

На правах рукописи

КУЗЬМИНА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА

**РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД – 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Рогова Наталия Вячеславовна

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Козлов Сергей Николаевич

заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н.Бурденко, доктор медицинских наук, профессор

Батищева Галина Александровна

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) является одной из лидирующих причин общей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте [Дедов И.И. и др., 2016]. Социальную значимость СД определяют его осложнения. Среди инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов с СД 2 особое место занимает синдром диабетической стопы (СДС). Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [Дедов И.И. и др., 2019], «синдром диабетической стопы объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы». СДС требует к себе комплексного подхода со стороны многих специалистов, так как поражение нижних конечностей находится на стыке нескольких медицинских дисциплин: терапевтических и хирургических. При несвоевременной диагностике и отсутствии корректной фармакотерапии в самом начале развития осложнения, СДС быстро прогрессирует, развивается гангрена нижней конечности, что может закончиться ее ампутацией с последующей инвалидизацией пациента – наиболее грозным последствием СДС [Jones W.S. et.al.,2012; Monteiro-Soares M. et.al., 2014]. По статистике, до 90% больных госпитализируют в хирургические стационары в экстренном порядке в стадии необратимых клинических и морфологических изменений [Светухин А.М. и др., 2006], около 85-90% случаев заканчивается ампутацией нижней конечности [Корейба К.А. и др. 2019].

Широкая распространенность и высокие показатели летальности при инфекционно-воспалительных заболеваниях у пациентов с СД 2, в частности, при СДС, с одной стороны, и требований рационального использования средств финансирования здравоохранения, с другой стороны, приводят к необходимости поиска путей оптимизации медикаментозной терапии и рационализации текущих расходов на оказание медицинской помощи данной категории больных. Известно, что СД является высоко затратной нозологией [Сунцов Ю.И. и др.,2006], расходы здравоохранения на лечение СДС составляют до 40% объема всех финансовых ресурсов, которые выделяются на лечение СД [International Diabetes Federation, 2005; Katz I.A. et.al. 2005].

Общеизвестно, что в основе патогенеза СДС лежит комплекс патологических изменений артериального и микроциркуляторного русла, которые влекут за собой

возникновение и прогрессирование трофических язв или других гнойно-деструктивных процессов различной степени тяжести. В настоящее время особенности патогенеза микроангиопатии при СДС недостаточно изучены, крайне ограничен спектр диагностических возможностей для оценки нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей. Но именно выявление ранних гемодинамических расстройств в мелких сосудах поможет предотвратить развитие тяжелых осложнений. Многочисленные проведенные клинические исследования показывают, что снижение распространенности и тяжести осложнений СД возможно в настоящее время только за счет внедрения в практику высокоэффективных методов профилактики, диагностики и лечения [Калашникова М.Ф. и др., 2010].

Ранняя инвалидизация и смертность пациентов с СДС вследствие окклюзионных поражений периферических артерий приводит к необходимости поиска путей улучшения реологических свойств крови и оптимизации фармакотерапии больных с СДС, что явилось основой для планирования данной работы.

Степень научной разработанности проблемы

Несмотря на большой накопленный опыт в лечении больных с СДС, степень научной разработанности проблемы эффективного консервативного лечения остается достаточно невысокой. Относительно недавно на российском фармацевтическом рынке появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые широко используются для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА); для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). ПОАК одобрены к применению в РФ и зарегистрированы в государственном реестре лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Эффективность и безопасность ПОАК при ведении пациентов с вышеперечисленными заболеваниями были подтверждены в многоцентровых научных клинических исследованиях: AMPLIFY, RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE. Также недавно появились данные об эффективности некоторых ПОАК в профилактике острой ишемии конечностей и снижении общей смертности у пациентов с ИБС или заболеванием периферических артерий (ЗПА) - в комбинированной терапии с антиагрегантами [Costa G. et al., 2021]. В 2017г. в Барселоне на Конгрессе европейского общества кардиологов были продемонстрированы данные о статистически значимом снижении больших ампутаций (на 31%) у пациентов с ЗПА, которые находились на терапии ПОАК по сравнению с монотерапией антиагрегантами (Anand S. Rivaroxaban in

stable peripheral or carotid artery disease). Наше исследование является первым в РФ по изучению эффективности и безопасности ПОАК в терапии СДС у пациентов СД 2 и ФП (показанием к назначению ПОАК было наличие ФП).

Данное диссертационное исследование является оригинальным и позволяет оценить клиническую целесообразность назначения ПОАК при СДС.

Цель исследования

Выработать подходы к оптимизации терапии СДС у пациентов с СД 2 путем включения в терапию ПОАК и оценить их клиническую эффективность.

Основные задачи исследования

1. На основании данных ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа изучить особенности ведения больных с СДС в Волгограде и Волгоградской области, оценить степень соответствия стандартам и определить для региона преобладающую модель пациента с СДС.

2. Изучить структуру назначений антибактериальной терапии пациентам с СДС в ЛПУ Волгограда и Волгоградской области с учетом данных о структуре возбудителей и выявленных региональных показателей резистентности, определить объем потребления, а также оценить соответствие используемой антибактериальной терапии национальным рекомендациям.

3. В ходе проспективного клинико-эпидемиологического исследования изучить диагностические возможности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в выявлении процессов нарушения кровообращения микроциркуляторного русла нижних конечностей при СДС.

4. В ходе проспективного клинико-фармакологического исследования изучить эффективность включения в терапию больных с СДС дабигатрана и ривароксабана, а также оценить диагностические возможности метода ЛДФ для контроля эффективности антикоагулянтной терапии ПОАК.

5. Предложить алгоритм оптимизации фармакотерапии больных с СДС в ЛПУ Волгограда и Волгоградской области.

6. Оценить полноту правового регулирования действий и поддержки в принятии решений врача при диагностике и лечении СДС по действующим международным и российским согласительным документам (клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи).

Научная новизна

1. Впервые определена преобладающая модель пациента с СДС для Волгограда и

Волгоградской области, что позволяет более точно планировать в регионе финансовые расходы на лечение данной нозологии.

