10.1016/j.ijisu.2015.01.023.

229. Sikandar S, Minett MS, Millet Q, Santana-Varela S, Lau J, Wood JN, Zhao J. Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. // *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1028-1039. doi: 10.1093/brain/awy009

230. Stiegler H. Das diabetische Fussyndrom [Diabetic foot syndrome]. // *Herz*. 2004 Feb;29(1):104-15. German. doi: 10.1007/s00059-004-2534-z.

231. Stupin VA, Silina EV, Gorskij VA, Gorjunov SV, et al.. Éffektivnost' i bezopasnost' mestnogo primeneniia kollagenovogo biomateriala v kompleksnom lechenii sindroma diabeticheskoï stopy (itogi mnogotsentrovogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia) [Efficacy and safety of collagen biomaterial local application in complex treatment of the diabetic foot syndrome (final results of the multicenter randomised study)]. // *Khirurgiia (Mosk)*. 2018;(6):91-100. Russian. doi: 10.17116/hirurgia2018691-100.

232. Sun, Qin & Tang, Da-Dong & Yin, E-Gao & Wei, Ling-Ling & Chen, Ping & Deng, Shao-Ping & Tu, Li-Li. (2018). Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. // *Medical Science Monitor*. 24. 5943-5950. 10.12659/MSM.909449.

233. Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Dickerson JE Jr, Waycaster C, Slade HB; Collagenase Diabetic Foot Ulcer Study Group. Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with collagenase: results of a randomized controlled study. // *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1805-20. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.013.

234. Teichmann J, Sabo D. Epidemiologie und Klassifikation des diabetischen Fussyndroms [Epidemiology and classification of diabetic foot syndrome]. // *Orthopade*. 2009 Dec;38(12):1139-48. German. doi: 10.1007/s00132-009-1500-0

235. Tcherro H, Kangambega P, Lin L, Mukisi-Mukaza M, Brunet-Houdard S, Briatte C, Retali GR, Rusch E. Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review. // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Apr;79(2):67-74. doi: 10.1016/j.ando.2017.11.005.

236. Teng YJ, Li YP, Wang JW, Yang KH, Zhang YC, Wang YJ, Tian JH, Ma B, Wang JM, Yan X. Bioengineered skin in diabetic foot ulcers. // *Diabetes Obes Metab*. 2010 Apr;12(4):307-15. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01164.x.

237. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS. Epidermal

growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. // *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2012 Mar;24(1):37-44. doi: 10.1177/1531003512442093.

238. Thurber EG, Kisuule F, Humbyrd C, Townsend J. Inpatient Management of Diabetic Foot Infections: A Review of the Guidelines for Hospitalists. // *J Hosp Med.* 2017 Dec;12(12):994-1000. doi: 10.12788/jhm.2842.

239. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. // *J Diabetes Res.* 2015;2015:268390. doi: 10.1155/2015/268390.

240. Trybushnyi OV, Shapoval SD, Savon IL, Novak VV. [ANALYSIS OF LETHALITY IN COMPLICATED DIABETIC FOOT SYNDROME AND SEPSIS]. // *Klin Khir.* 2017;(1):58-60. Ukrainian.

241. Cabeza de Vaca FG, Macias AE, Ramirez WA, Munoz JM, Alvarez JA, Mosqueda JL, Medina H, Sifuentes-Osornio J. Salvaging diabetic foot through debridement, pressure alleviation, metabolic control, and antibiotics. // *Wound Repair Regen.* 2010 Nov-Dec;18(6):567-71. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00621.x.

242. Vedhara K, Miles JN, Wetherell MA, Dawe K, Searle A, Tallon D, Cullum N, Day A, Dayan C, Drake N, Price P, Tarlton J, Weinman J, Campbell R. Coping style and depression influence the healing of diabetic foot ulcers: observational and mechanistic evidence. // *Diabetologia.* 2010 Aug;53(8):1590-8. doi: 10.1007/s00125-010-1743-7.

243. Vibha, S.P., Kulkarni, M.M., Kirthinath Ballala, A.B. *et al.* Community based study to assess the prevalence of diabetic foot syndrome and associated risk factors among people with diabetes mellitus. // *BMC Endocr Disord* 18, 43 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0270-2>

244. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. // *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1553-79. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.

245. V. Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med.* 2017 Mar;110(3):104-109. doi: 10.1177/0141076816688346.

246. Wang Liping, Zhu Jiang, Xu Jing, Laitiff, AA & Teoh, Seong Lin & Das, S. (2010). Wound healing in diabetes mellitus: Traditional treatment modalities. // *La Clinica terapeutica.* 161. 359-64.

247. Wang T, Maltez MT, Lee HW, Ahmad M, Wang HW, Leenen FHH. Effect of exercise training on the FNDC5/BDNF pathway in spontaneously hypertensive rats. // *Physiol Rep.* 2019 Dec;7(24):e14323. doi: 10.14814/phy2.14323

248. Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. // *Semin Dial.* 2012 Mar-Apr;25(2):220-7. doi:

10.1111/j.1525-139X.2011.01036.x.

249. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.

250. Worku D, Hamza L, Woldemichael K. Patterns of diabetic complications at jimma university specialized hospital, southwest ethiopia. // Ethiop J Health Sci. 2010 Mar;20(1):33-9. doi: 10.4314/ejhs.v20i1.69424.