2. Впервые проведена оценка качества оказания медико-санитарной помощи больным с СДС, жителям Волгограда и Волгоградской области, и выявлены факторы, снижающие эффективность фармакотерапии данного осложнения СД.
3. Впервые изучена региональная резистентность возбудителей и рациональность антибактериальной терапии при СДС в ЛПУ Волгограда и Волгоградской области.
4. Впервые изучена эффективность включения в терапию больных с СДС дабигатрана и ривароксабана и предложен алгоритм выбора фармакотерапии.
5. Впервые обоснована возможность использования метода ЛДФ для ранней диагностики СДС и оценки эффективности его лечения.
6. Впервые проведен систематизированный анализ нормативной базы по диагностике и лечению СДС.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования в практику

На основании результатов работы создана и зарегистрирована база данных пациентов с СДС в Федеральном институте промышленной собственности.

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием для внедрения в практику работы врачей - эндокринологов алгоритма назначения ПОАК при СДС и ФП, что после проведения дополнительных исследований может стать основой для внесения изменений в инструкцию по применению данных препаратов в части расширения показаний к применению ПОАК при СДС без сочетания с ФП.

Разработаны и внедрены методические указания для врачей по использованию ЛДФ для ранней диагностики СДС, а также уточнения стадий СДС и оценки эффективности терапии ПОАК.

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку позволяют научно обосновать методические подходы к выбору эффективных, безопасных ПОАК при лечении СДС у пациентов с СД 2 и повысить качество оказания медико-санитарной помощи данной группе пациентов.

Методология и методы исследования

При выполнении научного исследования были использованы эмпирические, теоретические и математические методы.

Теоретические методы включали изучение литературных данных об эпидемиологии заболевания, структуре летальности, роли ишемии тканей в развитии заболевания, диагностических возможностях раннего выявления заболевания, современных способах консервативного лечения. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и российских ученых в области клинической фармакологии, эндокринологии, доказательной медицины, медицинской статистики.

Эмпирические методы включали научное наблюдение, опрос и эксперимент. Задачей научного наблюдения стало изучение эффективности консервативных методов лечения при ретроспективном анализе данных. В ходе опроса и экспериментального этапа изучены эффективность и безопасность включения в терапию новых оральных антикоагулянтов. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах проведения клинических исследований, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ, международных правилах «Надлежащей клинической практики» с использованием специальных медицинских методов.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным фармакоэпидемиологического анализа, в Волгограде и Волгоградской области в настоящее время низкая эффективность консервативного лечения пациентов с СДС.

2. Терапия ПОАК повышает эффективность лечения СДС, что позволяет рекомендовать проведение дополнительных исследований по включению в инструкцию этих препаратов новых показаний к применению – СДС, I-III стадии.

3. Метод ЛДФ может использоваться для выявления ранних гемодинамических расстройств у пациентов с СД 2, что позволяет своевременно диагностировать и начинать активную консервативную терапию СДС.

4. Метод ЛДФ может использоваться для оценки эффективности фармакотерапии ПОАК при СДС.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов достигнута за счет использования достаточного числа наблюдений и формирования однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения; использования современных методов лабораторных и инструментальных исследований; методов статистической обработки данных.

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2 статьи опубликованы в изданиях Scopus.

Материалы диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на 73-й, 74-й, 75-й, 76-й, 77-й, 78-й открытых научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием (Волгоград 2015;2016;2017;2018;2019;2020); Международной конференции «Доказательная медицина: достижения и барьеры» (Казань, 2015); XX Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград,2016); Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология» (Ставрополь, 2018); II Всероссийской научно-практической конференции «Менеджмент в здравоохранении: вызовы и риски XXI века» (Волгоград,2018); III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения, и хирургические инфекции» (Москва,2019).

Личный вклад автора

Автором был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах диссертационного исследования. Автором выполнены сбор первичных данных, статистическая обработка данных, описание результатов исследования, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление рукописи.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов работы, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 143 источника, из них 76 отечественных и 67 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 42 рисунками и содержит 16 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой проблеме оптимизации результатов лечения больных с СДС. Проанализирована роль нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей в развитии СДС. Проведена оценка диагностических возможностей выявления ишемии тканей при СДС.

Вторая глава работы содержит описание материалов и методов исследования.

Исследование выполнено в четыре этапа:

Первый этап - комплексное фармакоэпидемиологическое исследование:

- сравнительное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации (510 историй болезней и листов врачебных назначений) пациентов с СДС на фоне СД 2, находившихся

на лечении в хирургических отделениях стационаров Волгограда и Волгоградской области за период 2011 - 2015 гг.

Критерии включения для I этапа исследования: возраст пациентов > 18 лет; диагноз СДС (верифицированный согласно российским и международным диагностическим критериям) на фоне СД 2 (верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999г.)). Критерии исключения из исследования: онкологические заболевания; туберкулез; ВИЧ-инфекция; беременные женщины.

- фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных препаратов с использованием PDD методологии.

Второй этап - проспективное исследование: изучение микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с СД 2 и у пациентов с СДС с помощью метода ЛДФ. В исследование были включены пациенты Волгоградского областного эндокринологического центра Волгоградской областной клинической больницы № 1. В исследовании приняли участие 50 пациентов с СД 2 и ФП, 50 пациентов с СДС и ФП (с I-III степенями СДС по классификации Wagner и 30 здоровых добровольцев.

Критерии включения на II этапе исследования: возраст пациента >18 лет; диагноз СДС (верифицированный согласно российским и международным диагностическим критериям) на фоне СД 2 (верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999г.)); постоянная форма ФП (верифицированная согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2017г.); наличие подписанной формы информированного согласия пациента. Критерии исключения из исследования: онкологические заболевания; туберкулез; ВИЧ-инфекция; беременные женщины.

В исследовании оценивался исходный кровоток и гемодинамические расстройства в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС с помощью метода ЛДФ на лазерном анализаторе микроциркуляции крови для врача общей практики ЛАКК-ОП с 2-мя каналами регистрации (производитель ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Прибор разрешен к медицинскому применению на основании регистрационного удостоверения на медицинское изделие Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2010/07442 от 22.04.2010 г. Декларация о соответствии № РОСС RU.ИМ18.Д00095 от 11.07.2016г. принята на основании протоколов испытаний № 130МИ – 12.15 от 07.12.2015 г. ООО ИЦ «РЭМТЕСТ» № РОСС RU.0001.21AB37, № 2016.D – 142.05MI от 16.05.2016г. ИЛЦ «МедТестПрибор» № РОСС RU.0001.21MP26. Прибор предназначен для оценки микроциркуляции (отражено и в названии прибора и в

инструкции к медицинскому изделию), поэтому прибор был нами использован для оценки микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с СД 2 и пациентов с СДС.

На третьем этапе выполнено простое открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности ПОАК при СДС и ФП. В комплексную терапию СДС были включены - ингибитор фактора Ха свертывающей системы крови (ривароксабан), ингибитор IIa фактора свертывающей системы крови (дабигатрана этексилат). Все пациенты получали терапию по основному заболеванию и сопутствующим согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи, на каждом визите выполнялась хирургическая обработка раны.

Критерии включения для III этапа исследования: возраст пациента >18 лет; диагноз СДС (верифицированный согласно российским и международным диагностическим критериям) на фоне СД 2 (верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999г.)); постоянная форма ФП (верифицированная согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2017 г.); наличие подписанной формы информированного согласия пациента. Критерии невключения пациентов в исследование: нозокомиальные инфекции; инфекционно-воспалительные заболевания у пациентов с онкологическими заболеваниями, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией; пациенты, получающие лекарственные препараты в рамках другого клинического исследования до включения в исследование; пациенты с лекарственной непереносимостью и повышенной чувствительностью к компонентам изучаемых препаратов; пациенты с анамнестическими сведениями об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования; пациенты, являющиеся военнослужащими или сотрудниками правоохранительных органов, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей; противопоказания, указанные в инструкции к исследуемым ПОАК (ривароксабан, дабигатрана этексилат).

Длительность наблюдения составила 3 месяца (12 недель).

Контрольные визиты:

«0» – скрининг, подписание информированного согласия, рандомизация;

«1» – через 4 дня от момента визита «0» (оценка эффективности и безопасности фармакотерапии, лабораторный мониторинг, ЛДФ);

«2» – через 30 дней от момента визита «0» (оценка эффективности и безопасности фармакотерапии, лабораторный мониторинг, ЛДФ);

«3» – через 3 месяца от визита «0», заключительный визит (оценка эффективности и безопасности фармакотерапии, лабораторный мониторинг, ЛДФ).

Критерии оценки эффективности фармакотерапии:

1. Эпителизация диабетической язвы (контроль по системе MEASURE);
2. Сроки заживления диабетической язвы – 4 и 12 недель;
3. Положительная динамика со стороны функционирования микрогемодиализного русла (оценка эффективности фармакотерапии с помощью метода ЛДФ).

Критерии безопасности проводимого лечения: развитие больших и небольших клинически значимых кровотечений. Оценка риска развития геморрагических осложнений у больных проводилась во время визитов в течение всего периода наблюдения. Больших и небольших клинически значимых кровотечений в ходе исследования в обеих группах зарегистрировано не было.

Прошли скрининг и приняли непосредственное участие в исследовании 46 пациентов: 24 пациента в группе ривароксабана и 22 пациента в группе дабигатрана. После подписания информированного согласия все пациенты были рандомизированы:

Группа I. Ривароксабан (Ксарелто®, Байер Фарма АГ, Германия) - ривароксабан по 1 таблетке 20 мг один раз в сутки (с первого дня лечения).

Группа II. Дабигатран этексилат (Прадакса®, Берингер Ингельхайм ЛТД) - дабигатран по 1 таблетке 150 мг два раза в сутки (с первого дня лечения).

В настоящее время назначение ПОАК пациентам с СДС невозможно и является «off-label», т.к. в показаниях к применению ПОАК нет указания на СДС. Все пациенты, включенные в проспективное исследование, имели не только СДС, но и постоянную форму ФП, при которой показан длительный прием ПОАК. Поэтому в нашем исследовании ПОАК назначались строго в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению.

На четвертом этапе проведено эпидемиологическое исследование: оценка действующей нормативно-правовой поддержки принятых решений врачом при лечении больных с СДС.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов непараметрической статистики для оценки межгрупповых различий: критерий Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку, критерий Манна-Уитни - для сравнения двух независимых групп по количественному признаку. Для определения характера распределения

полученных нами данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Различия между группами полученных данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

В **третьей главе** представлены результаты собственного фармакоэпидемиологического исследования по оценке качества медико-санитарной помощи больным с СДС.

Из 510 пациентов немного большую часть составили женщины - 257 (50,4%), мужчины - 253 (49,6%). Средний возраст пациентов составил $66,3 \pm 10,7$ лет (min-33, max-96). Средний стаж диабета у пациентов с СДС составил $13,6 \pm 6,9$ лет (min-1, max-40), при этом у женщин он составил $13,6 \pm 6,9$ лет (min - 1, max - 40), у мужчин $11,7 \pm 6,2$ лет (min - 1, max - 30). По результатам фармакоэпидемиологического исследования была определена преобладающая среднестатистическая модель пациента с СДС среди жителей нашего региона: это мужчина или женщина, $66,3 \pm 10,7$ лет, со стажем диабета $13,6 \pm 6,9$ лет, неработающий пенсионер, с наличием макроангиопатии (ИБС, заболевания артерий нижних конечностей), с трофическими язвами кожного покрова нижних конечностей.

Анализ качества оказания помощи пациентам с СДС жителям нашего региона выявил, что диагностический алгоритм, используемый врачами региона у пациентов с СДС, согласно медицинской документации, не соответствовал современным КР по ведению пациентов с СДС. Стандарты специализированной медицинской помощи при СД и СДС практикующими врачами не выполнялись в должном объеме.