251. Yimam, Alewiya & AklilHailu, & Murugan, Rajalakshmi & Gebreyohannis, Tigistu. (2021). Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and Associated Factors among Diabetic Patient in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. // International Journal of Africa Nursing Sciences. 14. 100285. 10.1016/j.ijans.2021.100285.

252. Najafian Y, Khorasani ZM, Najafi MN, Hamedi SS, Mahjour M, Feyzabadi Z. Efficacy of Aloe vera/ Plantago Major Gel in Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. // Curr Drug Discov Technol. 2019;16(2):223-231. doi: 10.2174/1570163815666180115093007

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
§1.1. Распространенность, заболеваемость и смертность больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа в мире	6
§1.2. Клинико-диагностические особенности нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа	9
§1.3. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа	14

§1.4. Об эффективности существующих методов лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа	18
§1.5. Прогностическая значимость нейротрофических факторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии	27
§1.6. Значение электронейромиографии и других методов исследования в ранней диагностике нейропатической формы синдрома диабетической стопы при сахарном диабете 2 типа	33
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
§2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования	37
§2.2. Клинические методы исследования	39
§2.3. Биохимические и гормональные методы исследования	41
§2.4. Нейроофтальмологические исследования	44
§2.5. Электронейромиография	44
§2.6. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей	46
§2.7. Рентгенологические методы исследования	47
§2.8. Методы статистической обработки	48
§2.9. Оценка качества жизни больных с помощью опросника Функциональная шкала нижних конечностей или ФШНК (Lower Extremity Functional Scale (LEFS))	48
§2.10. Примененные методы лечения	49
ГЛАВА III. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ И НА СТАДИИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	51
§3.1. Клинико – анамнестическая характеристика больных с диабетической нейропатией и на стадии поздних осложнений	51
§3.2. Характеристика биохимических показателей больных с диабетической нейропатией и на стадии поздних осложнений	56
§3.3. Сравнительная характеристика электронейромиографических исследований больных с диабетической нейропатией и на стадии поздних	59

осложнений	
3.4. Результаты ультразвуковой доплерографии у больных с диабетической нейропатией и на стадии поздних осложнений	63
§3.5. Результаты оценки качества жизни больных с диабетической нейропатией и на стадии поздних осложнений	65
§3.6. Результаты корреляционного анализа у больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений между уровнями глюкозы, гликированного гемоглобина, BDNF в крови и показателями электронейромиографии и ультразвуковой доплерографии, а также опросника качества жизни ФШНК	66
ГЛАВА IV. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ НА СТАДИИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РАЗРАБОТКА КАЛЬКУЛЯТОРА РЕЦИДИВА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ	70
§4.1. Ближайшие результаты консервативного и комплексного лечения больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений	70
§4.2. Отдаленные результаты консервативного и комплексного лечения больных с диабетической нейропатией на стадии поздних осложнений	79
§4.3. Разработка калькулятора рецидива язвообразования у больных с синдромом диабетической стопы	82
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	89

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АЛК – альфа-липоевая кислота
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГСДС – гангренозный синдром диабетической стопы
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДН – диабетическая нейропатия
ДР – диабетическая ретинопатия
ДНОАП -диабетическая нейроостеоартропатия
ДПН – диабетическая полинейропатия
ДЭ – диабетическая энцефалопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИДС- инфекции диабетической стопы
ИМТ – индекс массы тела
ИМ – инфаркт миокарда,
ИР – инсулинорезистентность
ИТЛ - Индекс терминальной латентности \
КИК - критическая ишемия конечностей
КС-СДС-клинические спектры синдрома диабетической стопы
КТ – компьютерная томография
КЖ – качество жизни
КС-СДС- клинические спектры синдрома диабетической стопы
КЭ – кожный эквивалент
ЛП – линейный период
ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МАУ - микроальбуминурия
МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НПСДС- нейропатическая форма СДС
НИСДС - нейроишемическая форма СДС
НПНМК– начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения
HbA1C – гликированный гемоглобин
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКТ- оптическая когерентная томография
ОПС – ограничение подвижности суставов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз,
ПНК – протезирование нижних конечностей
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
САД – систолическое артериальное давление
СДС – синдром диабетической стопы
ССДС – септический синдром диабетической стопы
СПИ – скорость проведения импульса
СПИлп - Скорость проведения импульса по дистальной латентности М-ответа
ОХ – общий холестерин
ОЭСР-Организации экономического сотрудничества и развития
СД – сахарный диабет
СД 2 - сахарный диабет 2 типа
САГ – синдром артериальной гипертензии,
ТИА – транзиторные ишемические атаки
ТРОД - терапия ран отрицательным давлением
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФШНК – функциональная шкала нижних конечностей
ЭКГ - электрокардиография
ЯСДС – язвенный синдром диабетической стопы
ALADIN -Alpha lipoic-acid in diabetic-neuropathy)

DRG - нейрон ганглия задних корешков

IDSA - Американская ассоциация инфекционных заболеваний

LEFS- Lower Extremity Functional Scale

TrkB -тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор

TRP1C6 -транзиторный рецепторный потенциальный канал 6