Фармакотерапия пациентов с СДС, направленная на компенсацию углеводного обмена, включала назначения инсулинов и пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). При I степени СДС монотерапия инсулинами была назначена в 50%, монотерапия ПССП в 37,5%, комбинированная терапия инсулинами и ПССП в 12,5%. При II степени СДС: монотерапия инсулинами была назначена в 62%, монотерапия ПССП в 29%, комбинированная терапия инсулинами и ПССП в 9%. При III степени СДС: монотерапия инсулинами была назначена в 83%, монотерапия ПССП в 12%, комбинированная терапия инсулинами и ПССП в 5%. При IV степени СДС: монотерапия инсулинами была назначена в 96%, комбинированная терапия инсулинами и ПССП в 4%.

В структуре инсулинотерапии, применяемой у больных с СДС, преобладал базис-болюсный режим (84%), отвечающий требованиям современных российских и международных КР, как высокоэффективный метод для контроля гликемии. Назначения в группе инсулинов, согласно данным проведенного исследования, были представлены препаратами, имитирующими стимулированную секрецию инсулина – 49,5%; препаратами, имитирующими базальную секрецию инсулина – 49,3%; микст-инсулинами –

1,2%. Препараты, имитирующие стимулированную секрецию инсулина, включали инсулины короткого действия - 95%, инсулины ультракороткого действия (аналоговые) – 5%. Препараты, имитирующие базальную секрецию инсулина, включали инсулины средней продолжительности действия - 88%, инсулины длительного действия -12%. Микст-инсулины составили 1,2% в общей доле назначений инсулинов. В 7,5% случаев были выявлены нерациональные схемы инсулинотерапии, на которых у пациентов не удалось достичь компенсации углеводного обмена.

ПССП были представлены следующими группами лекарственных средств: производные сульфонилмочевины (72%), бигуаниды (22%), ингибиторы ДПП-4 (2%), комбинированные ЛП (4%). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии назначений эндокринологами г. Волгограда таких классов ПССП, как ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, меглитиниды, представленных на российском фармацевтическом рынке.

По результатам нашего исследования при анализе флоры раневого отделяемого у пациентов с СДС было выявлено преобладание грамположительной флоры (54%). Стоит отметить, что наиболее частыми микроорганизмами у пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС были *St. aureus* (32,5%), *Enterococcus* (15,5%), *S. epidermidis* (12%).

В структуре назначений АБЛС у пациентов с СДС преобладали цефалоспорины III поколения, противомикробные препараты производные 5-нитроимидазола и фторхинолоны: при выявлении *St. aureus* в структуре назначений преобладали цефтриаксон (33%), метронидазол (21%), ципрофлоксацин (10%); при выявлении *Enterococcus* - цефтриаксон (34%), метронидазол (17%), ципрофлоксацин (14,5%); при выявлении *St. epidermidis* - цефтриаксон (34%), метронидазол (24%), ципрофлоксацин (12%). Важно отметить высокую резистентность выделенных возбудителей к назначаемым АБЛС: *St. aureus* был резистентен к цефтриаксону в 27% случаев, к ципрофлоксацину – в 15,5%; *Enterococcus* был резистентен к цефтриаксону в 67% случаев, к ципрофлоксацину - в 30%; *St. epidermidis* был резистентен к ципрофлоксацину в 42% случаев. Резистентность к метронидазолу аэробных возбудителей не определялась ввиду их природной резистентности. В ходе проведенного анализа установлено также несоответствие назначаемых АБЛС действующим Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей у пациентов с СДС.

По результатам мониторинга PDD – показателей по всем назначаемым АБЛС при СДС, полученных нами в результате исследования медицинской документации за 5 лет, были получены следующие результаты (таблица 1):

- в 2011 г. избыточное потребление АБЛС (PDD: DDD ratio > 1) было выявлено для трех групп препаратов (пенициллины, тетрациклины, карбапенемы) и для метронидазола. Недостаточное потребление (PDD: DDD ratio < 1) встречалось в шести группах АБЛС: гликопептиды, циклические полипептиды, хинолоны/фторхинолоны, противомикробные ЛС, цефалоспорины, линкозамиды.

- в 2015 г. избыточное потребление АБЛС (PDD: DDD ratio > 1) было выявлено для двух групп препаратов: пенициллины, тетрациклины. Недостаточное потребление (PDD: DDD ratio < 1) встречалось в трех группах АБЛС: хинолоны/фторхинолоны, противомикробные ЛС и цефалоспорины.

Таблица 1. Сравнительный PDD-анализ антибактериальных лекарственных средств в 2011 и 2015 гг.

PDD:DDD ratio	2011 год	2015 год
PDD: DDD >1	22%	20%
PDD: DDD =1	28%	40%
PDD: DDD <1	50%	40%

В четвертой главе представлены результаты проспективного исследования – изучение микроциркуляции в нижних конечностях с помощью метода ЛДФ (таблица 2).

Таблица 2. Результаты оценки микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с разными стадиями СДС на фоне СД 2 (медианы, интерквартильный размах).

Параметр ЛДФ-граммы	Группа контроля (здоровые добровольцы)	I степень СДС 14%	II степень СДС 30%	III степень СДС 56%
ПМ, пф.ед.	12,9 (10,2 – 15,4)	9,2 (4,31-15,02)	12,5 (3,26-15,4) ³	4,62 (1,34-8,21) ³
СКО, пф.ед.	1,28 (1,0 – 1,5)	0,97 (0,68-1,89)	1,07 (0,56-2,38)	0,74 (0,11-1,45)
K _v	10,8 (6,4 -15)	11,1 (7,19-19,48)	11,1 (4,87-17,94)	13,85(6,32-23,92)
A _{max} E	0,29 (0,22-0,34) ¹	0,46 (0,09-0,9) ^{1,2}	0,28 (0,11-0,82) ²	0,3 (0,02-1,1)
A _{max} H	0,42 (0,36-0,48)	0,36 (0,12-0,7)	0,32 (0,11-0,78)	0,31 (0,02-1,31)
A _{max} M	0,28 (0,21-0,31)	0,29 (0,16-0,68)	0,28 (0,1-0,68)	0,34 (0,02-1,33)
A _{max} R	0,31 (0,24-0,36)	0,23 (0,13-0,27)	0,18 (0,13-0,33)	0,16 (0,04-0,8)
A _{max} C	0,92 (0,72-1,1) ¹	0,64 (0,43-0,9) ¹	0,65 (0,25-0,87) ³	0,31 (0,05-0,56) ³
1- Статистическая значимость p < 0,05 между группой контроля и I степенью СДС 2- Статистическая значимость p < 0,05 между I и II степенями СДС 3- Статистическая значимость p < 0,05 между II и III степенями СДС				

Полученные результаты, представленные в таблице 2 позволили нам определить специфические особенности микроциркуляции для каждой из стадий СДС:

- при I степени СДС – сниженные показатели перфузии, пульсовой и дыхательной волн до 30%, высокое микроциркуляторное давление, признаки дилатации мелких артерий и крупных артериол;

- при II степени СДС – нормальные показатели перфузии, сниженные показатели пульсовой и дыхательной волн до 40%, прогрессирующее увеличение микроциркуляторного давления;

- при III степени СДС – сниженные показатели перфузии в 2 раза, сниженные показатели пульсовой и дыхательной волн более, чем на 50%, прогрессирующее увеличение микроциркуляторного давления, усиленный кровоток по артериоло-венолярному шунту вследствие выраженного дефицита нутритивного кровотока.

В пятой главе представлены результаты проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения ривароксабана и дабигатрана у пациентов с СДС.

Внутри групп пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от риска кровотечений по шкале HAS BLED: в I группе - 25% пациентов имели высокий риск кровотечений (подгруппа А) и 75% пациентов имели низкий риск кровотечений (подгруппа В); во II группе – 100% пациентов имели низкий риск кровотечений (подгруппа В).

Через 4 недели полной эпителизации язвы удалось достичь у 41,6% пациентов в группе I (ривароксабан) и у 36,3% пациентов в группе II (дабигатран) ($p < 0,05$). Через 12 недель терапии это преимущество сохранилось. В группе I (ривароксабан) полной эпителизации язв достигли у 58,3% пациентов и у 45,4% пациентов в группе II (дабигатран) ($p < 0,05$). Так как пациенты с высоким риском были только в группе I, то мы провели сравнение только внутри данной группы и констатируем, что ривароксабан клинически был эффективнее на 11,1% у пациентов с высоким риском кровотечения (подгруппа А) ($p < 0,05$).

При сравнении клинической эффективности ПОАК у пациентов с разными степенями СДС получили: при I степени оба антикоагулянта показали сопоставимую эффективность (к 12 неделе заживление язв в 100% случаев), при II степени ривароксабан был более эффективен, чем дабигатран (100% заживления против 66,6% через 12 недель) ($p < 0,05$). В группе I (ривароксабан) среди пациентов с III степенью СДС через 12 недель

удалось достичь заживления язвы до I степени в 40% случаев, в группе II (дабигатран) – в 30% случаев.

Динамика со стороны функционирования микрогемодиализаторного русла на фоне фармакотерапии ПОАК при СДС оценивалась впервые с помощью метода ЛДФ. При флоуметрии на этапе скрининга у пациентов с СДС обеих групп были выявлены признаки ишемии в микроциркуляторном русле нижних конечностей, о чем свидетельствует сниженные показатели величины перфузии (ПМ), а также низкие показатели пульсовой (Ас) и дыхательной волны (Ад). Нужно отметить, что изменения данных показатели регистрировались у пациентов начальной стадии СДС ещё до клинических проявлений, что позволяет рассматривать этот инструментальный метод, как диагностический прогностический критерий ранних стадий СДС.

В обеих группах на фоне приема антикоагулянтов мы получили рост параметров лазерной доплеровской флоуметрии (таблицы 3 и 4), что означало значимое улучшение микроциркуляции и согласовывалось с регистрируемой динамикой эпителизации диабетических язв. В группе I (ривароксабан) достигнуто увеличение показателя микроциркуляции на 53,51% ($p=0,02$), пульсовой волны на 124% ($p=0,003$), дыхательной волны на 59,38% ($p=0,007$). В группе II (дабигатран) достигнуто увеличение показателя микроциркуляции на 48,46% ($p=0,02$), пульсовой волны на 73,08% ($p=0,003$), дыхательной волны на 47,06% ($p=0,03$).

Таблица 3. Оценка эффективности включения в терапию пациентов с СДС ривароксабана (в динамике).

Показатели ЛДФ	СДС I стадия (27,2%)		
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф.ед.	7,91 (7,79-11,43) ³	8,4(8,21-15,76)	9,45(7,81-20,35) ³
Ас, пф. ед.	0,32(0,27-0,46) ^{1,3}	0,61(0,42-0,98) ¹	0,62(0,4-0,99) ³
Ад, пф. ед.	0,14(0,11-0,22)	0,15(0,12-0,19)	0,18(0,12-0,32)
СДС II стадия (27,2%)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф.ед.	13,13(9,1-21,83)	12,35(11,0-18,0)	12,61(11,23-19,77)
Ас, пф. ед.	0,44(0,42-0,63) ³	0,9(0,64-1,34)	1,33(0,61-1,52) ³
Ад, пф. ед.	0,18(0,16-0,22) ¹	0,21(0,18-0,24) ¹	0,2(0,18-0,28)
СДС III стадия (45,6%)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф.ед.	4,63(4,06-9,88) ³	8,64(7,63-9,06) ²	12,15(6,08-19,38) ^{2,3}
Ас, пф. ед.	0,29(0,15-0,45) ^{1,3}	0,7(0,34-1,23) ¹	0,94(0,44-1,2) ³
Ад, пф. ед.	0,15(0,1-0,32) ³	0,21(0,13-0,25) ²	0,39(0,25-0,55) ^{2,3}
1- Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 4 недели 2- Статистическая значимость $p < 0,05$ через 4 недели и через 12 недель 3- Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 12 недель			

Таблица 4. Оценка эффективности включения в терапию пациентов с СДС дабигатрана (в динамике).

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

В **шестой главе** представлены результаты анализа действующей зарубежной и российской нормативно-правовой документации, которая доступна и может быть использована практикующими врачами при ведении пациентов с СДС для принятий решений.

В результате проведенного анализа были выявлены разночтения по использованию практикующими врачами нормативной базы. Исходя из реальной клинической практики, мы получили следующие данные: врачи общей практики (терапевты) при ведении пациентов с СДС руководствуются краткими протоколами ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике, врачи хирурги - практическим руководством по антимикробной терапии. Для более углубленного поиска информации терапевты используют алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, а хирурги - Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей». Врачи эндокринологи руководствуются более обширным перечнем документов: российские КР по диагностике и лечению СДС, руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете, алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, Федеральные КР по

обеспечению эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с СД, практическое руководство по антимикробной терапии, что объясняется их узкой специализацией.

Отсутствие единой нормативной базы, на которую могли бы опираться врачи в принятии решений, послужило основанием для определения оптимальных КР для ведения пациентов с СДС. Оптимальными (100%) принимались КР, содержащие все необходимые в работе врача разделы: описание групп риска СДС; наличие классификации СДС для постановки диагноза; наличие диагностического алгоритма; описание методов разгрузки пораженной конечности; описание тактики хирургической обработки раны, наличие алгоритма по коррекции сахароснижающей терапии; описание особенностей инфекционного процесса и микрофлоры при СДС; описание тактики антибактериальной терапии; выбор повязок для местного лечения; описание психосоциальных факторов, влияющих на течение СДС и меры психосоциальной поддержки пациентов; описание мер профилактики СДС; маршрутизация пациентом к специалистам узкого профиля для решения вопроса об оперативном лечении, вопросы реабилитации пациентов с СДС. В результате проведенного анализа с позиции соответствия вышеперечисленным параметрам получили следующие результаты: КР «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» содержат 67% требующейся в работе врача информации по СДС; КР по диагностике и лечению СДС («Российская ассоциация эндокринологов», «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции») – 60%; краткие протоколы ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике – 53%; КР «Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия) – 27%; Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» - 33%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные в нашем исследовании позволили определить персонализированный подход к ведению пациентов с СД 2 с различными стадиями СДС с включением в терапию ПОАК: ривароксабана и дабигатрана (рисунок 1), а также определить алгоритм поддержки принятия решения практикующими врачами при ведении пациентов с СДС на основе нормативно-правовой документации (таблица 5):

Таблица 5. Алгоритм поддержки принятия решения практикующими врачами при диагностике и лечении пациентов с СДС.

Задачи практического врача в ходе ведения пациента с СДС	Нормативно-правовые документы, содержащие необходимую информацию для практического врача по СДС (ранжированы по объему имеющейся информации)
Диагностика СДС	
Определение групп риска СДС среди пациентов с СД	1,2,3,5
Формулировка диагноза СДС (классификация СДС)	1,2,5
Клиническая диагностика	1,2,3
Лабораторная диагностика СДС	4,2,5
Инструментальная диагностика СДС	1,2,3,4
Профилактика СДС у больных с СД	
Меры профилактики СДС	4,1,2
Кратность визитов в кабинет диабетической стопы в зависимости от категории риска развития СДС	1
Лечение СДС	
Консервативная терапия:	
Фармакотерапия по уровню гликемии	1,5
Фармакотерапия инфекционных процессов при СДС (тактика антибактериальной терапии)	5,1
Методы разгрузки конечности, выбор повязок	1,2,4,5
Выбор ортопедической обуви	1,4
Хирургическое лечение СДС	
Методы первичной обработки раны, показания и противопоказания	2,4
Социальная поддержка пациентов с СДС	
Признаки наличия психосоциальных факторов риска, тактика врача при наличии данных факторов	3
<p>Перечень действующих нормативно-правовых документов по вопросам СДС:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД»; 2) Клинические рекомендации по диагностике и лечению СДС («Российская ассоциация эндокринологов», «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции»); 3) Краткие протоколы ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике; 4) Клинические рекомендации «Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия); 5) Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей». 	

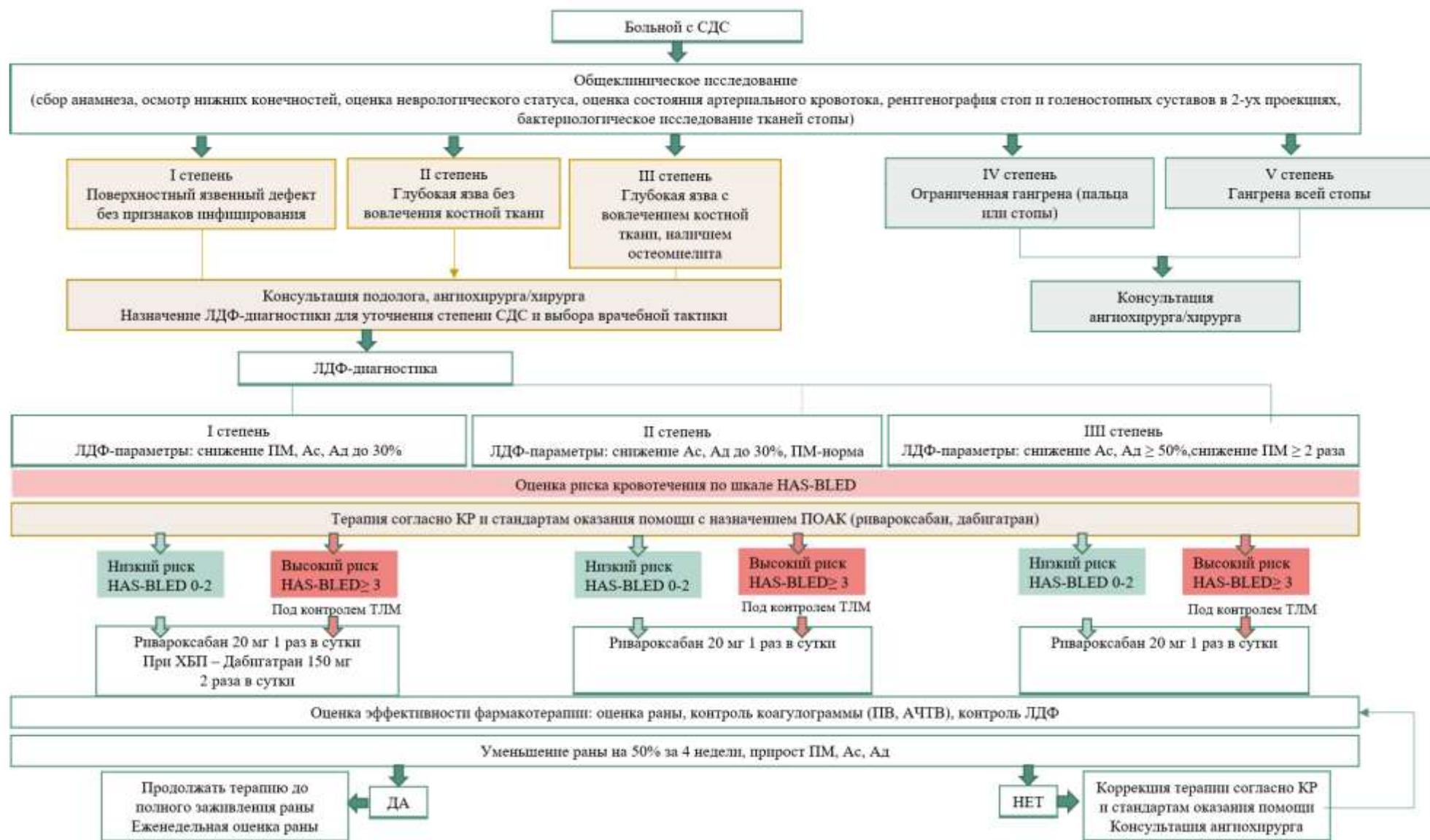


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при ведении пациентов с СДС.

ВЫВОДЫ

1. Ведение пациентов с СДС в регионе не соответствовало КР и стандартам оказания медицинской помощи в 100 % историй болезней: оценка состояния углеводного обмена не была проведена в 21% случаев, оценка нарушений артериального кровотока с помощью дуплексного сканирования артерий нижних конечностей не проводилась в 86%; бактериологическое исследование раневого отделяемого отсутствовало в 78,3%; диагностика диабетической полинейропатии и диагностика поражения костных структур не проводились в 100% случаев.

2. Установлено, что в Волгограде и Волгоградской области преобладает модель пациента с СДС, — это мужчина или женщина, $66,3 \pm 10,7$ лет, со стажем диабета $13,6 \pm 6,9$ лет, неработающий пенсионер, с наличием макроангиопатии (ИБС, заболевания артерий нижних конечностей), с трофическими язвами кожного покрова нижних конечностей.

3. Установлено, что врачебные назначения больным СДС по коррекции углеводного обмена в целом соответствуют стандартам оказания медицинской помощи, однако отмечается выраженная фармакотерапевтическая инертность в схемах терапии. В группе инсулинов препараты, имитирующие стимулированную секрецию инсулина представлены только в 49,5% случаев (инсулины короткого действия – 95% и аналоговые инсулины – 5%); препараты, имитирующие базальную секрецию инсулина – 49,3% случаев (инсулины средней продолжительности действия – 88% и инсулины длительного действия – 12%); микст-инсулины – 1,2%. В группе ПССП: производные сульфонилмочевины назначаются в 72% случаев, бигуаниды – 22%, ингибиторы ДПП-4 – 2%, комбинированные ПССП – 4%.

4. В структуре выделенных возбудителей по данным бактериологического посева раневого отделяемого стоп больных с СДС- жителей Волгограда и Волгоградской области преобладают *St.aureus* – 32,5% случаев, *Enterococcus* – 15,5%, *St. Epidrmidis* – 12%.

5. Врачебные назначения в части назначения АБЛС больным с СДС не соответствуют КР. При выявлении у больных с СДС *St. aureus* в структуре назначений лидируют назначения цефтриаксона (33%), метронидазола (21%), ципрофлоксацина (10%). При выявлении *Enterococcus* структура назначений сохраняется и преобладают цефтриаксон (34%), метронидазол (17%), ципрофлоксацин (14,5%). При выявлении *St. epidermidis* в структуре назначений преобладают цефтриаксон (34%), метронидазол (24%), ципрофлоксацин (12%).

6. В регионе имеется положительная тенденция в структуре потребления АБЛС: недостаточное потребление (PDD: DDD ratio <1) снизилось на 10%, избыточное

потребление АБЛС (PDD: DDD ratio > 1) снизилось на 2%, а количество АБЛС с PDD: DDD ratio=1 увеличилось на 12%, что свидетельствует о соблюдении стандартов оказания медицинской помощи большим числом практикующих врачей.

7. Методом ЛДФ определили, что для СДС специфичен спастический тип микроциркуляции нижних конечностей с различными особенностями при разных степенях СДС: при I степени СДС – сниженные показатели перфузии, пульсовой и дыхательной волн до 30%, высокое микроциркуляторное давление, признаки дилатации мелких артерий и крупных артериол; при II степени СДС – нормальные показатели перфузии, сниженные показатели пульсовой и дыхательной волн до 40%, прогрессирующее увеличение микроциркуляторного давления; при III степени СДС – сниженные показатели перфузии в 2 раза, сниженные показатели пульсовой и дыхательной волн более, чем на 50%, прогрессирующее увеличение микроциркуляторного давления, усиленный кровоток по артериоло-веноулярному шунту вследствие выраженного дефицита нутритивного кровотока.

8. Применение ривароксабана у больных с СДС и ФП вызывает увеличение ПВ на 41,72% и АЧТВ на 28,89%; улучшает кровоток в микроциркуляторном русле: по данным ЛДФ - прирост перфузии на 53,51%, прирост пульсовой волны на 124%, прирост дыхательной волны на 59,38%.

9. Применение дабигатрана у больных с СДС и ФП вызывает увеличение ПВ на 24,89% и АЧТВ на 36,03%; улучшает кровоток в микроциркуляторном русле: по данным ЛДФ - прирост перфузии на 48,46%, прирост пульсовой волны на 73,08%, прирост дыхательной волны на 47,06%.

10. Ривароксабан по сравнению с дабигатраном у пациентов с СДС и ФП был клинически более эффективен: на фоне терапии ривароксабаном полная эпителизация диабетической язвы через 12 недель в 58,3%, на фоне терапии дабигатраном – в 45,4%.

11. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» содержат 67% необходимой врачам информации для ведения пациентов с СДС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать метод ЛДФ для ранней диагностики процессов нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС и для уточнения степени.

2. Рекомендовать метод ЛДФ для подбора доз и контроля эффективности терапии ПОАК у пациентов с СДС.

3. Рекомендовать продолжить клинические исследования применения ПОАК (ривароксабан и дабигатран) для лечения пациентов с СДС без ФП с целью включения в инструкции нового показания к применению этих препаратов.

4. Рекомендовать врачам ЛПУ региона использовать разработанный в диссертации алгоритм выбора ПОАК при их назначении больным с СДС: для лечения пациентов с I степенью рекомендовать ривароксабан или дабигатран; с II и III степенями- ривароксабан, поскольку он превосходит по эффективности дабигатран при более тяжелых поражениях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых Высшей Аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ:

1. Бутранова О.И., Раздрогина Т.Н. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии инфекций кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета типа 2 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. - № 2(54). – С. 67-70.
2. Кузьмина Т.Н., Рогова Н.В. Оценка структуры и эффективности сахароснижающей терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. –2019. - №3 (71). – С.47-50.
3. Кузьмина Т.Н., Рогова Н.В., Хохлова И.В., Вачугова А.А. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях на фоне синдрома диабетической стопы // Трудный пациент. – 2020. - № 3, ТОМ 18. – С. 38-40.

Работы, опубликованные в журналах индексируемых в базе данных Scopus:

4. Кузьмина Т.Н., Рогова Н.В. Стратификация факторов, влияющих на эффективность антибактериальной терапии раневых дефектов при синдроме диабетической стопы // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. - № 9-10, Т.64. – С. 33-38.
5. Петров В.И., Рогова Н.В., Кузьмина Т.Н., Лишута А.С. Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. - № 17(4). – С. 552-556.

Работы в научных сборниках и журналах:

6. Razdrogina T.N., Butranova O.I. Antibiotics for skin and soft tissues infections in type 2 Diabetes Mellitus // International Journal of Risk and Safety in Medicine. – 2015. - № S1, T.27. – P. S57-S58.
7. Раздрогина Т.Н. Клинико-фармакологическая оценка рациональности выбора и эффективности антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями кожи и мягких

тканей на фоне сахарного диабета 2 типа // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины, материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. – 2015. – С.372-373.

8. **Кузьмина Т.Н.,** Бутранова О.И. Фармакоэпидемиологический анализ сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом диабетической стопы // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. – 2016. – С.301.

9. **Кузьмина Т.Н.** Клинико-фармакологическая оценка гипогликемической терапии у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета 2 типа // В книге: XX Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. Тезисы докладов. Под общей редакцией В.И.Петрова. – 2016. – С. 160-162.

10. **Кузьмина Т.Н.** Анализ этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей инфекций кожи и мягких тканей у больных сахарным диабетом 2 типа // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. – 2017. – С.78.

11. **Кузьмина Т.Н.,** Рогова Н.В., Алимова Н.Т. Исторические аспекты изучения гнойно-некротических поражений стопы у больных сахарным диабетом // Наука и инновация (серия естественных наук). – 2017. - № 4. – С.49-53.

12. **Кузьмина Т.Н.,** Рогова Н.В. Особенности формирования нервно-психических расстройств при синдроме диабетической стопы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии (материалы международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология»). – 2018. - № 1. – С. 84-85.

13. **Кузьмина Т.Н.,** Мясникова А.И., Лучина О.Н. Фармакоэпидемиологическая оценка потребления антибактериальных препаратов с использованием PDD-методологии // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ. – 2018. – С.68-69.

14. **Kuzmina T.N.** Analysis of the quality of medical care provided to patients with diabetic foot syndrome: pharmacoepidemiological study // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ. – 2018. – С.607.

15. **Кузьмина Т.Н.** Анализ качества оказания помощи пациентам с синдромом диабетической стопы по данным фармакоэпидемиологического исследования // В сборнике: Менеджмент в здравоохранении: вызовы и риски XXI века. Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции. – 2018. – С.463-466.
16. **Кузьмина Т.Н.** Определение модели пациента с синдромом диабетической стопы жителей г.Волгограда для региональных фармакоэкономических стандартов // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ. – 2019. – С.78-79.
17. **Кузьмина Т.Н.,** Рогова Н.В. Характеристика микроциркуляторных нарушений у больных с синдромом диабетической стопы // В книге: Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции. Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – 2019. – С.45.
18. **Кузьмина Т.Н.,** Рогова Н.В. Особенности формирования нервно-психических расстройств при синдроме диабетической стопы и их фармакологическая коррекция // Лекарственный вестник. – 2020. - № 3 (79), Том 14. – С.3-6.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АБЛС – антибактериальные лекарственные средства
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 ВТЭ – венозная тромбоэмболия
 ЗПА – заболевания периферических артерий
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КР – клинические рекомендации
 ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
 ПВ – протромбиновое время
 ПМ – показатель микроциркуляции
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
 ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
 СД – сахарный диабет
 СДС – синдром диабетической стопы
 СКО – среднеквадратичное отклонение
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФП- фибрилляция предсердий

PDD – prescribed daily dose

AmaxC – максимальная амплитуда пульсовой волны

AmaxE – максимальная амплитуда эндотелиальной волны

AmaxH – максимальная амплитуда нейрогенной волны

AmaxM– максимальная амплитуда миогенной волны

AmaxR – максимальная амплитуда дыхательной волны

Kv – коэффициент вариации

Пф.ед. – перфузионные единицы

КУЗЬМИНА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА

**РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук