

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Кузьмина Татьяна Николаевна

**РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Рогова Наталия Вячеславовна

ВОЛГОГРАД – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Синдром диабетической стопы: современное состояние проблемы	12
1.2. Факторы прогрессирования синдрома диабетической стопы	17
1.3. Основные причины летальности при синдроме диабетической стопы	20
1.4. Патогенетические основы нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей в развитии синдрома диабетической стопы	23
1.4.1. Диагностические возможности выявления ишемии тканей при синдроме диабетической стопы	25
1.5. Фармакотерапия синдрома диабетической стопы	28
1.5.1. Основные принципы терапии синдрома диабетической стопы	28
1.5.2. Возможности консервативного лечения синдрома диабетической стопы	30
1.5.3. Критерии оценки эффективности консервативного лечения синдрома диабетической стопы	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общие принципы проведения исследования	35
2.1.1. Условия проведения исследования	35
2.1.2. Этические аспекты проведения исследования	35
2.1.3. Персональные данные и конфиденциальность	35
2.2. Дизайн исследования	36
2.2.1. Регламент и методы исследования	36
2.2.2. Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование	37
2.2.3. Проспективное исследование: изучение микроциркуляции в нижних конечностях с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии	38
2.2.4. Проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана) у пациентов с синдромом диабетической стопы	40

2.2.5. Статистическая обработка результатов исследования	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
4.1. Определение модели пациента с синдромом диабетической стопы жителей Волгограда	46
3.2. Анализ качества оказания помощи пациентам с синдромом диабетической стопы жителей г. Волгограда	54
3.2.1. Соответствие диагностического поиска у пациентов с синдромом диабетической стопы современным клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи.....	54
3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ врачебных назначений сахароснижающей терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы в стационарах Волгограда	57
3.2.3. Стратификация факторов, влияющих на эффективность антибактериальной терапии раневых дефектов при синдроме диабетической стопы	61
3.2.3.1. Фармакоэпидемиологический анализ врачебных назначений антибактериальной терапии в соответствии с показателями резистентности выделенных возбудителей синдрома диабетической стопы к антибактериальным препаратам у пациентов с синдромом диабетической стопы_в стационарах Волгограда.....	69
3.2.3.2. Фармакоэпидемиологическая оценка потребления антибактериальных препаратов с использованием PDD-методологии	72
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ... 	76
4.1. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	76
4.2. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с синдромом диабетической стопы.....	80
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	87

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩЕЙ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ВРАЧОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	105
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134
ПРИЛОЖЕНИЕ	147
Приложение А.	147
Оценка кровотока 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)	147
Приложение Б. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED	148
Приложение В. Схема исследования	149
Приложение Г. Классификация вариантов инфекционного процесса у больных с диабетической стопой	150
Приложение Д. Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния и контроля за лечением у пациентов с синдромом диабетической стопы (без критической ишемии и с критической ишемией)	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) является одной из лидирующих причин общей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте [19]. Социальную значимость СД определяют его осложнения. Среди инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов с СД 2 (СД 2) особое место занимает синдром диабетической стопы (СДС). Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [1], «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 [115,127]. По статистике, до 90% больных госпитализируют в хирургические стационары в экстренном порядке в стадии необратимых клинических и морфологических изменений [57], около 85-90% случаев заканчивается ампутацией нижней конечности [32].

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 [64], расходы здравоохранения на лечение СДС составляют до 40% объема всех финансовых ресурсов, которые выделяются на лечение СД [28,119].

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 [27].

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 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 тромбоземболии (ВТЭ), тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА); для профилактики инсульта,

системных тромбоемболий 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 [133] об эффективности некоторых ПОАК в профилактике острой ишемии конечностей и снижении общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) - в комбинированной терапии с антиагрегантами (Pharmacodynamic Effects of Low-dose Rivaroxaban in Combination With Antiplatelet Therapies in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease Manifestations). 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.

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.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 17 работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 статья опубликована 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Синдром диабетической стопы: современное состояние проблемы

Одним из самых серьезных с медико-социальной и экономической точек зрения осложнений СД 2 является СДС. По данным International Diabetes Federation (IDF) за 2019 год, в мире больных сахарным диабетом более 463 млн., при этом на долю сахарного диабета 2 типа приходится до 90% случаев. По разным данным, у 60 млн пациентов в мире с СД поставлен диагноз СДС [113]. По частоте инвалидизации СД расположен на 3 месте после сердечно-сосудистых заболеваний и онкологических заболеваний. В 2015 г СД стал причиной смерти 5 млн человек, а это значит, что каждые 6 секунд умирает один пациент [114].

По данным Федерального регистра больных СД (ФРСД), в РФ на 01.01.2019г. на диспансерном учете - 4,58 млн человек, из них на долю СД 2 приходится до 92% случаев [20]. По последним данным, частота регистрации СДС (все стадии) в РФ составляет 1,9% при СД 2 (194,8/10 тыс. взрослого населения), со значительными межрегиональными различиями – от 0,07% до 10,3%, при этом число новых случаев СДС ежегодно увеличивается. Данное осложнение СД 2 распространено и в нашем регионе: Волгоградская область занимает 69 место среди всех регионов по РФ по распространенности СДС (73 пациента на 10 тыс. взрослых пациентов с СД 2 [13]. В группу риска развития СДС входят следующие категории пациентов: пациенты с дистальной полинейропатией на стадии клинических проявлений, лица с заболеваниями периферических артерий любого генеза, больные с деформациями стоп любого генеза, слепые и слабовидящие, больные с диабетической нефропатией и хронической болезнью почек (ХБП С3-5), одинокие и пожилые пациенты, злоупотребляющие алкоголем, курильщики [1].

Ведение пациентов с СДС требует к себе комплексного подхода со стороны многих специалистов: врача-ортопеда, сосудистого хирурга, специалиста по реабилитации и других, которые имеют большой опыт при лечении таких

пациентов [24, 143]. Важно отметить, что деятельность любого врача при работе пациентов с СДС определяется нормативной документацией. Основным документом в РФ, на который опираются врачи в своей профессиональной деятельности при ведении пациентов с СДС, являются «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», а также «Международное соглашение по диабетической стопе», которое регулярно переводится на русский язык с 2000 г. Эти документы базируются на международном опыте оказания помощи больным с СД и могут быть использованы в практической медицине. Однако в настоящее время нет единой классификации СДС, а, следовательно, отсутствует единообразие в формулировке диагноза практикующими врачами, это является проблемой для верифицирования стадий СДС при выборе тактики оказания специализированной помощи этим больным.

Первая классификация СДС по степени выраженности поражения тканей стопы, которая широко используется и в настоящее время, была дана в 1979 году Wagner F.W. [139]. Однако многие авторы считают недостатком классификации Вагнера отсутствие учета в ней различных вариантов сочетания факторов глубины поражения тканей, наличия инфекции и ишемии. Предпочтительнее выглядит классификация Техасского университета, которая оценивает риск возникновения язвы и риск ампутации и впервые была опубликована Lavaery L.A., Armstrong D.G., Harkless L.B. в журнале *Foot Ankle Surg.* в 1996 г. [123]. В 2000 г. Jeffcoat W.J., Macfarlane R.M., Treese K. (Великобритания) предложили новую систему классификации диабетических язв S(AD)SAD, основанную на пяти основных клинических признаках: Size (область и глубина), Sepsis (сепсис), Arteriopathy (артериопатия) и Denervation (денервация), где каждый из признаков градируется от 0 до 3, используя количественные и качественные критерии. Для стандартизации терминологии и определения последовательности подходов к клинической оценке раны при СДС в 2004 г. было предложено ведение медицинской документации пациентов с хроническими раневыми дефектами по системе MEASURE, включающей в себя ключевые параметры, используемые при

оценке и лечении таких ран: M (Measure) – измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь), E (Exudate) – экссудат (количество и качество), A (Appearance) – внешний вид (раневое ложе, тип ткани и количество), S (Suffering) – болевой синдром (характер и интенсивность боли), U (Undermining) – деструкция (наличие или отсутствие), R (Reevaluate) – наблюдение (регулярный контроль всех параметров), E (Edge) – край (состояние краев раны и окружающей кожи) [67,120]. В Российских клинических рекомендациях для формулировки диагноза СДС рекомендуют использовать классификацию по клиническим формам: нейропатическая форма (трофическая язва стопы, диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко)), ишемическая форма, нейроишемическая форма.

Ввиду отсутствия единой классификации для постановки диагноза СДС практикующие врачи термин «диабетическая стопа» трактуют по-разному. С одной стороны, это обстоятельство затрудняет своевременную верификацию СДС, а с другой – увеличивает процент недиагностированных диабетических стоп или, наоборот, приводит к гипердиагностике. Первое определение «диабетическая стопа» появилось в 1987 году в переводе с английского в докладе исследовательской группы ВОЗ по сахарному диабету. А в российскую литературу этот термин впервые ввел А. П. Калинин в 1991 г. в своей монографии «Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом». Определение синдрома диабетической стопы как совокупности патологических процессов, представляющих угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы, было широко раскрыто в 1998 году в российской монографии «Синдром диабетической стопы». Термин «синдром диабетической стопы» или «диабетическая стопа» объединяет целый ряд поражений нижних конечностей при СД. Ввиду значительного многообразия этих поражений правильное определение СДС для многих практикующих врачей остается проблематичным. Согласно Российским клиническим рекомендациям «СДС 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» [1]. В Международном соглашении по диабетической стопе «СДС характеризуется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с нарушением нервной системы и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести» [53]. Согласно международным рекомендациям, диагноз СДС не устанавливается «пожизненно» (за исключением хронической формы СДС – стопа Шарко) и должен сниматься после заживления язвы на нижних конечностях посредством терапевтических или хирургических методов лечения (ампутация).

Патогенез СДС многокомпонентен и в зависимости от преобладания определенного патогенетического фактора выделяют следующие формы СДС: нейропатическая, нейроишемическая, ишемическая. В мире, согласно научным данным, наиболее часто встречается нейропатическая форма – 60-70%, на втором месте - нейроишемическая форма – 20-30%, на третьем - ишемическая – 5-10% [29,53]. В Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдается схожее распределение по формам СДС: нейропатическая – 49%, нейроишемическая форма – 32,4%, ишемическая – 18,5% [13].

Следует отметить, что мониторинг частоты развития гнойно-деструктивных поражений нижних конечностей при СД представляет большие трудности в силу различных причин: 71% больных с СД 2 со сниженным зрением не могут адекватно контролировать состояние своих стоп [95]; 39% больных с СД 2 не могут дотянуться до пальцев стоп и только 16% больных с СД 2 способны обнаружить изменения на подошвенной поверхности стопы [134]; 50% больных с СД 2 и язвами на стопах не репортируют о наличии у них ран, продолжая посещать врача и получать лечение по поводу СД; только 10% практикующих врачей проводят осмотр стоп пациентов с СД 2 [88]. Частота развития СДС у пациентов с СД 2 при наличии диабетической полинейропатии составляет 4,5% (относительный риск 2,4%), при наличии заболеваний периферических артерий – 13,8% (относительный риск 9,3%), при наличии ампутаций/гнойно-деструктивных поражений стоп в анамнезе – 32,2% (относительный риск 52,2%). По данным

Галстяна Г.Р, новые гнойно-деструктивные поражения стоп при СД развиваются с частотой 2,2 – 5,9%; в 10% случаях раневые дефекты различной степени тяжести встречаются у пациентов с ранее не диагностированным СД.

Самым грозным осложнением СДС является ампутации нижних конечностей - зачастую неоднократные и различные по объему (малая – в пределах стопы, высокая – на уровне голени или бедра). По данным Федерального Центра медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов, Центра «Диабетическая стопа», каждые 30 с в мире происходит ампутация нижней конечности по причине осложнений от СД. При этом половину всех случаев составляют ампутации на уровне голени и стопы, четверть - на уровне колена и бедра, четверть - на уровне пальцев [82, 83]. По литературным данным, 70-85% всех нетравматических ампутаций приходится на СД; в 85% случаев ампутации нижней конечности предшествуют раневые дефекты; в 19% случаев ампутаций диагноз СД устанавливается впервые [107].

Ведение больных с СД требует достаточно больших финансовых затрат [64]. По оценкам IDF, в 2019 году расходы, связанные с лечением сахарного диабета, достигли в мире 760 млрд. долларов США [113]. По литературным данным [27,28] «Расходы на лечение СДС в развитых странах составляют около 12–15% от всех затрат на лечение СД, в развивающихся странах они могут составлять до 40% от общего объема финансовых ресурсов, выделяемых на СД. Общие затраты на лечение СДС в среднем составляют 13 179 долл. и меняются в зависимости от степени тяжести». В Российской Федерации, по последним данным, общая стоимость лечения СД 2 с его осложнениями составляет 279 609 руб. (\$7278) на 1 пациента в год [18], средняя стоимость консервативного лечения диабетической язвы составляет 81,7 тыс. рублей [14]. В Волгоградской области, общая сумма на лечение СД 2 и его осложнений составляет более 504 млн.руб., а с учетом личных расходов пациентов — около 2,6 млрд. руб. [54].

Необходимо отметить, что при СДС необходима не только рациональная фармакотерапия, но и комплексная реабилитационная помощь [37]. Качество жизни данной категории больных существенно снижено вследствие ограничения

передвижения, самообслуживания, трудовой деятельности, что наносит тяжелую моральную травму пациентам. Такие больные становятся тяжелым бременем для их семей и общества в целом. Отмечается ряд психологических проблем и психических расстройств, которые встречаются у лиц с СД 2, что в свою очередь влияет на лечение и исход заболевания. Реабилитация таких больных является крайне важным аспектом в определении клинического и социально-психологического прогнозов, от которых зависит успешность адаптации больных к условиям жизни, связанных с болезнью [10].

Учитывая вышеперечисленное, хочется обратить внимание на то, какие модели пациентов с СДС используют для подсчета затрат на лечение и дальнейшую реабилитацию этих пациентов.

Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплен большой опыт в лечении данной патологии, СДС остается серьезной проблемой в том числе и потому, что отсутствуют специализированные организации, которые бы помогали адаптироваться данным пациентам в современном обществе. До сих пор остается нерешенным вопрос, у какого специалиста (эндокринолог или хирург) должны наблюдаться пациенты с СДС ввиду отсутствия в нашей стране официальной профессии подиатра несмотря на наличие во многих регионах кабинета «диабетическая стопа».

Таким образом, современное состояние проблемы СДС требует проведения фармакоэпидемиологических исследований в этой области для оценки реальной ситуации в клинической практике с целью выработки предложений практикующим врачам по алгоритмам диагностики, ведения и лечения - для улучшения качества оказания медико-санитарной помощи больным с СДС.

1.2. Факторы прогрессирования синдрома диабетической стопы

Течение СДС и прогноз этого заболевания зависит от множества факторов, которые в свою очередь могут приводить к прогрессированию СДС, тем самым делая заживление любой раны на стопе практически невозможным. Однако на

сегодняшний момент нет единого документа, в котором были бы описаны в полном объеме все факторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, которыми зачастую руководствуются врачи для принятия решений в клинической практике, четко не выделяют факторы прогрессирования. В свою очередь, систематизация и строгое ранжирование факторов, которые влияют на течение и прогноз СДС, играют важную роль для выбора верной тактики ведения этих пациентов. Отсутствие информации о факторах прогрессирования СДС в нормативных документах может приводить к ряду ошибок в диагностическом и лечебном алгоритмах.

Среди множества факторов, согласно литературным данным, можно выделить следующие:

1. Периферическая нейропатия (сенсорная, моторная, автономная);
2. Степень компенсации углеводного обмена;
3. Состояние кровотока в артериях нижних конечностей;
4. Наличие инфекционного процесса;
5. Диабетическая ретинопатия;
6. Социально-экономические факторы.

Известно, что наличие периферической сенсорной полинейропатии приводит к утрате нескольких видов чувствительности (тактильная, температурная, болевая). Это часто приводит к незамеченным для пациента травмам стоп и ношению тесной обуви. Посторонние предметы в обуви не ощущаются пациентом и могут значительно усугублять течение СДС, делая лечение неэффективным и заживление язвы практически невозможным [40]. По данным работ Chantelau E., Gede A. - до 84% пациентов с диабетом покупают обувь меньшего размера, которая кажется им подходящей.

Наличие моторной нейропатии с течением времени приводит к деформации пальцев стоп, в результате чего у пациентов появляются участки гиперкератоза, которые несмотря на свой защитный механизм, являются инородным телом [125]. Участки гиперкератоза не только ухудшают заживление трофической язвы, но и способны скрывать под собой вновь образованные язвы различной глубины,

которые также усугубляют течение СДС. Сюда же можно отнести неадекватную разгрузку нижней конечности, при которой также могут образовываться участки гиперкератоза и мешать заживлению язвы.

Наличие автономной нейропатии служит причиной развития такого серьезного осложнения, как деформирующая остеоартропатия (ДОАП) или стопа Шарко – хроническая форма СДС; в результате нарушается нормальная биомеханика нижней конечности, что значительно замедляет заживление ран на стопах, а также приводит к частым рецидивам.

В свою очередь, компенсация углеводного обмена снижает риск осложнений нейропатии, оказывает влияние на симптоматику и на скорость прогрессирования СДС [68], тем самым улучшая прогноз заживления трофических язв.

Снижение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей является не только фактором риска развития СДС, но и фактором прогрессирования, так как значительное снижение кровотока блокирует репаративную способность кожи и приводит к расширению зоны некроза. Степень выраженности нарушения магистрального кровотока определяет исход поражения. Роль нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей в прогрессировании СДС остается в настоящее время дискуссионным вопросом, так как особенности патогенеза микроангиопатии при СДС недостаточно изучены, а возможности диагностики ограничены.

Наличие инфекционного процесса в ране на стопе ухудшает течение и прогноз СДС. Так, любая хроническая рана на стопе довольно быстро заселяется различными микроорганизмами, которые приводят к развитию воспалительного ответа [68], усугубляя течение СДС.

Диабетическая ретинопатия с течением времени приводит к снижению остроты зрения, в связи с чем слабовидящий/слепой пациент не может адекватно самостоятельно обрабатывать и осматривать стопы, что может не только приводить к снижению скорости заживления, но и при отсутствии должного ухода на амбулаторном этапе может приводить к прогрессированию процесса.

Социально-экономические факторы: отсутствие квалифицированной медицинской помощи, невозможность выполнять рекомендации врача пациентом или родственниками в домашних условиях - могут приводить к значительному прогрессированию СДС.

Таким образом, одной из актуальных задач современной диабетологии является необходимость четкого структурирования всех факторов, которые могут влиять на течение и прогноз СДС. Именно проведение фармакоэпидемиологических исследований с целью выявления и ранжирования таких факторов, повышающих эффективность терапии СДС, поможет оптимизировать ведение и лечение пациентов с СДС.

1.3. Основные причины летальности при синдроме диабетической стопы

Пациенты с СД 2 из-за наличия множественных осложнений представляют собой группу из наиболее высоких категорий риска, ассоциирующаяся не только с повышенной инвалидностью, но и с высокими показателями летальности [26,97,142]. По данным IDF, в 2019 г. диабет стал причиной смерти в мире более 4,2 млн. людей. По данным Федерального регистра СД (ФРСД), в РФ число смертей за 2019 год составило 110 462. В Волгоградской области в 2008 г. умерло 1 919 больных СД 2, что в пересчете на численность населения составило 0,74‰ [54].

Согласно статистике, одной из основных причин летальности всех больных с СД 2 являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [21]. СДС, вследствие заболеваний периферических артерий, представляет собой основную причину инвалидности [132].

По данным литературы, пациенты с СД относятся к группе повышенного риска инфицирования [111]. Инфекции, сепсис и гангрена нижней конечности, как самостоятельные причины смертности пациентов с СДС, находятся на 12 и 13 местах в общей структуре смертности пациентов с СД 2 (рисунок 1.1.)



Рис.1.1. Общая структура смертности пациентов с СД 2 (Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации, статус 2018г.).

Часто при СДС возникает необходимость в оперативном лечении ввиду того, что лечение СДС — это длительный процесс, который не всегда заканчивается полной эпителизацией трофической язвы. По результатам европейского многоцентрового клинического исследования, при хорошем уровне оказания медицинской помощи у 23% пациентов с СДС после 1 года лечения трофические язвы нижних конечностей так и не зарубцевались [129]. Стоит также отметить, что частота рецидивов после успешного выздоровления составляет 40% в течение года и 65% в течение 3 лет [80]. По литературным данным, одной из причин длительно не заживающих язв на нижних конечностях является инфекционный процесс, который по статистике в 50% случаев заканчивается ампутацией нижней конечности. В 70% случаев причиной ампутаций является гангрена [109]. Эти пациенты относятся к группе риска высокой послеоперационной летальности.

По данным различных исследований, в течение первых 3 лет после ампутации смертность составляет 35% [78,82], а в течение 5 лет - смертность достигает 50% [46].

У пациентов с критической ишемией нижних конечностей частота ампутаций значительно выше - до 90% [4,17], послеоперационная летальность у таких пациентов достигает 60-70% [4,17,23].

По данным А.М. Светухина [57], «летальность у больных с диабетической гангреной после ампутации на уровне голени составляет 25,8%, на уровне бедра — 50%».

В РФ оценка эпидемиологических характеристик развития СДС и ампутаций нижних конечностей в динамике проводится с помощью федерального онлайн- регистра СД. В динамике за 2013-2016 гг. ампутаций отмечается рост новых случаев – до 10,9/10 тыс. взрослых больных со значительной межрегиональной вариабельностью по частоте ампутаций от 6,0% до 0,04%. Средний стаж СД до ампутации составляет 9,9 лет, а средний возраст развития ампутаций - 65,9 лет. В динамике за 2013-2016 гг. уменьшилась доля высоких ампутаций с 52,2% до 45,5% за счет перераспределения соотношения в пользу малых хирургических вмешательств. Доля малых ампутаций в пределах одного пальца увеличилась с 2,8% до 9,1%.

По распространенности ампутаций нижних конечностей Волгоградская область занимает 32 место среди всех регионов по РФ (77 пациентов на 10 тыс. взрослых пациентов с СД 2). По данным главного внештатного специалиста, эндокринолога комитета здравоохранения Волгоградской области, А.А. Вачуговой, в 2017 г. в ЛПУ Волгограда в 2017 г. были проведены высокие ампутации (92, из них 17 летальных исходов) и малые ампутации (109, из них 8 летальных исходов). Важно отметить, что истинное число пациентов с СДС превышает число зарегистрированных в 2 раза. В Волгоградской области особое внимание уделяется вопросам оптимизации оказания специализированной помощи в учреждениях здравоохранения. В целях улучшения здоровья населения Волгоградской области в нашем регионе создана и утверждена программа

«Развитие здравоохранения в Волгоградской области». В связи с тем, что высокая инвалидность и смертность пациентов с СДС является существенной социально-экономической проблемой для нашего региона, выигранный государственный научный грант Волгоградской области направлен на оптимизацию ведения пациентов с СДС. Для выработки определенного алгоритма, направленного на оптимизацию ведения таких больных, необходимо специализированное глубокое изучение данной проблемы со стороны диагностического и лечебного алгоритмов, которое может быть возможным только при достаточной финансовой поддержке.

1.4. Патогенетические основы нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей в развитии синдрома диабетической стопы

Нарушения микро- и макроциркуляции тканей и органов при СД являются причиной поздних осложнений, которые в свою очередь наиболее часто приводят к инвалидизации и смерти пациентов [55]. Особенностью макроангиопатии при СДС является полисегментарный двухсторонний характер с более частым поражением периферических сосудов ниже коленного сустава [7], особенности патогенеза микроангиопатии до конца не изучены. По данным ряда проведенных исследований, в основе патогенеза этих нарушений – поражение сосудистой стенки и ухудшение реологических свойств крови [5,124], что в итоге негативно сказывается на локальном кровоснабжении органов и тканей [74]. К нарушению реологических свойств крови приводит также комплекс метаболических изменений, который выявляется при СД. Важность этих нарушений объясняется тем, что если в крупных сосудах наибольший вклад в движение тока крови вносят инерционные силы, связанные с массой, то в микроциркуляторном русле на движение тока крови в большей степени влияют ее реологические свойства [70].

Нарушения в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС потенцируются изменениями реологии крови в сторону увеличения ее вязкости, повышения количества продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемии, уменьшения активности антитромбина III [73]. Ряд проведенных исследований доказывает, что повышенная вязкость является одним из основных патогенетических факторов нарушения микроциркуляции и пониженной тканевой перфузии при диабете [103,106]. По данным литературы, повышение вязкости коррелирует с наличием и тяжестью микрососудистых осложнений [90]. Другим патогенетическим фактором является агрегация эритроцитов, которая, по данным исследований [56,89,90,131], повышается при диабете. Гиперагрегация при диабете приводит к увеличению неравномерного распределения эритроцитов в микроциркуляторном русле, что негативно сказывается на локальном кровоснабжении органов и тканей [121]. При запущенных формах агрегаты эритроцитов могут обнаруживаться на уровне артериол, препятствуя вхождению тока крови в более мелкие сосуды, тем самым увеличивая локальную гипоксию [84].

Изменения в системе гемостаза из-за увеличения вязкости крови приводят к снижению линейной и объемной скорости кровотока в дистальном русле конечности. В результате этих патогенетических процессов уменьшается деформируемость форменных клеток крови, активируются лейкоциты и тромбоциты [99]. Снижение кровотока и сосудистого тонуса вместе с нарастанием периферического сопротивления у пациентов с СДС приводит к активации крупных артериовенозных анастомозов. Это приводит к обкрадыванию всего дистального сосудистого русла с выраженными расстройствами кровотока в микроциркуляторном русле. Артериовенозное шунтирование кровотока в нижних конечностях, которое сначала развивается в дистальных отделах, по мере усугубления процессов ишемии распространяется далее в проксимальном направлении. Изменения в сосудистой стенке и дефицит кровоснабжения тканей влекут за собой необратимые изменения в тканях [80].

На фоне ишемии при незначительных травмах у пациентов могут образовываться болезненные ишемические язвы, которые впоследствии могут привести к потере конечности. Кроме того, у пациентов с СДС на фоне дефицита артериального кровотока риск смерти от ССЗ выше в 3-4 раза [118]. По данным различных авторов, распространенность ишемии среди больных с СД 2 до 4 раз выше, чем в общей популяции [128]. Точные показатели распространенности ишемии у больных с СД 2 установить сложно ввиду ограниченных диагностических возможностей, а также из-за недостаточной информативности методов скрининга.

Важно отметить, что вероятность успеха в лечении СДС без предварительного восстановления адекватного кровотока в нижних конечностях составляет менее 30% [69], а лечение при наличии нарушений кровообращения в нижних конечностях в 4,5 раза дороже, чем у пациентов с сохранным кровотоком [28,112].

Таким образом, нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС делают актуальными исследования в области поиска современных методов диагностики ишемии в микроциркуляторном русле на ранних стадиях для предотвращения прогрессирования СДС, эффективного лечения для коррекции этих нарушений.

1.4.1. Диагностические возможности выявления ишемии тканей при синдроме диабетической стопы

Диагностика заболеваний артерий нижних конечностей при СДС должна проводиться на этапе скрининга для постановки точного диагноза и для динамического наблюдения. Для скрининга проводятся рутинные тесты: измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), измерение пальце-плечевого индекса (ППИ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ); для постановки точного диагноза и динамического наблюдения – транскутанная оксиметрия, измерение перфузионного давления кожи, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС),

магнитно-резонансная ангиография (МРА), мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА), рентгенконтрастная ангиография (РКАГ).

Для оценки тяжести ишемии конечности у пациентов с клиническими симптомами заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) из вышеперечисленных методов достоверно могут быть использованы только транскутанная оксиметрия и измерение перфузионного давления кожи. Транскутанная оксиметрия также может быть использована для определения прогноза заживления язв, эффективности консервативного лечения и исходов реваскуляризации, определения уровня ампутации конечности [1,140].

Относительно недавно для оценки состояния микроциркуляторного русла предложены методы высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВЧУД) и ЛДФ [35,47]. Из существующих методов исследования микроциркуляции методы ВЧУД и ЛДФ обладают несомненным преимуществом ввиду простоты использования, неинвазивности методики, а также отсутствия противопоказаний к применению. Диагностические возможности данных методов исследования позволяют их использовать не только на этапе скрининга, но и для постановки точного диагноза и для динамического мониторинга у пациентов с СДС.

Метод ЛДФ в настоящее время активно используется в диагностике диабетической микроангиопатии [85,91,108]. С помощью этого метода исследуются колебательные процессы сосудистой стенки в микроциркуляторном русле. Принцип метода базируется на спектральном анализе ЛДФ-грамм и выявлении характерных осцилляций в определенных диапазонах частот. Метод ЛДФ позволяет неинвазивно измерять перфузию в коже и слизистых, показатель перфузии регистрируется прибором в режиме «реального времени», что важно для динамического мониторинга.

Первый прибор, реализующий принципы метода ЛДФ, был создан шведской группой ученых – G.E.Nilsson, T.Tenlandand, P.A.Oberg (Tenland., 1982). В РФ исследование микроциркуляторного русла проводится на лазерном диагностическом аппарате «ЛАЗМА СТ» (рисунок 1.2) и лазерном анализаторе микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (рисунок 1.3).

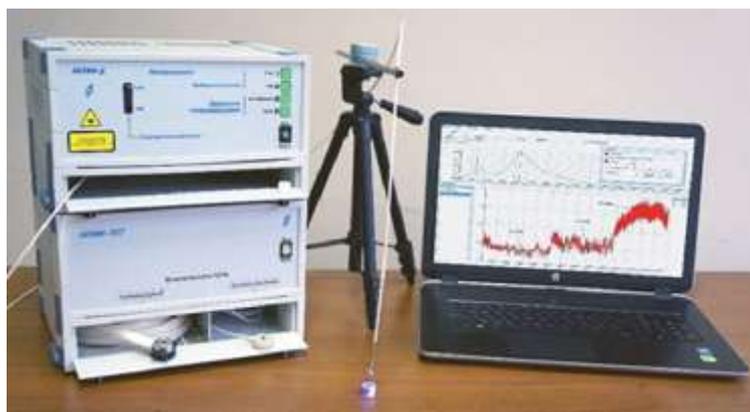


Рис.1.2. Аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» (<http://www.lazma.ru>).



Рис.1.3. Анализатор лазерный микроциркуляции крови для врача общей практики ЛАКК-ОП (исполнение 2) (<http://www.lazma.ru>).

Метод ЛДФ не имеет ограничений на выбор исследуемой области, так как оптический зонд может быть установлен на любой участок кожи в зависимости от задач исследования. Для выявления нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле у пациентов с СДС наилучшим объектом сосудистых исследований служит кожа подушечки 1 пальца стопы (рисунок 1.4), наиболее богатая вегетативными и сенсорными нервными волокнами.



Рис.1.4. Фиксация оптического волоконного зонда и температурного пробника аппарата «ЛАЗМА СТ» на пальце ноги (М.В. Шинкин, Л.А. Звенигородская, А.М. Мкртумян Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы «Эффективная фармакотерапия.Эндокринология» - № 2(18)).

Анализ научных исследований показывает, что метод ЛДФ может быть также использован в доклинической диагностике микрососудистых осложнений [82,96,116,124], что особенно важно для пациентов с СД 2 с целью профилактики СДС и начала своевременного лечения, однако это утверждение требует организации клинического исследования.

1.5. Фармакотерапия синдрома диабетической стопы

1.5.1. Основные принципы терапии синдрома диабетической стопы

Лечение СДС будет зависеть от клинической формы (нейропатическая, ишемическая, нейроишемическая) и ее степени тяжести, а также от имеющихся осложнений. Согласно Российским клиническим рекомендациям (КР), выделяют несколько основных принципов местного лечения:

1. Хирургическая обработка;
2. Очищение раны;
3. Контроль экссудации;
4. Адекватная разгрузка пораженной конечности;
5. Адьювантная терапия;
5. Устранение инфекции при наличии инфекционного процесса в ране.

Хирургическая обработка в условиях перевязочного кабинета является крайне важным аспектом лечения, в ходе которой удаляются фибрин, некротические ткани и участки гиперкератоза. Хирургический метод является самым эффективным для удаления некротически измененных тканей, однако он становится недопустимым и противопоказанным при наличии ишемии, в этом случае должен быть использован другой вид некрэктомии. Контроль экссудации достигается при помощи использования специальных перевязочных средств. Современный перевязочный материал должен обеспечивать в ране оптимальную среду для заживления. В литературе описаны свойства и требования, предъявляемые к перевязочному материалу для лечения хронических ран при диабете. Терапия СДС будет неэффективной без адекватной разгрузки пораженной конечности, что также следует учитывать при ведении пациентов с СДС. Для лечения хронической раны могут быть использованы адьювантные (вспомогательные) средства в случае отсутствия эффекта от стандартного лечения. С этой целью в литературе описано использование стимуляторов репарации тканей, генноинженерных аналогов кожи, местное введение факторов роста, терапия отрицательным давлением и т.д. [68,79,86]. Для подавления инфекционного процесса в ране следует применять системное лечение антибактериальными лекарственными средствами (АБЛС), так как местные антисептики неэффективны в этом случае [68]. Поэтому очень важно знать структуру возбудителей инфекционного процесса при СДС с их показателями резистентности для эффективного лечения.

1.5.2. Возможности консервативного лечения синдрома диабетической стопы

Важнейшим элементом комплексного лечения больных с СДС является рациональная антибактериальная терапия. В то же время, рациональная сахароснижающая терапия, направленная на достижение компенсации параметров углеводного обмена у данного контингента пациентов, способствует скорейшему купированию проявлений инфекции и эрадикации возбудителя [9].

Стартовая антибактериальная терапия назначается эмпирическим методом, учитывая клинические и эпидемиологические данные о преобладающих возбудителях, степени тяжести инфекционного процесса, наличие и степень выраженности нефропатии, автономной нейропатии, аллергологического анамнеза, предшествующая антибактериальная терапия и ее эффективность [3]. После получения результатов бактериологического посева антибактериальная терапия корректируется с учетом выделенного возбудителя. В случае неэффективности лечения и при признаках генерализации инфекционного процесса, несмотря на лечение, подобранное с учетом данных о чувствительных микроорганизмах к антибиотикам, следует решать вопрос о необходимости хирургического вмешательства [20,58].

Один из важных компонентов лечения СДС – восстановление адекватного кровотока в нижних конечностях. Известно, что увеличение вязкости крови и активация тромбоцитов, которые наблюдаются у пациентов с СДС, могут приводить к развитию тромбозов в сосудах нижних конечностей. Однако многоцентровые рандомизированные клинические исследования у больных с СДС, которые бы оценивали эффективность назначения лекарственных средств (ЛС), влияющих на систему гемостаза, не проводились. Единственные ЛС, которые, по данным метаанализа Loosemore T.M. et.al., продемонстрировали хорошую эффективность при лечении пациентов с СДС на фоне явлений ишемии, – это производные простагландинов. Доказано, что данные ЛС уменьшают активацию тромбоцитов и лейкоцитов и, как результат, уменьшают размер язвы и

сокращают сроки заживления, однако увеличивают риски развития острой сердечной недостаточности и инфаркта миокарда.

Нет достаточных убедительных доказательств по применению сосудорасширяющей терапии (прогрессирует синдром обкрадывания на фоне активации артериовенозного шунтирования кровотока), пентоксифиллина, дезагрегантов. Неэффективность этих ЛС была показана в ряде клинических исследований - European Study Group on intravenous pentoxifyllin, 1995; Norwegian Pentoxifyllin Multicenter Trial Group, 1996; TASC II, 2007. Есть данные о положительном влиянии сулодексида на течение нарушения магистрального кровотока нижних конечностей у пациентов с СДС без критической ишемии, который приводил к достоверному увеличению дистанции безболевой ходьбы [42,59,66]. К новым средствам, способствующим формированию новых сосудов и тем самым, улучшению кровотока в нижних конечностях, относится терапевтический ангиогенез. Однако в настоящее время не получено достаточного количества убедительных доказательств в пользу эффективности и безопасности этого вида лечения у больных с СДС.

В 2019 году членами Российской ассоциации эндокринологов [52] были продемонстрированы данные исследования COMPASS о статистически значимом снижении больших ампутаций (на 31%) у пациентов с заболеваниями периферических артерий, которые получали ПОАК в комбинации с антиагрегантами. В популяции этого исследования более 30% пациентов страдали СД. Результаты исследования позволили включить комбинированную терапию (ацетилсалициловая кислота и ривароксабан в низких дозах) в европейские клинические рекомендации по изучению СД, предиабета и ССЗ [94]. Однако в российских КР по ведению СД [1] для лечения диабетических микро- и макроагиопатий рекомендованы только антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел). Указано, что на этапе после хирургического вмешательства на сосудах нижних конечностей показано использование антагонистов витамина К. ПОАК, согласно российским рекомендациям, возможны к назначению только у пациентов с заболеваниями

артерий нижних конечностей в случае сочетания с сопутствующей фибрилляцией предсердий или механическим протезом клапана. В КР по лечению СДС [15] нет информации по возможному использованию ПОАК. В инструкции по применению самих ПОАК также нет указания на показание к применению их при СД или СДС. Все это объясняет, почему в настоящее время в РФ практически нет научных публикаций по применению ПОАК при СДС, также нет публикаций на данную тему и в зарубежных литературных источниках.

Все это определяет актуальность и приоритетность нашей научной гипотезы о возможной эффективности ПОАК в консервативном лечении СДС. Подтвердить или опровергнуть эту гипотезу возможно по результатам проспективного клинического исследования.

1.5.3. Критерии оценки эффективности консервативного лечения синдрома диабетической стопы

Для объективной оценки эффективности лечения диабетической язвы необходимо регулярно осматривать рану, измеряя ее длину, ширину, глубину и окружность с последующим вычислением площади и объема. Для определения последовательности подходов в клинической оценке трофической язвы используется система MEASURE [120], которая включает в себя следующие параметры:

- 1) M (Measure) — размеры раны (длина, ширина, глубина, и площадь);
- 2) E (Exudate) — экссудат (количество и качество);
- 3) A (Apperance) — внешний вид раны (раневое ложе, тип ткани и количество);
- 4) S (Suffering) — болевой синдром (оценка выраженности болевого синдрома);
- 5) U (Undermining) — деструкция (наличие или отсутствие);
- 6) R (Reevaluate) — наблюдение (регулярный контроль всех параметров);
- 7) E (Edge) — края раны (состояние краев раны и окружающей кожи).

Важным клиническим параметром для выявления пациентов с возможными проблемами эпителизации раны является оценка заживления на 4 недели [67]. Авторы, Sheehan P, Jones P, Casselli A, Giurini JM, Veves A., проспективного мультицентрового клинического исследования (2003г.) доказали, что скорость заживления за 4 недели прямо коррелирует с этим показателем за 12 недель. Следовательно, в срок за 4 недели можно спрогнозировать заживление диабетической язвы через 12 недель.

Для динамического наблюдения из инструментальных методов исследования предложены транскутанная оксиметрия, измерение перфузионного давления кожи, УЗДС, МРА, МСКТА и РКАГ. Перечисленные методы диагностики являются довольно дорогостоящими, могут иметь противопоказания для выполнения. Простым и воспроизводимым методом диагностики является измерение перфузионного давления кожи, но при наличии инфекционного процесса на стопе, что довольно часто сопровождает диагноз СДС, могут быть получены ложные результаты. Методом первого выбора является УЗДС [93], хотя и он имеет недостатки – невозможность получения одновременно всей картины артериального русла и зависимость от опыта оператора. К методам визуализации второго выбора относят МРА [104]. Данный метод имеет ряд недостатков: переоценка стенозов, венозное перекрытие, неудовлетворительная визуализация стальных стенозов и гипердиагностика стенозов, риск нефрогенного фиброза. Метод противопоказан при наличии кардиостимулятора, аппарата Илизарова, больших металлических имплантов, имплантов среднего уха, внутричерепных клипс из металла.

К дополнительным методам диагностики, которые могут быть использованы для динамического наблюдения пациентов с СДС, относят МСКТА и РКАГ. Первый метод имеет высокий риск контраст-индуцированной нефропатии, характеризуется неудовлетворительным изображением артерий и высокой лучевой нагрузкой. Второй метод диагностики, несмотря на возможность быстрого получения оптимального изображения, также имеет ряд серьезных недостатков: риск контраст-индуцированной нефропатии, инвазивность, риск

сердечно-сосудистых осложнений, риск осложнений места пункции, риск аллергических реакций, невозможность многократного применения.

Наличие на сегодняшний момент ряда ограничений при использовании существующих инструментальных методов исследования, диктует поиск новых современных методов, которые бы имели высокую эффективность и безопасность при динамическом наблюдении за пациентами с СДС.

Таким образом, выбранная тема научного исследования является не только актуальной для нашего региона, но и требует поиска современных алгоритмов для ранней диагностики СДС, динамического мониторинга и эффективного и безопасного лечения.

Проанализированные исследования за разные промежутки времени показывают, что на сегодняшний момент существуют определенные трудности для установления стадии СДС и подбора в дальнейшем адекватной терапии. Нет достаточных убедительных доказательств по применению ряда лекарственных средств, которые можно использовать для восстановления адекватного кровотока в нижних конечностях, как одного из важнейших компонентов лечения СДС. Важно отметить, что не было проведено клинических исследований с участием пациентов с СДС для оценки эффективности и безопасности назначения лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза.

Литературные данные послужили основой для выбора темы, формулировки основной цели и задач нашего научного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие принципы проведения исследования

2.1.1. Условия проведения исследования

Работа выполнена в клинике на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (президент университета, заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ при финансовой поддержке государственного научного гранта Волгоградской области от № 8 от 05.12.2018 г. в рамках научного проекта «Оптимизация фармакотерапии синдрома диабетической стопы». Клинико-инструментальная часть исследования проводилась на базе ГБУЗ Волгоградской областной клинической больницы № 1.

2.1.2. Этические аспекты проведения исследования

Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Локального Этического Комитета при ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Good Clinical Practice (GCP), этическими принципами Хельсинской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

2.1.3. Персональные данные и конфиденциальность

Личная медицинская информация о пациентах, полученная в ходе исследования, расценивалась как конфиденциальная и не разглашалась третьим

лицам. Персональные данные пациента были защищены при помощи специального кода. В индивидуальной регистрационной карте (ИРК) пациенты идентифицировались только по присвоенным идентификационным номерам, что обеспечивало им анонимность.

2.2. Дизайн исследования

2.2.1. Регламент и методы исследования

Исследование выполнено в четыре этапа:

На первом этапе выполнено комплексное фармакоэпидемиологическое исследование, состоящее из двух частей:

- сравнительное описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации (истории болезни и листы 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.

- фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных препаратов с использованием PDD методологии.

На втором этапе выполнено проспективное исследование: изучение микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с СД 2 и у пациентов с СДС с помощью метода ЛДФ.

На третьем этапе выполнено простое открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности ПОАК при СДС и ФП.

На четвертом этапе проведено изучение КР по диагностике, лечению и профилактике СДС.

2.2.2. Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование

Ретроспективное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование основано на анализе первичной медицинской документации пациентов с диагнозом СДС, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях лечебных учреждений города Волгограда. Данное исследование позволило оценить соответствие реальной фармакотерапии современным КР и стандартам оказания медицинской помощи, определить пути повышения эффективности лечения.

На основании данных первичной медицинской документации была разработана ИРК пациента, в которую вносились паспортные данные, формулировка диагноза, сроки госпитализации, информация об оперативном вмешательстве на нижних конечностях, лабораторные и инструментальные данные, данные о проводимой терапии, включая назначение всех лекарственных препаратов (препарат, доза, кратность приёма, длительность терапии, способ введения препарата) и исходы лечения. Также в ИРК регистрировали стаж диабета, время от начала заболевания до проведенной ампутации.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов > 18 лет;
2. Диагноз синдром диабетической стопы (верифицированный согласно российским и международным диагностическим критериям) на фоне сахарного диабета 2 типа (верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999г.)).

Критерии исключения из исследования:

1. Онкологические заболевания;
2. Туберкулез;
3. ВИЧ-инфекция;
4. Беременные женщины.

В ИРК вносилась информация по лекарственной терапии из листа назначения:

1. Международное непатентованное наименование (МНН);
2. Торговое наименование (ТН);
3. Лекарственная форма (ЛФ);
4. Режим дозирования ЛС;
5. Продолжительность терапии (дата назначения/отмены).

Для изучения потребления антибактериальных лекарственных препаратов в различных лечебных учреждениях использовалась PDD методология. Для оценки фактического потребления ЛС ВОЗ разработана АТС/DDD методология и рекомендована АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) – анатомо-терапевтическо-химическая классификация предназначена для предоставления статистических данных о потреблении лекарственных средств. DDD (Defined Daily Dose) – это расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослого человека массой тела 70кг (Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015 URL: (<http://www.whocc>)). Единицей измерения является количество граммов, миллиграммов активного вещества в сутки. DDD является единицей измерения объема потребления и не обязательно должна соответствовать назначаемой дозе – PDD. PDD-анализ предназначен для получения данных о потреблении лекарственных средств в реальной клинической практике, так как позволяет определить среднее ежедневное количество препарата, который был фактически назначен. Сравнительный анализ между назначаемой (PDD) и установленной (DDD) суточной дозой помогает в клинической практике для выявления проблем, связанных с чрезмерным или недостаточным назначением лекарственных препаратов.

2.2.3. Проспективное исследование: изучение микроциркуляции в нижних конечностях с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии

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 [117, 139] и 30 здоровых добровольцев. Критерии включения пациентов с СДС:

1. Возраст пациента >18 лет;
2. Диагноз синдром диабетической стопы (верифицированный согласно российским и международным диагностическим критериям) на фоне сахарного диабета 2 типа (верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999г.));
3. Постоянная форма фибрилляции предсердий (верифицированная согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2017г.);
4. Наличие подписанной формы информированного согласия пациента.

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) (приложение А.). 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.0001.21АВ37, № 2016.D – 142.05МІ от 16.05.2016г. ИЛЦ «МедТестПрибор» № РОСС RU.0001.21МП26. Прибор предназначен для оценки микроциркуляции (отражено и в названии прибора и в инструкции к медицинскому изделию), поэтому данный прибор был нами использован для оценки микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с СД 2 и пациентов с СДС.

Исследование проводили в утреннее время суток натощак при одинаковой температуре в помещении (21-24⁰С), испытуемые во время исследования

находились в положении лежа на спине. Головки оптических зондов фиксировали на подошвенную поверхность кожи больших пальцев стоп, при отсутствии – на кожу культи. Запись состояния капиллярного кровотока осуществлялась в покое. Длительность записи составляла 10 минут. Анализатор подсоединялся к персональному компьютеру, что позволяло регистрировать изменения кровотока в микроциркуляторном русле как в режиме реального времени, так и в записи.

По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах оценивали функциональное состояние определенных механизмов контроля перфузии. При спектральном разложении ЛДФ-граммы использованная методика включала 2 этапа: на 1-ом этапе нами была проведена общая оценка состояния микроциркуляции; на 2-ом этапе мы проводили детальный анализ функционирования микрогемодиализаторного русла, определяли вклад различных ритмических составляющих (флаксмоций) в нарушения микроциркуляции. Нами оценивались следующие показатели: эндотелиальные флаксмоции – 0,0095-0,02 Гц, нейрогенные флаксмоции – 0,02-0,052 Гц, миогенные флаксмоции – 0,07-0,15 Гц, дыхательные флаксмоции – 0,15-0,4 Гц, пульсовые флаксмоции – 0,8- 1,6 Гц. Расчет спектральных показателей выполняли с использованием максимальных амплитуд спектральных гармоник (A_{max}). За основу для расчета показателей использовалась методика, описанная в руководстве для врачей А.И.Крупаткиным и В.В.Сидоровым [35].

2.2.4. Проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабана, дабигатрана) у пациентов с синдромом диабетической стопы

На третьем этапе было выполнено простое открытое рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности включения в комплексную терапию СДС - ингибитора фактора Ха свертывающей системы

крови (ривароксабан), ингибитора Па 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.

Диагноз СДС определяли согласно действующему на момент включения больных в исследование международному соглашению по диабетической стопе:

1. Наличие инфекции, язвы и/или деструкции глубоких тканей;
2. Диабетическая нейропатия;
3. Диабетическая ангиопатия.

Процедуру скрининга с целью определения возможности включения в исследование в соответствии с критериями включения/исключения прошли 50 пациентов (схема исследования представлена в приложении 2).

Скрининг включал в себя:

1. Сбор анамнеза, в т.ч. фармакологического;
2. Физикальный осмотр;
3. Общий анализ крови (ОАК).
4. Биохимический анализ крови (креатинин, СКФ по Кокрофту-Голту, мочевины, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), билирубин – общая фракция);
5. Коагулограмма (протромбиновое время, АЧТВ);
6. Элекрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях;
7. Лазерная доплеровская флоуметрия;
8. УЗИ сосудов нижних конечностей;

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст пациента >18 лет;
2. Диагноз синдром диабетической стопы (верифицированный согласно российским и международным диагностическим критериям) на фоне сахарного диабета 2 типа (верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999г.));

3. Постоянная форма фибрилляции предсердий (верифицированная согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ФП 2017 г.);

4. Наличие подписанной формы информированного согласия пациента.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Нозокомиальные инфекции;

2. Инфекционно-воспалительные заболевания у пациентов с онкологическими заболеваниями, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией;

3. Пациенты, получающие лекарственные препараты в рамках другого клинического исследования до включения в исследование;

4. Пациенты с лекарственной непереносимостью и повышенной чувствительностью к компонентам изучаемых препаратов;

5. Пациенты с анамнестическими сведениями об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;

6. Психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования;

7. Пациенты, являющиеся военнослужащими или сотрудниками правоохранительных органов, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей;

8. Клинически значимые активные кровотечения;

9. Повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском развития большого кровотечения;

10. Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами;

11. Одновременное использование сильных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторы ВИЧ протеазы, азоловые антимикотики – кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), умеренных ингибиторов СYP3A4 (флуконазол, эритромицин, кларитромицин, амиодарон, верапамил) у пациентов с патологией почек и повышенным риском кровотечения;

12. Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск развития кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью;
13. Тяжелая степень нарушения функции почек (С1 креатинина <15 мл/мин);
14. Наследственная непереносимость лактозы или галактозы;
15. Наличие протезированного клапана сердца;
16. Беременность;
17. Период грудного вскармливания.

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 на две группы:

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.

Нами проводилась стратифицированная рандомизация путем формирования случайной последовательности чисел с помощью генератора случайных чисел [Электронный ресурс. Режим доступа: <https://randstuff.ru/number/>].

Для определения риска развития кровотечения использовали шкалу HAS-BLED (Pisters R, et al., (CHEST), 2010) (приложение Б.).

Длительность наблюдения составила 3 месяца (12 недель) (приложение В.).

Контрольные визиты:

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

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

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

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

Критерии оценки эффективности:

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

Критерии безопасности: развитие больших и небольших клинически значимых кровотечений. Оценка риска развития геморрагических осложнений у больных проводилась во время визитов в течение всего периода наблюдения.

Контроль нежелательных лекарственных реакций (НЛР):

Регистрация возможных НЛР проводилась пациентом в дневнике самоконтроля. На каждом визите осуществлялась оценка наличия НЛР при помощи осмотра и сбора анамнеза.

Контроль лабораторных показателей:

Оценку показателей гемостаза проводили с помощью определения АЧТВ и ПВ.

Оценку показателей углеводного обмена проводили с помощью определения гликемического профиля, Hb1AC.

Функциональное состояние почек оценивали с помощью расчета СКФ, для этого использовали формулу СКД-ЕРІ (2011).

Функциональное состояние печени оценивали с помощью концентрации общего билирубина и трансаминаз.

Контроль инструментальных методов исследования:

Стандартная регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях 3-х канальным ЭКГ аппаратом;

ЛДФ на лазерном анализаторе микроциркуляции крови для врача общей практики ЛАКК-ОП с 2-мя каналами регистрации (производитель ООО НПП «ЛАЗМА», Россия).

2.2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.1 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.

Мерой центральной тенденции данных нормального распределения служила средняя арифметическая (M), мерой центральной тенденции данных ассиметричного распределения медиана (Me), мерой рассеяния – ошибка среднего (σ).

Различия между группами полученных данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и высокозначимыми при $p < 0,01$ (p – уровень статистической значимости различий) (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий)).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Определение модели пациента с синдромом диабетической стопы жителей Волгограда

Согласно протоколу исследования, была собрана информация о 510 пациентах с СДС на фоне СД 2, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Волгограда. Информация, содержащаяся в стационарных картах пациентов, была подробно зафиксирована в ИРК, однако для части пациентов те или иные из пунктов ИРК остались незаполненными ввиду неполноты заполнения стационарной карты. Наиболее часто отсутствовали данные о стаже диабета и длительности заболевания (СДС), социальных характеристиках пациентов.

Из 510 пациентов, данные о которых были включены в исследование, немного большую часть составили женщины - 257 (50,4%), мужчины - 253 (49,6%). Средний возраст пациентов - $66,3 \pm 10,7$ лет (min-33, max-96). На рисунке 3.1 представлена информация о распределении пациентов с СДС по возрастным группам, согласно классификации ВОЗ. Из рисунка 5 видно, что большая часть пациентов с СДС - пожилые люди (60-74 лет) - 245(48%).

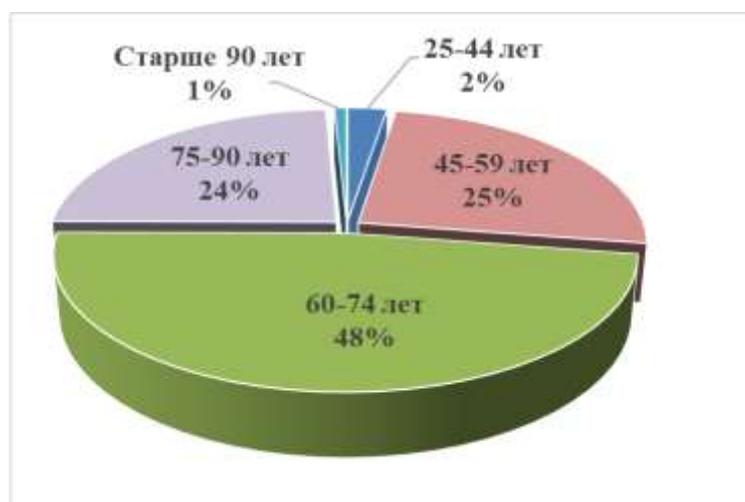


Рис. 3.1. Распределение пациентов с СДС по возрастным группам (n = 510).

Средний возраст пациенток женщин составил $69,4 \pm 8,6$ лет. На рисунке 3.2 представлена информация о распределении пациенток женского пола по возрасту.

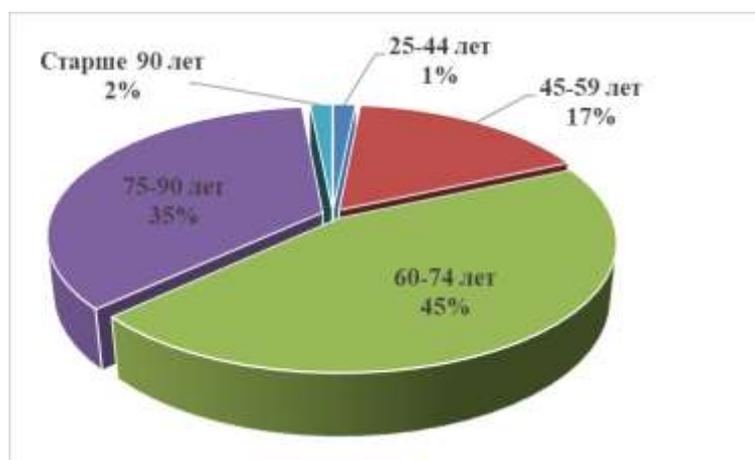


Рис. 3.2. Распределение пациенток женского пола с СДС по возрастным группам (n = 257).

Из рисунка 3.2. видно, что большая часть пациенток женского пола пришла на возрастной период 60-74 лет.

Средний возраст пациентов мужского пола составил $63,1 \pm 7,6$ лет. На рисунке 3.3 представлена информация о распределении пациентов мужского пола по возрасту.

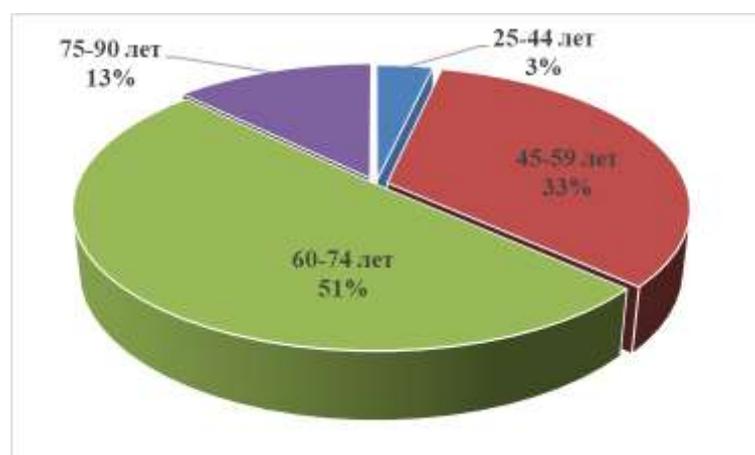


Рис. 3.3. Распределение пациентов мужского пола с СДС по возрастным группам (n = 253).

Из рисунка 3.3 видно, что большая часть пациентов мужского пола пришлась на возрастной период 60-74 лет. Однако стоит отметить, что при анализе возрастных групп, среди пациентов мужского пола отсутствовала возрастная группа старше 90 лет.

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). При анализе стажа диабета у пациентов с СДС, мы выявили зависимость степени тяжести инфекции от стажа. Для ранжирования степеней тяжести СДС нами была использована шкала PEDIS, согласно которой выделяют 4 степени тяжести инфекции (приложение Г.). Анализ стажа СД 2 у пациентов с различными клиническими формами СДС выявил следующую закономерность: у пациентов с более длительным стажем диабета преобладают гнойно-некротические процессы тяжелой степени тяжести, большая часть пациентов имели 2 и 3 степени тяжести СДС, в сумме – 437 пациентов (85,7%). Стоит отметить, что зависимости клинических проявлений СДС от возраста пациента или гендерной принадлежности в исследовании выявлено не было (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. Анализ гендерно-возрастной структуры пациентов с СДС.

Степень тяжести инфекции (шкала PEDIS)	Неинфицированная рана (степень 1) 3,7%	Легкая (степень 2) 41%	Средняя (степень 3) 44,7%	Тяжелая (степень 4) 10,6%
Стаж диабета, лет	$6,5 \pm 2,9$ ¹ (min-2, max-10)	$12,9 \pm 6,7$ ¹ (min-1,5, max-30)	$13,7 \pm 9,1$ (min-1, max-40)	$15,5 \pm 10,0$ (min-2, max-30)
Возраст, лет	$66,2 \pm 9,5$ (min-50, max-86)	$67,3 \pm 9,5$ (min-40, max-96)	$65,9 \pm 11,2$ (min-33, max-94)	$64,1 \pm 11,8$ (min-38, max-90)
Гендерная характеристика	Ж – 58% М – 42%	Ж – 55% М – 45%	М – 54,4% Ж – 45,6%	Ж – 52% М – 48%
1 – p < 0,05				

На рисунке 3.4. представлен детальный анализ структуры ИКМТ у пациентов с СДС.

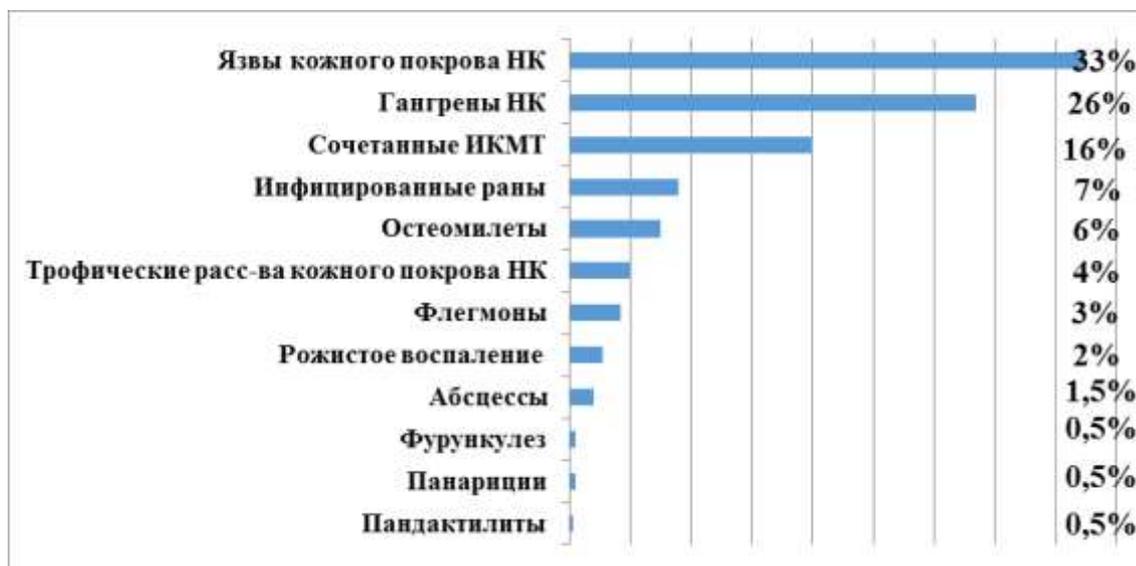


Рис.3.4. Структура ИКМТ у пациентов с СДС.

В ходе детального анализа было выявлено, что Данные нозологии одинаково чаще встречались у пациентов женского и мужского пола. Среди пациенток женщин: у 91 (35%) пациентки были выявлены трофические язвы кожного покрова нижних конечностей, у 64 (25%) пациенток – гангрены нижних конечностей (рисунок 3.5.). Среди пациентов мужчин: у 83 (33%) пациентов были выявлены трофические язвы кожного покрова нижних конечностей, у 68 (27%) пациентов – гангрены нижних конечностей (рисунок 3.6.). У 34 (13%) пациенток женщин и у 46 (18%) пациентов мужчин в формулировке диагноза СДС было сочетание нескольких нозологических форм. Стоит отметить, что в структуре инфекций кожи и мягких тканей (ИМКТ) у пациентов мужского пола, при сравнении с пациентами женского пола, отсутствовали следующие нозологические формы: панариции, пандактилиты, фурункулез.



Рис. 3.5. Структура ИКМТ у пациенток женского пола с СДС (n=257).

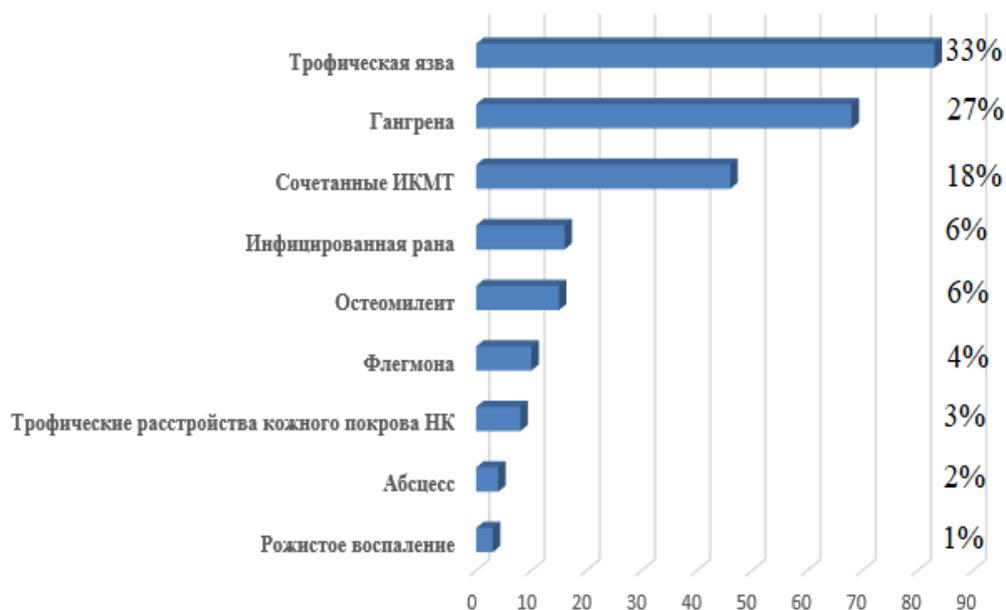


Рис. 3.6. Структура ИКМТ у пациентов мужского пола с СДС (n=253).

При анализе структуры осложнений СД 2 у пациентов с СДС было выявлено, что макроангиопатии встречались значительно чаще - у 458 (89,8%) пациентов, в то время как микроангиопатии - у 61 (12%) пациента. Среди пациенток женщин - микроангиопатии были выявлены у 26 пациенток (10,1%), макроангиопатии у 227 пациенток (88,3%). Структура макроангиопатий была

представлена следующими нозологиями: ИБС – 168 (74%), цереброваскулярные заболевания – 33 (14,5%), заболевания артерий нижних конечностей – 163 (71,8%). Среди пациентов мужского пола - микроангиопатии были выявлены у 35 пациентов (13,8%), макроангиопатии у 231 пациента (91,3%). Структура макроангиопатий была представлена следующими нозологиями: ИБС – 169 (67%), цереброваскулярные заболевания – 28 (11,2%), заболевания артерий нижних конечностей – 188 (74,4%).

При анализе структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с СДС было выявлено, что преобладали болезни системы кровообращения – 375 (73,5%): 185 (72%) пациентов женского пола и у 190 (75%) пациентов мужского пола. Информация о структуре сопутствующих заболеваний у пациентов женского и мужского пола с СДС представлена на рисунках 3.7. и 3.8.

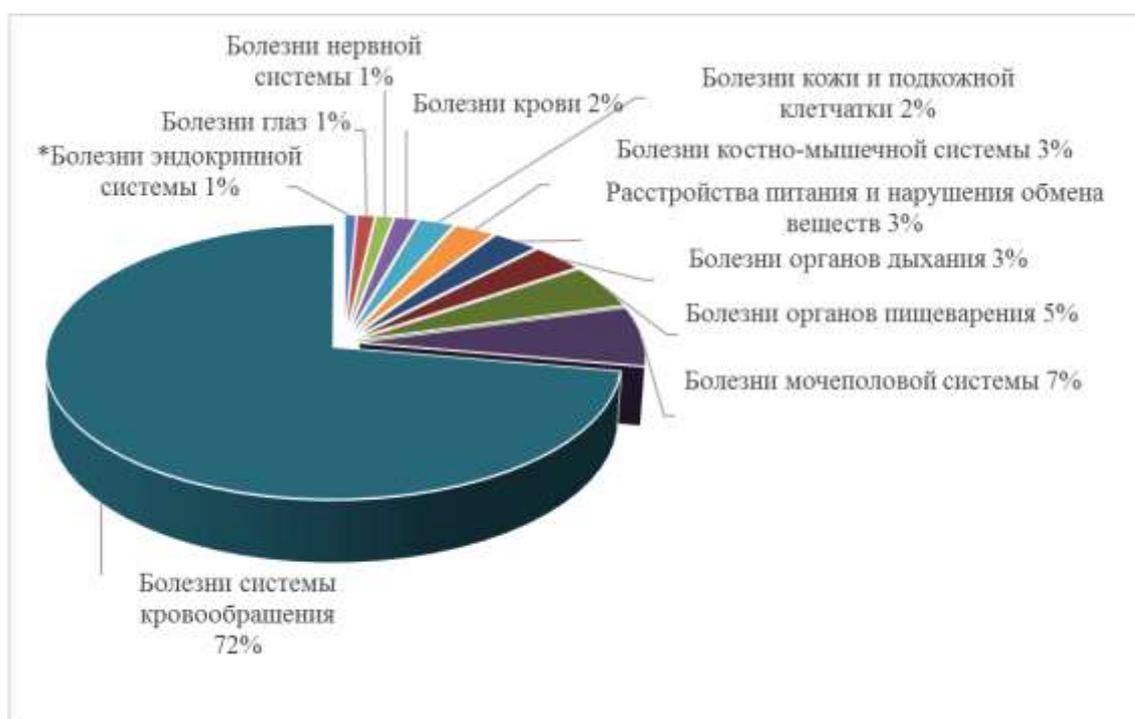


Рис.3.7. Структура сопутствующих заболеваний у пациенток женского пола с СДС.

* - болезни щитовидной железы.

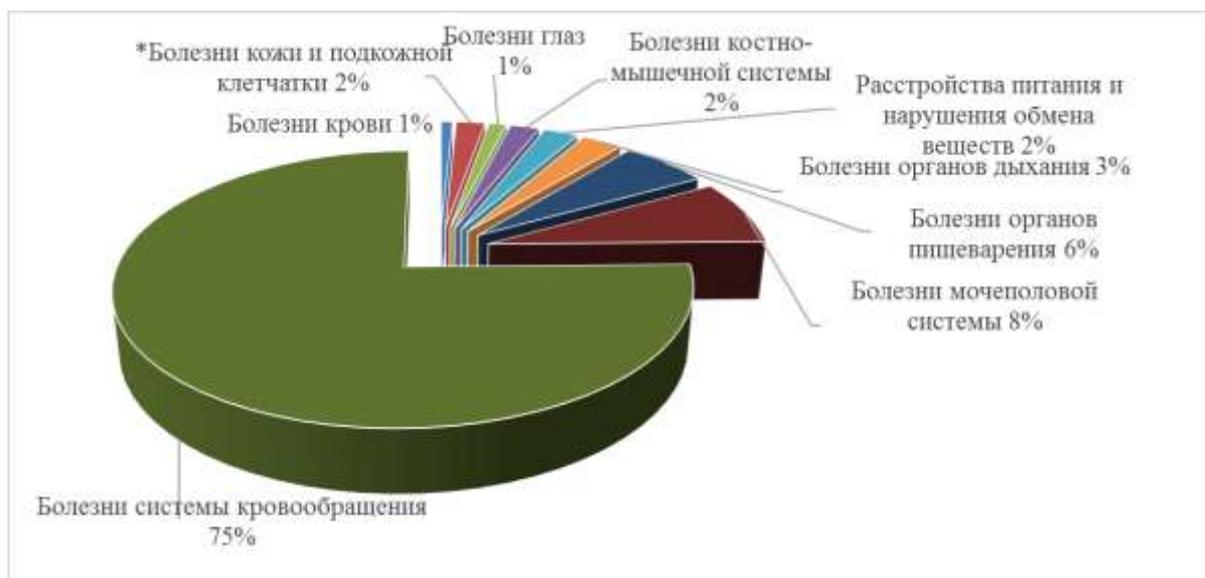


Рис.3.9. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов мужского пола с СДС.

* - экзема.

При анализе социального статуса пациенток женского пола было выявлено, что большую часть составляют пациентки пенсионного возраста – 234 (91%), из них пациентки пенсионного возраста без инвалидности составили - 150 (64,2%); пациенты пенсионного возраста, находящиеся на инвалидности, – 84 (35,8%). При анализе социального статуса пациентов мужского пола было выявлено, что большую часть составляют пациенты пенсионного возраста – 160 (63,2%), из них пациенты пенсионного возраста без инвалидности составили - 87 (54,4%); пациенты пенсионного возраста, находящиеся на инвалидности, – 73 (45,6%).

Все пациенты, женщины и мужчины, проходили лечение в стационарных условиях. Среди пациенток женщин 213 (82,8%) были доставлены в стационар в экстренном порядке и 44 (17,2%) поступили в плановом порядке. Среди пациентов мужского пола 205 (81,1%) были доставлены в стационар в экстренном порядке и 48 (18,9%) поступили в плановом порядке.

Анализ лечебной тактики в медицинской документации позволил получить следующие данные: среди пациентов женского пола большая часть пациенток - 173 (67,5%) находилась только на консервативном лечении, 83 (32,5%)

пациенткам были проведены оперативные вмешательства. Среди пациенток, кто находился на хирургическом лечении, ампутации нижних конечностей были проведены 51 пациенткам (61,4%). В структуре ампутаций число малых ампутаций незначительно превышало число высоких ампутаций – 28 (55%) против 23 (45%). Важно отметить, что 3 пациентки отказались от проведения высоких ампутаций и 1 пациентка - от малой ампутации. Средний возраст пациенток, кому были проведены высокие ампутации, составил $75 \pm 8,2$ лет (min-61, max-90), средний возраст пациенток, кому были проведены малые ампутации, составил $68,9 \pm 11,2$ лет (min-41, max-92). Анализ длительности заболевания до ампутации не представляется возможным ввиду отсутствия данных в медицинской документации.

Среди пациентов мужского пола: немного большая часть пациентов - 137 (54,2%) находились только на консервативном лечении, 116 (45,8%) пациентам были проведены оперативные вмешательства. Среди пациентов, кто находился на хирургическом лечении, ампутации нижних конечностей были проведены 91 пациенту (78,4%). В структуре ампутаций число малых ампутаций значительно превышало число высоких ампутаций – 66 (72,5%) против 25 (27,5%). Стоит отметить, что 1 пациент отказался от проведения высокой ампутации. Средний возраст пациентов, кому были проведены высокие ампутации, составил $65,7 \pm 8,9$ лет (min-51, max-84). Средний возраст пациентов, кому были проведены малые ампутации, составил $63,3 \pm 8,4$ лет (min-45, max-83). Анализ длительности заболевания до ампутации не представляется возможным ввиду отсутствия данных в медицинской документации.

Таким образом, среди жителей Волгограда преобладает следующая среднестатистическая 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.

3.2. Анализ качества оказания помощи пациентам с синдромом диабетической стопы жителей г. Волгограда

3.2.1. Соответствие диагностического поиска у пациентов с синдромом диабетической стопы современным клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи

В клинической практике при ведении пациентов с СДС врачи руководствуются КР по диагностике и лечению СДС [15]. Эти документы помогают практикующим врачам в принятии верных решений относительно врачебной тактики в определенных клинических ситуациях [45]. На основании клинических рекомендаций разработаны стандарты специализированной медицинской помощи при СД и СДС без критической ишемии/с критической ишемией [49,51]. Ввиду того, что данные документы являются нормативно-правовыми актами и обязаны к исполнению медицинской организацией и врачом, в своей работе при анализе качества оказания помощи пациентам с СДС мы ориентировались на эти документы. В соответствии с Федеральным законом РФ «О техническом регулировании» от 27.12.2002 N 184-ФЗ (последняя редакция от 28.11.2015) [72] «Стандарты как иные документы уровня Минздрава являются рекомендательными, применяются на добровольной основе, тем не менее, их необходимо исполнять, поскольку эти документы учитываются судами в случае возбуждения уголовных дел».

Некоторые фармако-экономические аспекты по специализированной медицинской помощи при СД с СДС (без критической ишемии/с критической ишемией) представлены в приложении Д.

Согласно КР по диагностике и лечению СДС, диагноз СДС основывается на результатах анализа анамнестических данных, осмотра нижних конечностей, данных оценки состояния периферической тактильной, вибрационной и температурной чувствительности, определении состояния периферического артериального кровотока. Таким образом, диагностика СДС, должна складываться из следующих компонентов:

1. Оценка состояния углеводного обмена (уровень доказательности 1А).

Исследование уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови у пациентов с СДС должно проводиться в 100% случаев. При анализе медицинской документации было выявлено, что оценка состояния углеводного обмена с исследованием уровня пре- и постпрандиальной гликемии на момент поступления и выписки, согласно медицинской документации, проводилась 403 (79%) пациентам, исследование уровня гликированного гемоглобина в крови пациентам с СДС не проводилось.

2. Выявление диабетической полинейропатии, в т.ч. с помощью определения тактильной чувствительности с помощью 10 г монофиламента, вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц или биотезиометра (уровень доказательности 2А).

Согласно стандартам оказания помощи, диагностика диабетической полинейропатии с помощью измерения скорости проведения электрического импульса по нерву должна проводиться в 100% случаев. При анализе медицинской документации было выявлено, что диагностика диабетической нейропатии больным с СДС не проводилась. Оценка состояния периферической иннервации на основании определения тактильной чувствительности с помощью 10 г монофиламента и определение порога температурной чувствительности и вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц также не проводилась.

3. Выявление нарушений артериального кровотока, в т.ч. с определением показателя TcPO₂ (парциальное давление кислорода) (уровень доказательности 2В) и дуплексным сканированием артерий нижних конечностей (уровень доказательности 1А).

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и оксиметрия, согласно стандартам оказания помощи, должны проводиться в 100% случаев. При анализе медицинской документации было выявлено, что дуплексное сканирование артерий нижних конечностей было проведено только 71 пациенту (14%), в то время как оксиметрия не проводилась ни одному пациенту.

4. Выявление признаков раневой инфекции с помощью бактериологического исследования (уровень доказательности 1А).

Бактериологическое исследование гнойного отделяемого должно быть проведено в 100% случаев. При анализе медицинской документации было выявлено, что данное исследование проведено 111 пациентам (21,7%).

5. Для диагностики поражения костных структур рекомендовано выполнять рентгенографию (уровень доказательности 1А), при планировании объема оперативного вмешательства – мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) (уровень доказательности 1А).

Согласно стандартам оказания помощи, в 100% случаев должны быть выполнены рентгенография стопы в двух проекциях и рентгеноденситометрия, в 40% случаев - компьютерная томография нижней конечности и в 1% - магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область). При анализе медицинской документации было выявлено, что ни один из данных инструментальных методов исследования не был проведен пациентам с СДС.

Таким образом, диагностический алгоритм у пациентов с СДС, согласно медицинской документации, не соответствовал современным КР по ведению пациентов с СДС. Стоит отметить, что стандарты специализированной медицинской помощи при СД и СДС практикующими врачами не выполнялись в должном объеме. Важно подчеркнуть, что строгое следование данным документам является ключом к повышению клинической эффективности фармакотерапии. Обязательное мониторингирование использования врачами в практической медицине КР, протоколов и стандартов ведения больных должно стать единой стратегией, которая может повысить качество оказываемой пациентам медицинской помощи и снизить количество врачебных ошибок. Кроме того, использование КР и стандартов оказания помощи позволит оптимизировать затраты государственной системы здравоохранения на ведение пациентов с СДС.

3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ врачебных назначений сахароснижающей терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы в стационарах Волгограда

В клинической практике при подборе сахароснижающей терапии для пациентов с СДС врачи руководствуются алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД. Это позволило нам ориентироваться на данные документы при анализе врачебных назначений фармакотерапии пациентам с СДС в ЛПУ Волгограда.

В структуре фармакотерапии (рисунок 3.10.) у пациентов при всех клинических формах СДС (по шкале PEDIS) преобладала инсулиноterapia, которая, согласно стандартам медицинской помощи, должна назначаться больным с тяжелым течением СД. Следовательно, можно заключить, что врачи любого пациента с СДС оценивают и ведут как больного с тяжелым течением СД, что соответствует современным КР по ведению пациентов с СДС. Стоит отметить, что при 4 степени тяжести инфекции ПССП назначались только в комбинации с инсулиноtherapiей, при этом подавляющую часть назначений (96%) составила инсулиноtherapiя, что также соответствует КР.

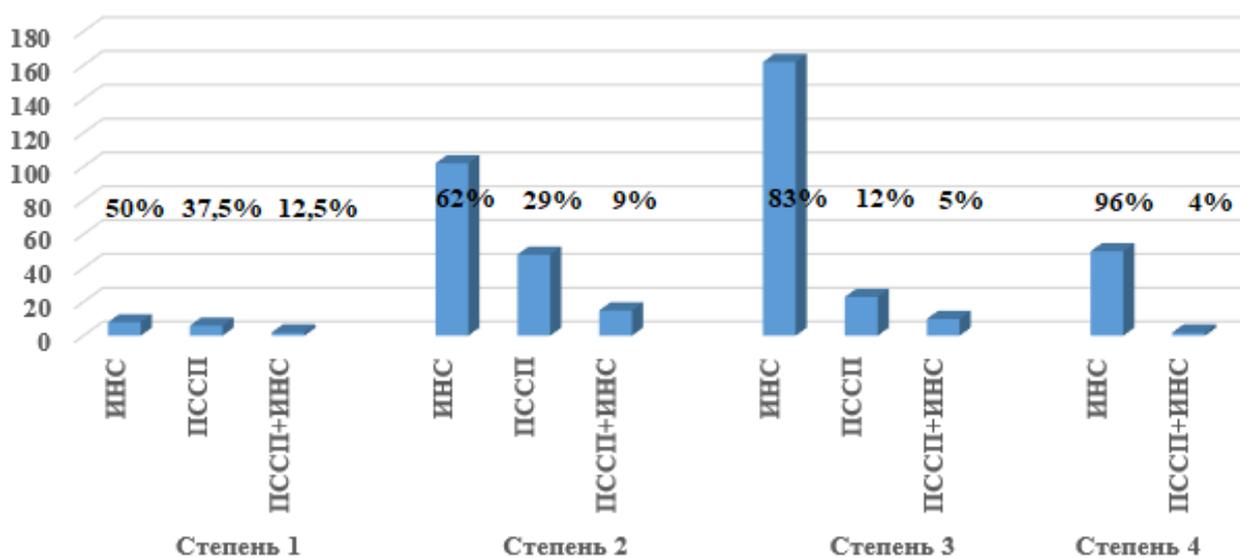


Рис.3.10. Структура фармакотерапии у пациентов с СДС.

Структура назначений в группе инсулинов, согласно данным проведенного исследования, имеет следующий вид: препараты, имитирующие стимулированную секрецию инсулина – 49,5%; препараты, имитирующие базальную секрецию инсулина – 49,3%; микст-инсулины – 1,2%.

Препараты, имитирующие стимулированную секрецию инсулина (рис.3.11. а) были представлены:

1. Инсулины короткого действия - 95% (инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] — Актрапид НМ, Хумулин Регуляр);
2. Инсулины ультракороткого действия (аналоговые) – 5% (инсулин лизпро (Хумалог) — полусинтетический аналог человеческого инсулина, инсулин аспарт (НовоРapid Пенфилл), инсулин глизин (Апидра))

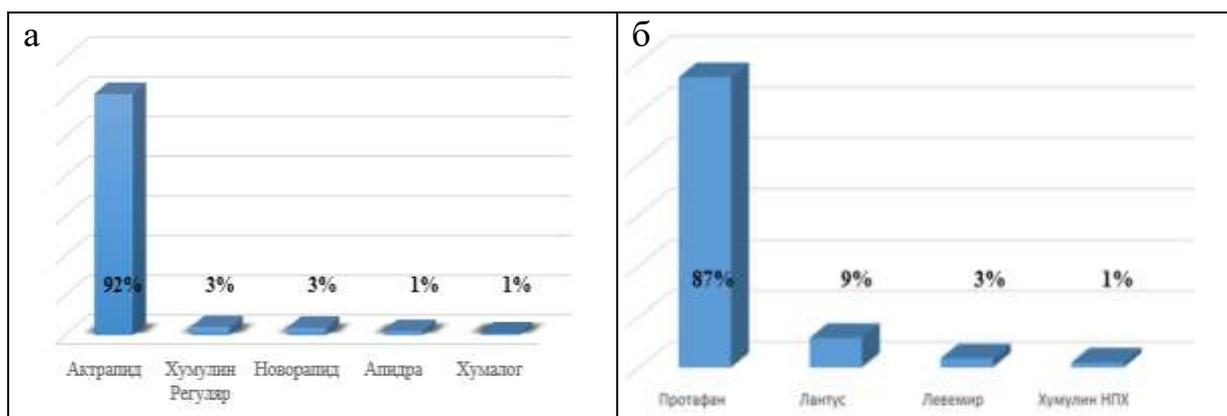


Рис.3.11. Структура инсулинотерапии у пациентов с СДС.

Препараты, имитирующие базальную секрецию инсулина, были представлены (рис.3.11. б):

1. Инсулины средней продолжительности действия - 88% (инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) —Протафан НМ, Хумулин НПХ);
2. Инсулины длительного действия -12% (инсулин гларгин (Лантус), инсулин детемир (Левемир Пенфилл)).

Микст-инсулины представлены двухфазными инсулинами - Хумулин М3 и НовоМикс 30 Пенфилл и составили 1,2% в общей доле назначений инсулинов.

Все вышеперечисленные препараты представлены в стандарте специализированной медицинской помощи при СД с СДС [49], однако нами была отмечена узость спектра врачебных назначений: 92% врачебных назначений в структуре инсулинов короткого действия были представлены только актрапидом и в 87% в структуре инсулинов длительного действия был назначен протафан. По литературным данным [48], актрапид и протафан характеризуются не лучшим фармакокинетическим профилем в сравнении с инсулинами ультракороткого действия и инсулинами длительного действия.

Инсулинотерапия у пациентов СДС была представлена следующими режимами: базис-болюсный режим – 84%, режим многократных инъекций готовых смесей инсулина – 0,5%, режим многократных инъекций перед едой – 8%. Стоит отметить, что в 7,5% случаев пациентам назначалась нерациональная инсулинотерапия: инсулины продленного действия без параллельного применения иных сахароснижающих препаратов. Данный режим инсулинотерапии не отвечает требованиям современных стандартов и КР при ведении исследуемого контингента больных, указанная схема инсулинотерапии могла бы иметь место только при совместном приеме с ПССП или инсулинами короткого действия (режим базал плюс). Важно отметить, что доля нерациональных назначений чаще встречалась у преобладающей популяции пациентов (2 степень СДС).

При анализе гликемии у пациентов, находящихся на рациональных режимах инсулинотерапии, были выявлено, что средний уровень гликемии на момент поступления составил - $10,2 \pm 3,9$ (min-3,0, max-28,7) ммоль/л, на момент выписки - $7,8 \pm 2,3$ (min-3,1, max-20,9) ммоль/л ($p < 0,05$). Средний уровень гликемии у пациентов, находящихся на нерациональном режиме инсулинотерапии, увеличился с $7,5 \pm 2,7$ (min-3,5, max-15,5) ммоль/л на момент поступления до $8,6 \pm 2,8$ (min-5,0, max-16,0) ммоль/л ($p > 0,05$) к моменту выписки.

Пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) в назначениях врачей по поводу СД были представлены следующими группами лекарственных средств: препараты сульфонилмочевины (глибенкламид – 42%, гликлазид – 26%,

глимепирид – 4%) и бигуаниды (метформин – 22%) (рисунок 3.12.). Можно предположить, что назначение препаратов сульфонилмочевины не соответствовало клиническим рекомендациям, так как пациенты с СДС характеризуются длительным стажем диабета, а это значит, что назначение препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, не оправдано в данном случае.

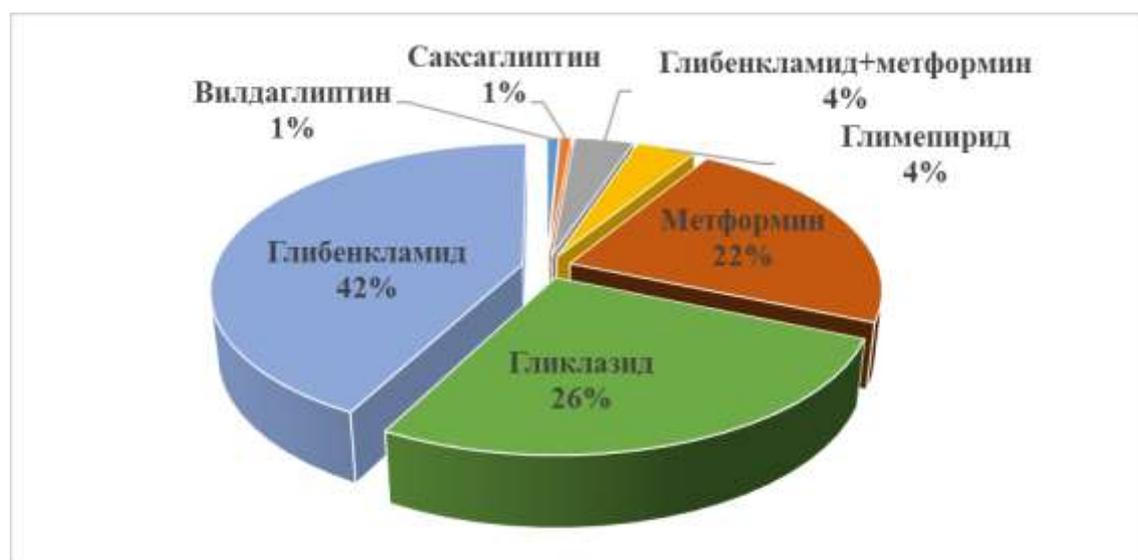


Рис.3.12. Структура терапии ПССП у пациентов с СДС.

В структуре врачебных назначений отсутствовали ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), меглитиниды, хотя они входят в стандарт специализированной медицинской помощи при СД с СДС [49]. Отдельно стоит отметить, что большинство пациентов с СДС имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, а в структуре осложнений СД 2 - макроангиопатии, однако ПССП с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами не были назначены, что также ставит под сомнение соблюдение врачами КР.

В ходе проведенного исследования нами было выявлено, что 23,4% пациентов, перенесших оперативные вмешательства на нижних конечностях, продолжали получать терапию ПССП, их средний уровень гликемии на момент выписки составил $6,1 \pm 1,6$ (min-3,3, max-10,0) ммоль/л, что свидетельствует о

хорошей компенсации этих больных и не противоречит КР по ведению пациентов с СДС.

Таким образом, в структуре сахароснижающей терапии у пациентов с СДС на фоне СД 2 преобладал базис-болюсный режим инсулинотерапии, который заключается в назначении препаратов, имитирующих стимулированную секрецию инсулина и препаратов, имитирующих базальную секрецию инсулина. Данный режим инсулинотерапии является высокоэффективным и соответствует современным КР. Однако важно отметить, что для пациентов с СД 2, согласно КР, препаратами выбора являются аналоги генноинженерного инсулина человека ультракороткого (уровень доказательности 2B), длительного и сверхдлительного действия (уровень доказательности 2B), а в ходе нашего исследования было установлено, что большую часть назначений составили инсулины короткого действия и средней продолжительности действия. Следует заключить, что выбор конкретных препаратов не соответствовал КР.

Анализ способов доставки инсулина не представляется возможным ввиду отсутствия информации в медицинской документации.

3.2.3. Стратификация факторов, влияющих на эффективность антибактериальной терапии раневых дефектов при синдроме диабетической стопы

Согласно современным КР, для оценки эффективности антибактериальной терапии при раневых дефектах у пациентов с СДС выделяют следующие факторы:

1. Своевременная адекватная диагностика инфекционного поражения;
2. Сроки забора, технология и транспортировка биологического материала в бактериологическую лабораторию;
3. Особенности структуры и показателей резистентности возбудителей;

4. Выбор антибактериального лекарственного средства (АБЛС), режима дозирования, длительности антибактериальной терапии в соответствии с КР и стандартами медицинской помощи;

5. Преимущество ведения пациентов и медицинской документации в ЛПУ.

Первую позицию списка факторов занимает диагностика. От того, как она будет проведена, зависит успех всего лечения пациента. Согласно стандартам медицинской помощи, диагностика раневого инфекционного поражения у пациентов с СДС включает в себя преаналитический этап, аналитический этап и оценку антибиотикочувствительности выделенных патогенов. При анализе клинических форм СДС, который проводился по шкале PEDIS [75], установлено, что среди 510 пациентов с этим заболеванием 19 (3,7%) имели 1 степень СДС, 209 (41%) - 2 степень СДС, 228 (44,7%) - 3 степень СДС и 54 (10,6%) больных имели 4 степень СДС. Это свидетельствует о преобладании в популяции больных с СДС с гнойно-некротическими процессами нижних конечностей, затрагивающих не только кожу и подкожную клетчатку, но и более глубокие слои и структуры, с наличием инфекционного процесса. Основным методом диагностики инфекционного процесса в ране является бактериологическое исследование раневого отделяемого (уровень доказательности 1А) [31]. При раневых дефектах оно должно быть выполнено всем пациентам с наличием гнойного отделяемого [76]. В результате нашего исследования было выявлено, что бактериологический посев раневого отделяемого был проведен только 20,98% больным, что не соответствует требованиям КР и стандартам медицинской помощи, а главное, снижает вероятность принятия врачом верного решения при выборе антибиотикотерапии (АТ).

При анализе преаналитического этапа диагностического поиска мы оценивали сроки забора биологического материала для бактериологического исследования, так как это определяет качество и достоверность результатов, получаемых на последующих этапах микробиологического исследования [76]. По нашим данным, бактериологический посев раневого отделяемого был взят на 4,63

$\pm 4,75$ день пребывания в стационаре, что не соответствует КР и стандартам оказания помощи больным с СДС. Вид и характер транспортировки биологического материала, а также выбор транспортной среды не указывались ни в стационарных картах пациентов, ни в антибиотикограммах, полученных из бактериологической лаборатории, что не позволило проанализировать этот важный аспект. Длительность ожидания результатов бактериологического исследования составила - $5,41 \pm 1,85$ дней. Полученные данные согласуются со средними сроками, изложенными в приказе № 535 [50] «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях ЛПУ».

Эмпирическая АТ была назначена 83,7% пациентам. Нами было выявлено, что 8% пациентам с СДС с наличием инфекционного процесса эмпирическая АТ была назначена не на 1-ый день госпитализации, без обоснования в медицинской документации об отсроченном назначении АБЛС. После получения результатов бактериологического посева замена одного антибактериального препарата на препарат/препараты другой группы была проведена в 37% случаев. Замена антибактериального препарата допустима в процессе лечения, однако мы считаем полученный процент достаточно высоким, полученные данные свидетельствуют о некорректной стартовой АТ.

Следующим шагом нашего исследования стало изучение особенностей структуры и резистентности возбудителей раневых дефектов у пациентов с СДС. Рост микроорганизмов был выявлен при исследовании раневого отделяемого у 91,58% пациентов. Полученные цифры согласуются с литературными данными, согласно которым раневые дефекты при СДС характеризуются высоким риском присоединения бактериальной инфекции ввиду наличия благоприятных условий для прогрессирования и торпидного течения инфекционного процесса [31].

Технология проведения первичного посева биологических образцов на аналитическом этапе и методы оценки антибиотикочувствительности выделенных патогенов не были указаны в медицинской документации, что серьезно затрудняет в дальнейшем преемственность в лечении пациента.

Анализ спектра выявленных возбудителей представлен на рисунке 3.13.

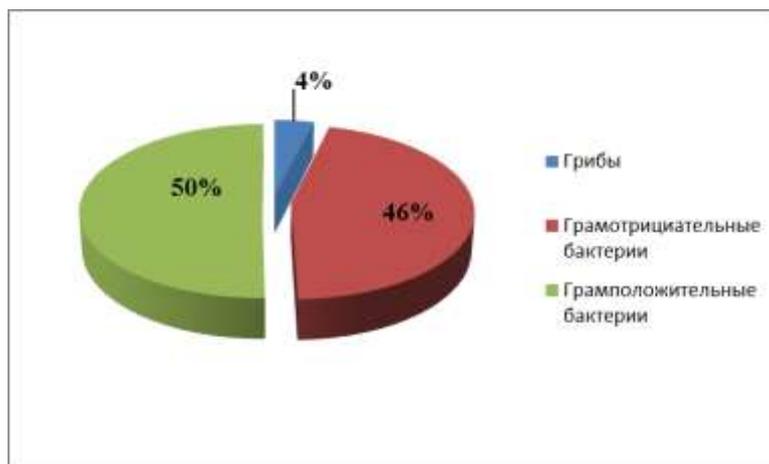


Рис. 3.13. Полученная микрофлора из раневого отделяемого у пациентов с СДС.

Среди грамотрицательных бактерий были выделены грамотрицательные палочки и грамотрицательные кокки – 68,6% и 31,4% соответственно; среди грамположительных бактерий были выделены грамположительные кокки и грамположительные палочки – 96,1% и 3,9% соответственно. Полученная микрофлора не совсем типична для пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС. По данным литературы, основными микроорганизмами в раневом отделяемом у данного контингента пациентов являются грамположительные бактерии, по данным нашего исследования, в 46% случаев были выявлены грамотрицательные бактерии. Полученные результаты свидетельствуют об осложненном течении СДС и позволяют не только охарактеризовать популяцию в нашем регионе как более тяжелую, но и указывают на проблему своевременной ранней диагностики инфекционного процесса у пациентов с СДС, а также возможно предшествующего нерационального использования АБЛС у данных пациентов.

Детализация спектра выявленных возбудителей у пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС представлена на рисунке 3.14.

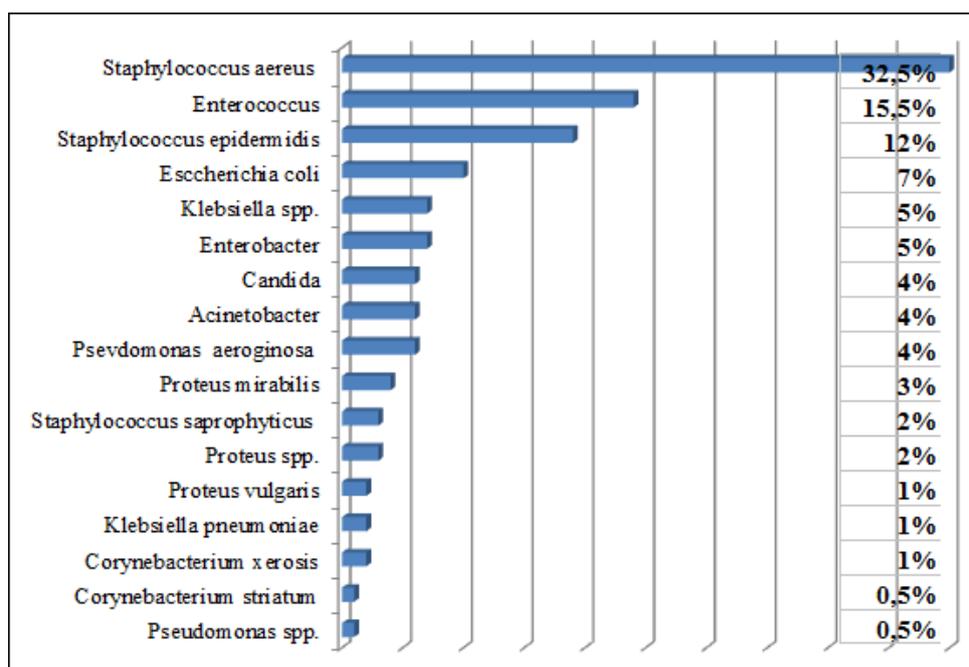


Рис. 3.14. Спектр возбудителей, высеянных из раневого отделяемого у пациентов с СДС.

В структуре выделенных возбудителей СДС лидирующую позицию занимает *S. aureus* (32,5%) (рис. 3.14.). Полученные результаты сходны с литературными данными [75], согласно которым *S. aureus* является основным микроорганизмом, колонизирующим и инфицирующим повреждения кожного покрова у пациентов с СДС. Такое частое выделение данного возбудителя в раневом отделяемом свидетельствует о снижении защитных свойств кожи вокруг язвенного дефекта. Частыми микроорганизмами у пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС, по данным проведенного исследования, были также *Enterococcus* (15,5%), *S.epidermidis* (12%), *E.coli* (7%), *Klibsiella spp.* (5%), *Enterobacter* (5%), грибы *Candida* (4%), *Acinetobacter* (4%), *P.aeruginosa* (4%) и др. Выделение энтеробактерий, помимо грамположительных кокков, у пациентов с СДС свидетельствует о наличии длительно не заживающих язв кожного покрова. По результатам проведенного исследования, у 32,65% больных с СДС установленной этиологии встречались ассоциации различных бактерий (таблица 3.2.), что часто свидетельствует о тяжелом хроническом гнойно-некротическом

поражении. Среди микробных ассоциаций наиболее часто встречались ассоциации *Enterococcus* с различными возбудителями – 51,5%.

Таблица 3.2. Микробные ассоциации, выявленные при СДС у пациентов с СД 2

Возбудители	n	%
Enterobacter spp. + Staphylococcus aureus	1	3%
Enterococcus + Acinetobacter	1	3%
Enterococcus + Proteus mirabilis	1	3%
Enterococcus + Staphylococcus saprophyticus	1	3%
Enterococcus + Staphylococcus epidermidis	1	3%
Enterococcus + грибы Candida	1	3%
Enterococcus + St. epidermidis + Staphylococcus saprophyticus	1	3%
Enterococcus + Escherichia coli	1	3%
Enterococcus + Pseudomonas aeruginosa	1	3%
Escherichia coli + грибы Candida	1	3%
Klebsiella pneumoniae + Corynebacterium xerosis	1	3%
Klebsiella spp. + Staphylococcus epidermidis + Enterococcus	1	3%
Proteus spp. + Staphylococcus aureus	1	3%
Proteus vulgaris + Staphylococcus aureus	1	3%
Staphylococcus epidermidis + Enterococcus + грибы Candida	1	3%
Staphylococcus aureus + Грибы Candida	1	3%
Acinetobacter + Pseudomonas aeruginosa + грибы Candida	1	3%
Enterococcus + Klebsiella spp	2	6,1%
Staphylococcus aureus + Proteus mirabilis	2	6,1%
Staphylococcus aureus + Escherichia coli	2	6,1%
Staphylococcus aureus + Acinetobacter	2	6,1%
Escherichia coli + Staphylococcus epidermidis	3	9,1%
Staphylococcus aureus + Enterococcus	5	15,5%
Всего	33	

По записям в медицинской документации не представляется возможным установить, чем руководствовались врачи при выборе АБЛС и режимов их дозирования, так как за врачами не закреплена практика указывать в медицинской документации, на основании каких КР и стандартов медицинской помощи был выбран алгоритм лечения. В то же время, федеральный закон № 323 (пункт 1 части 3 статьи 80 ФЗ № 323) [71] обязывает врачей соблюдать стандарты медицинской помощи, на основании которых врач принимает важные для здоровья пациента решения.

При анализе медицинской документации выявлено, что среднее количество дней антибиотикотерапии составило $8,68 \pm 4,03$ дней. Согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей [75], средняя продолжительность АТ при инфекционном процессе на фоне СДС должна составлять не менее 7-14 дней и увеличивается в зависимости от тяжести инфекционного процесса. Однако в КР и стандартах медицинской помощи нет конкретных рекомендаций по срокам АТ у пациентов с СДС, а, следовательно, полученные данные не представляется возможным сравнить с КР. Учитывая, что инфекционный процесс у пациентов с СДС как правило приобретает тяжелый затяжной характер, столь короткий срок назначения АБЛС можно оценить как нерациональный. Стоит также отметить, что в медицинской документации не указывались причины прекращения АТ, что затрудняет анализ эффективности выбранных АБЛС.

Среди пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС, у кого был выявлен рост возбудителя в раневом отделяемом при бактериологическом посеве, 90,81% пациентов получали антибиотики, соответственно 9,9% пациентам с выявленным возбудителем не была назначена антибиотикотерапия. Причины не были указаны в медицинской документации.

Среди пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС, у кого не проводился бактериологический анализ раневого отделяемого, - 81,63% пациентов получали антибиотики. А это значит, что бактериологический посев для врача не являлся главным ориентиром при выборе АБЛС и в данной ситуации врачебные

назначения основывались только на наличии системной воспалительной реакции (температура, лейкоцитоз) и локальных признаках прогрессирующего гнойно-некротического процесса, либо АБЛС назначались пациентам с СДС после проведения оперативного вмешательства на нижних конечностях без результатов бактериологического анализа.

Таким образом, в ходе нашей работы, мы столкнулись с недостаточно четким и полным ведением врачами ЛПУ медицинской документации, что в рамках эпидемиологического исследования не позволило выявить все возможные факторы, влияющие на эффективность АТ. Одно не вызывает сомнения, что такое ведение медицинской документации серьезно нарушает преемственность ведения больных. А это приводит к задержке постановки верного диагноза, начала эффективного лечения, к медицинским ошибкам.

Нами было выявлено, что практикующие врачи пренебрегают одним из важных факторов, влияющих на эффективность антибактериальной терапии раневых дефектов при СДС, своевременной адекватной диагностикой инфекционного поражения, что значительно снижает вероятность принятия врачом верного решения при дальнейшем выборе АТ. Также нами были выявлены случаи некорректной стартовой АТ, что негативно отражается на прогнозе СДС и может закончиться ампутацией нижней конечности у данных пациентов.

3.2.3.1. Фармакоэпидемиологический анализ врачебных назначений антибактериальной терапии в соответствии с показателями резистентности выделенных возбудителей синдрома диабетической стопы к антибактериальным препаратам у пациентов с синдромом диабетической стопы в стационарах Волгограда

При анализе спектра возбудителей, которые наиболее часто встречались у пациентов с раневыми дефектами нижних конечностей на фоне СДС в ЛПУ Волгограда, это: *St. aureus*, *Enterococcus*, *St. epidermidis*.

При выявлении *St. aureus* в структуре назначений (рисунок 3.15.) преобладали цефтриаксон (33%), метронидазол (21%), ципрофлоксацин (10%).

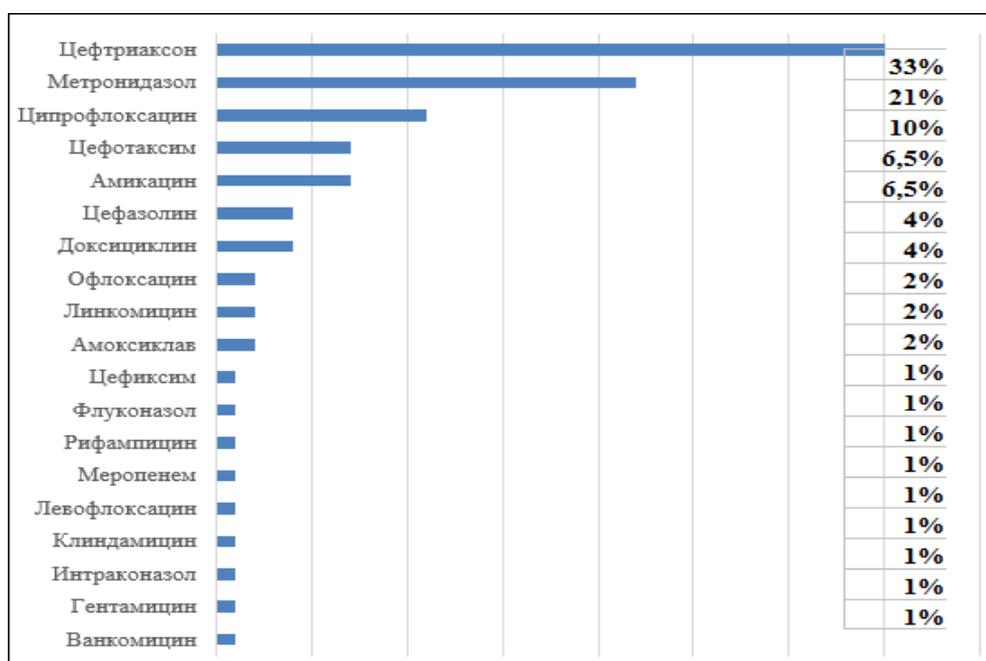


Рис.3.15. Структура назначений АБЛС у пациентов с СДС при выявлении по результатам бактериологического посева *St. aureus*.

По результатам бактериологического посева *St. aureus* был чувствителен к цефтриаксону в 59% случаев, слабочувствителен в 14% случаев и резистентен в 27% случаев. Резистентность к метронидазолу не определялась. К ципрофлоксацину данный возбудитель был чувствителен в 75,5% случаев, слабочувствителен в 9% случаев и резистентен в 15,5% случаев.

Согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей у пациентов с СДС, цефтриаксон и ципрофлоксацин не включены в список препаратов 1-го ряда и альтернативных препаратов для лечения инфекционного поражения установленной этиологии. Ципрофлоксацин включен только в альтернативные препараты для лечения инфекционного поражения эмпирическим способом.

При выявлении *Enterococcus* в структуре назначений (рисунок 3.16.) преобладали цефтриаксон (34%), метронидазол (17%), ципрофлоксацин (14,5%).

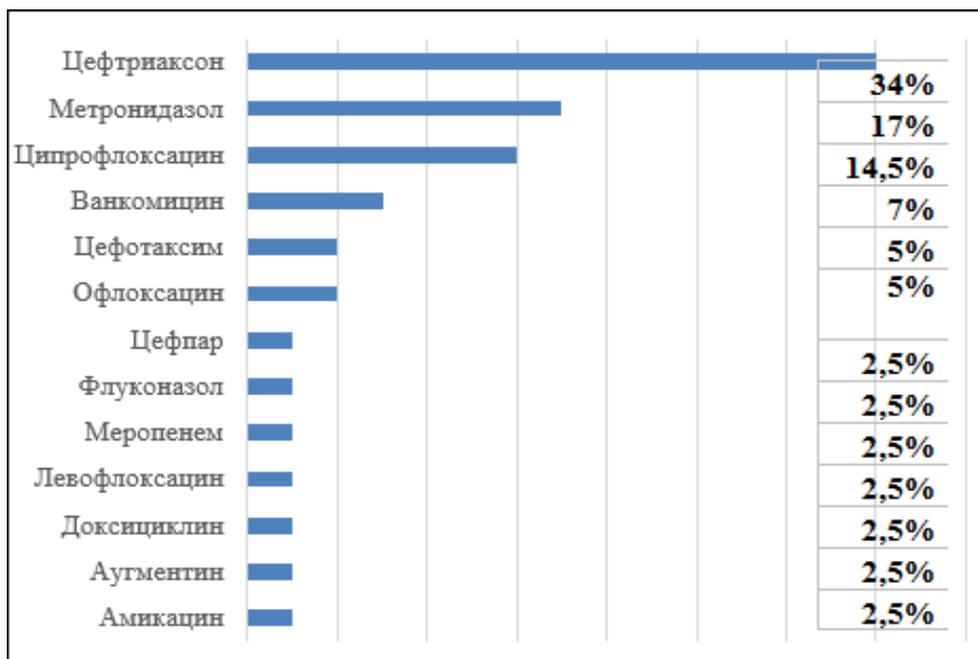


Рис.3.16. Структура назначений АБЛС у пациентов с СДС при выявлении по результатам бактериологического посева *Enterococcus*.

По результатам бактериологического посева, *Enterococcus* был чувствителен к цефтриаксону в 33% случаев, резистентен в 67% случаев. Резистентность к метронидазолу не определялась. К ципрофлоксацину данный возбудитель был чувствителен в 55% случаев, слабочувствителен в 15% случаев и резистентен в 30% случаев.

Согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей у пациентов с СДС, цефтриаксон и ципрофлоксацин относятся к препаратам 1-го ряда для лечения инфекционного поражения установленной этиологии, однако по результатам бактериологического посева к данным препаратам была выявлена высокая резистентность — 67% и 30%, что свидетельствует о нерациональной антибиотикотерапии.

При выявлении *St. epidermidis* в структуре назначений (рисунок 3.17.) преобладали цефтриаксон (34%), метронидазол (24%), ципрофлоксацин (12%).

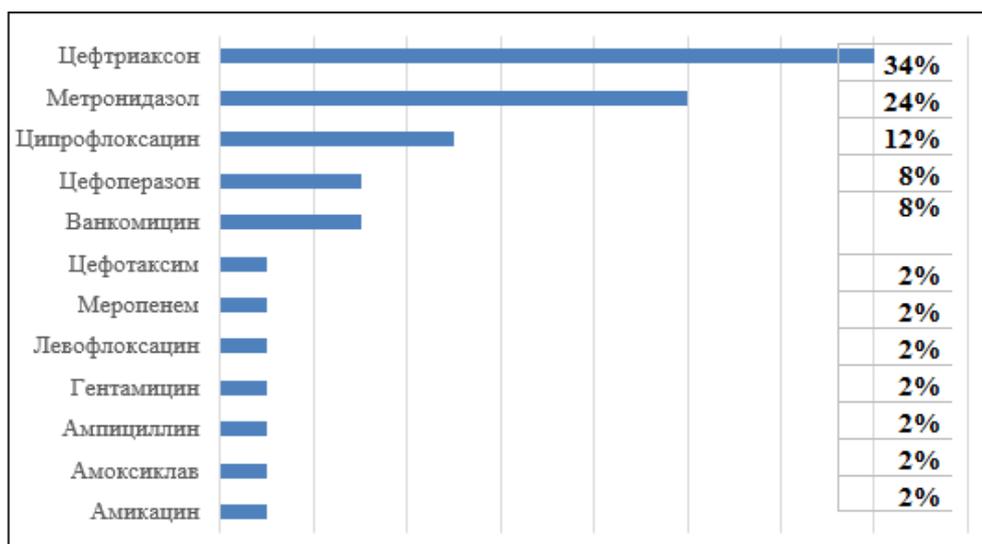


Рис.3.17. Структура назначений АБЛС у пациентов с СДС при выявлении по результатам бактериологического посева *St. epidermidis*.

По результатам бактериологического посева *St. epidermidis* был чувствителен к цефтриаксону в 100% случаев. Резистентность к метронидазолу не определялась. К ципрофлоксацину данный возбудитель был чувствителен в 59% случаев и резистентен в 42% случаев.

Стоит отметить, что *St. epidermidis* является условно-патогенным микроорганизмом с низким патогенным потенциалом, вызывающим инфекционный процесс часто у пожилых пациентов и лиц с иммунной дисфункцией. Данный микроорганизм не относится к типичным возбудителям раневых дефектов у пациентов с СДС и не представлен в КР по ведению данных пациентов. Данный возбудитель оказывает свое токсическое воздействие исключительно в поверхностном слое кожи. Стоит отметить высокую чувствительность данного возбудителя к цефтриаксону (100%), который был назначен в большинстве случаев (34%).

Таким образом, в ЛПУ нашего региона преобладает назначение следующих фармакологических групп лекарственных препаратов: цефалоспорины (цефтриаксон), противомикробные препараты (метронидазол), фторхинолоны (ципрофлоксацин). Назначение данных препаратов в большей степени не

соответствовало полученным данным о резистентности выделенных возбудителей в ходе бактериологического анализа, что значительно могло снизить эффективность терапии.

3.2.3.2. Фармакоэпидемиологическая оценка потребления антибактериальных препаратов с использованием PDD-методологии

Для оценки потребления АБЛС нами была использована PDD – методология [105]. PDD-анализ предназначен для получения данных о потреблении лекарственных средств в реальной клинической практике, так как позволяет определить среднее ежедневное количество препарата, который был фактически назначен.

По результатам фармакоэпидемиологического исследования АБЛС получали 83,7% пациентов, из них - 87% в 2011 году и 90% в 2015 году.

В 2011 году назначенные АБЛС включали 10 классов (данные представлены в таблице 3.3.).

Таблица 3.3. PDD: DDD ratio антибактериальных лекарственных средств (2011г).

Клинико-фармакологическая группа (АТХ-код)	PDD:DDD ratio	DDD (г)	PDD (г)	
			медиана	интерквартильный размах (IQR)
Аминогликозиды (J01G)				
Амикацин	1	1,0	1,0	(1,0-2,0)
Гентамицин	1	0,24	0,24	(0,24-0,96)
Пенициллины (J01C)				
Ампициллин	>1	2,0	4,0	-
Гликопептиды (J01X)				
Ванкомицин	<1	2,0	1,0	-
Тетрациклины (J01A)				
Доксициклин	>1	0,1	0,4	-
Циклические полипептиды (J01X)				
Колистин	<1	3,0	2,0	-
Хинолоны/фторхинолоны (J01M)				
Левифлоксацин	1	0,5	0,5	-

Ципрофлоксацин	<1	1,0	0,4	(0,4-1,0)
Карбапенемы (J01D)				
Меропенем	>1	2,0	0,5	-
Противомикробные (J01X)				
Нитроксалин	<1	1,0	0,3	-
Метронидазол	>1	1,5	1,0	(0,5-1,5)
Цефалоспорины (J01D)				
Цефоперазон+сульбактам	<1	4,0	2,0	-
Цефепим	1	2,0	2,0	-
Цефоперазон	<1	4,0	2,0	-
Цефотаксим	<1	4,0	2,0	(1,0-3,0)
Цефазолин	1	3,0	3,0	(1,0-3,0)
Цефтриаксон	<1	2,0	1,0	(1,0-4,0)
Линкозамиды (J01F)				
Линкомицин	<1	1,8	1,6	(,0,6-4,0)

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. Из перечисленных групп препаратов в стандарте оказания медицинской помощи пациентам с СДС не были представлены: тетрациклины, циклические полипептиды и противомикробные препараты.

В 2015 году назначенные антибактериальные лекарственные препараты включали 7 классов (данные представлены в таблице 3.4.).

Таблица 3.4. PDD: DDD ratio антибактериальных лекарственных средств (2015г).

Клинико-фармакологическая группа (АТХ-код)	PDD:DDD ratio	DDD (г)	PDD (г)	
			медиана	интерквартильный размах (IQR)
Аминогликозиды (J01G)				
Амикацин	1	1,0	1,0	(0,3-1,5)
Пенициллины (J01C)				
Амоксициллин+клавулановая кислота	>1	1,0	3,6	(2,0-3,6)
Тетрациклины (J01A)				

Доксициклин	>1	0,1	0,2	-
Хинолоны/фторхинолоны (J01M)				
Левифлоксацин	>1	0,5	1,0	-
Ципрофлоксацин	<1	1,0	0,8	(0,2-2,0)
Офлоксацин	1	0,4	0,4	-
Противомикробные (J01X)				
Метронидазол	<1	1,5	1,0	(1,0-1,05)
Цефалоспорины (J01D)				
Цефотаксим	<1	4,0	3,0	(2,0-4,0)
Цефазолин	<1	3,0	2,5	(2,0-3,0)
Цефтриаксон	1	2,0	2,0	(1,0-4,0)
Линкозамиды (J01F)				
Линкомицин	1	1,8	1,95	(0,9-3)

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. Из перечисленных групп препаратов в стандарте оказания медицинской помощи пациентам с СДС не были представлены следующие группы препаратов: тетрациклины и противомикробные препараты.

При анализе потребления антибиотиков группы тетрациклинов выявлено, что в 2015г. в сравнении с 2011г. снизилось PDD по доксициклину (0,2 и 0,4 г соответственно). Данный препарат не входит в стандарт оказания медицинской помощи пациентам с СДС, а также отсутствует в режимах эмпирической антибактериальной терапии.

Анализ потребления хинолонов/фторхинолонов в 2015г. в сравнении с 2011г., показал увеличение PDD по левифлоксацину (1г и 0,5г соответственно) и ципрофлоксацину (0,8г и 0,4г соответственно). Оба препарата представлены в стандарте оказания медицинской помощи пациентам с СДС.

Анализ потребления линкозамидов в 2015г. по сравнению с 2011г., показал увеличение PDD по линкомицину (1,95г и 1,6г соответственно). Данная группа препаратов входит в стандарт оказания медицинской помощи пациентам с СДС.

Анализ потребления цефалоспоринов в 2015г. по сравнению с 2011г., показал увеличение PDD по цефотаксиму (3г и 2г соответственно) и цефтриаксону (2г и 1г соответственно), снижение PDD по цефазолину (2,5г и 3г соответственно).

В общем, проведенный сравнительный анализ использования АБЛС для лечения СДС выявил улучшение качества выполнения практических рекомендаций по терапии данной нозологии. Так, недостаточное потребление АБЛС за 5 лет снизилось на 10%, избыточное потребление АБЛС снизилось на 2%, а количество АБЛС с PDD: DDD ratio=1 увеличилось с 28% до 40%. (данные представлены в таблице 3.5.).

Таблица 3.5. 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%

Таким образом, мониторинг PDD – показателей помог определить соответствие назначаемых доз АБЛС регламентированным практическим рекомендациям. Проведение PDD – анализа выявило недостатки и отклонения от стандартов терапии СДС, что позволит в дальнейшем проводить целенаправленные образовательные программы для врачей стационарного звена.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

4.1. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

На этом этапе нашей работы мы оценивали исходный кровоток и гемодинамические расстройства в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СД 2 без 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). Нами анализировались показатели микроциркуляции в покое на обеих нижних конечностях. Полученные результаты у больных с СД 2 без СДС (экспериментальная группа (ЭГ)) мы сравнивали с данными, полученными у здоровых добровольцев (контрольная группа (КГ)) (данные представлены в таблице 4.1.). Гендерно-возрастные показатели здоровых добровольцев соответствовали пациентам экспериментальной группы с СД 2. Средний стаж диабета у пациентов с СД 2 составил $11,6 \pm 3,3$ лет (min-6, max-22). Анализ предшествующей терапии больных с СД 2 позволил заключить: сахароснижающая терапия соответствовала современным клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи больным с СД (у пациентов в большинстве случаев наблюдалась компенсация углеводного обмена с целевыми значениями Hb1AC), вазоактивная фармакотерапия до исследования пациентам назначена не была.

Таблица 4.1. Результаты оценки микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с СД 2 на нижних конечностях в сравнении со здоровыми добровольцами (медианы, интерквартильный размах).

Параметр ЛДФ-граммы		Контрольная группа – здоровые добровольцы (медиана, интерквартильный размах)	Экспериментальная группа – больные с СД 2 (медиана, интерквартильный размах)
ПМ, пф.ед.		12,9 (10,2 – 15,4) ¹	8,55 (1,34 – 15,4) ¹
СКО, пф.ед.		1,28 (1,0 – 1,5)	0,93 (0,11-2,51)
Kv		10,8 (6,4 -15)	12,3 (4,87-23,92)
Ритмические составляющие	Аэ	0,29 (0,22-0,34) ¹	0,36(0,02-1,53) ¹
	Ан	0,42 (0,36-0,48) ¹	0,34(0,02-2,05) ¹
	Ам	0,28 (0,21-0,31)	0,28(0,02-1,33)
	Ад	0,31 (0,24-0,36) ¹	0,18(0,04-0,8) ¹
	Ас	0,92 (0,72-1,1) ¹	0,57(0,05-2,49) ¹
1 - p <0,05			

Сокращения: ПМ – показатель микроциркуляции, СКО – среднее квадратическое отклонение (флакс), Kv – коэффициент вариации, ДФР – доминирующий фактор регуляции, Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – амплитуды флаксмоций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового частотных диапазонов.

1. Показатель микроциркуляции – это величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряется в перфузионных единицах (пф.ед.). Изменение ПМ (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии. При анализе кровотока у пациентов с СД 2 были выявлены достоверно более низкие значения перфузии в сравнении со здоровыми добровольцами (Ме ЭГ на 33,7% меньше Ме КГ (p <0,05)).

2. Флакс – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, вычисляется по формуле для среднеквадратического отклонения, имеет размерность в пф.ед. Данный параметр характеризует временную изменчивость перфузии и отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных спектрах. Изменение флакса нельзя однозначно интерпретировать, но очевидно, что изменение значений ПМ и СКО связаны. Более низкие показатели флакса, полученные в результате нашей работы (Ме ЭГ на 27,3% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)), у пациентов с СД 2 могут быть обусловлены менее интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции, снижением сердечных и дыхательных ритмов из-за меньшего числа эритроцитов, поступающих в артериолы.

3. Коэффициент вариации отражает соотношение величин ПМ и СКО. При анализе кровотока у пациентов с СД 2 показатели медианы по коэффициенту вариации достоверно не отличались от показателей у здоровых добровольцев (Ме ЭГ на 13,8% больше Ме КГ ($p > 0,05$)).

4. Ритмичные составляющие включают активные и пассивные факторы контроля микроциркуляции. По соотношению преобладающих осцилляций в амплитудно-частотном спектре можно сделать заключение о преобладании того или иного типа состояний микроциркуляторного русла.

Ад (пассивный фактор) – дыхательная волна, обусловлена динамикой венозного давления при легочной механической активности, присасывающим действием «дыхательного насоса». Диагностическое значение дыхательной волны заключается в ее связи с веноулярным звеном. Однако дыхательная волна напрямую не отражает кровоток венозных отделов капилляров и венул, она связана с его дыхательной модуляцией. Так, достоверно более низкие показатели Ад у пациентов с СД 2 в сравнении с показателями здоровых добровольцев могут указывать на увеличение микроциркуляторного давления (Ме ЭГ на 42% меньше Ме КГ ($p < 0,05$)).

Ас (пассивный фактор) – пульсовая волна, это параметр, который изменяется в зависимости от состояния тонуса резистивных сосудов. Достоверно

сниженные показатели Ас у пациентов с СД 2 в совокупности с пониженными или нормальными величинами ПМ могут свидетельствовать об уменьшении притока в микроциркуляторное русло нижних конечностей артериальной крови (Ме ЭГ на 38% меньше Ме КГ ($p < 0,05$)). Увеличенные показатели пульсовой волны, которые были отмечены у некоторых пациентов с СД 2 свидетельствовали о наличии гипертонической болезни у этих пациентов.

Аэ (активный фактор) – эндотелиальные колебания, обусловлены функционированием эндотелия. Диагностическое значение эндотелиальных колебаний заключается в оценке эндотелиальной дисфункции по относительному изменению амплитуд колебаний. Достоверно завышенные показатели Аэ у пациентов с СД 2 (Ме ЭГ на 24,1% больше Ме КГ ($p < 0,1$)) свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции, а у пациентов с высокоамплитудным пульсовым ритмом, о дилатации мелких артерий и крупных артериол.

Ан (активный фактор) – нейрогенные колебания, связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков артериоло-венулярных анастомозов. Диагностическое значение нейрогенных колебаний заключается в возможности оценивать периферическое сопротивление артериол (вход микроциркуляторного русла). Достоверно сниженные показатели Ан у пациентов с СД 2 (Ме ЭГ на 19% меньше Ме КГ ($p < 0,05$)) свидетельствуют о повышенном нейрогенном тоне, а также являются индикатором повышения сопротивления артериол, что можно использовать в диагностике периферической полинейропатии у этих больных.

Ам (активный фактор) – миогенные колебания, характеризуют мышечный тонус сосудов. Происхождение данных вазомоций связывают с локальными пейсмекерами внутри гладких мышечных волокон. Диагностическое значение миогенных колебаний заключается в оценке состояния мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло. Велико значение этих вазомоций для диагностики нейрогенного воспаления, сенсорно-симпатического спаривания и симпатической зависимости боли. Миогенные вазомоции анализируются только в комплексе с нейрогенными у каждого

пациента индивидуально. При анализе миогенных вазомоций у пациентов с СД 2 показатели медианы достоверно не отличались от показателей у здоровых добровольцев.

Таким образом, выявленные особенности микроциркуляции с помощью ЛДФ сосудов нижних конечностей у пациентов с СД 2 без СДС указывают на спастический характер микроциркуляции. Следовательно, данный метод диагностики может применяться для прогнозирования и ранней диагностики осложнений СД 2, СДС.

4.2. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов с синдромом диабетической стопы

На следующем этапе нашей работы мы оценивали исходный кровоток и гемодинамические расстройства в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с разными стадиями СДС в сравнении со здоровыми добровольцами. Гендерно-возрастные показатели здоровых добровольцев соответствовали пациентам с разными стадиями СДС в экспериментальных группах. Средний стаж диабета у пациентов с СДС составил $11,6 \pm 3,3$ лет (min-6, max-22). Длительность заболевания СДС до первого визита к врачу подологу была различной и отличалась у пациентов с разными стадиями этого осложнения. При I степени СДС пациенты отмечали развитие данного осложнения в среднем в течение 1-4 месяцев, при II степени – в течение 1-3 месяцев, при III степени – от нескольких недель до 2 месяцев. Анализ предшествующей терапии больных с СДС позволил заключить: сахароснижающая терапия соответствовала современным клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи больным с СД (у пациентов в большинстве случаев наблюдалась компенсация углеводного обмена с целевыми значениями Hb1AC), вазоактивная фармакотерапия до исследования пациентам назначена не была.

У большинства пациентов была диагностирована III степень СДС с распространением раневого дефекта на кожу, подкожно-жировую клетчатку,

сухожилия и кость – в 56%, II степень - в 30%, I степень - в 14%. Чаще поражения были отмечены у пациентов на правой стопе – в 46%, на левой стопе – в 38%, обе стопы были поражены в 16%, что можно объяснить физиологическими особенностями - у большего числа людей в популяции правая нижняя конечность является толчковой (преобладающая) и соответственно на нее приходится большая нагрузка.

При анализе исходного кровотока и амплитудно-частотного спектра у пациентов с разной степенью выраженности СДС нами были получены следующие данные, представленные в таблице 4.2.

Таблица 4.2. 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				

1. Особенности микроциркуляции у пациентов с I степенью тяжести СДС.

При анализе среднеарифметического значения показателя МЦ были выявлены достоверно более низкие значения перфузии в сравнении со здоровыми добровольцами (Ме ЭГ I на 28,6% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)).

Более низкие показатели флакса, полученные в результате нашей работы (Ме ЭГ I на 24,2% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)), у пациентов с СДС могут быть обусловлены менее интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции, снижением сердечных и дыхательных ритмов из-за меньшего числа эритроцитов, поступающих в артериолы.

При анализе кровотока у пациентов показатели медианы по коэффициенту вариации достоверно не отличались от показателей у здоровых добровольцев (Ме ЭГ I на 2,7% больше Ме КГ ($p > 0,05$)).

Ад (пассивный фактор) – дыхательная волна: более низкие показатели Ад у пациентов с СДС в сравнении с показателями здоровых добровольцев могут указывать на увеличение микроциркуляторного давления (Ме ЭГ I на 25,8% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)).

Ас (пассивный фактор) – пульсовая волна: достоверно сниженные показатели Ас у пациентов с СДС в совокупности с пониженными или нормальными величинами ПМ могут свидетельствовать об уменьшении притока в микроциркуляторное русло нижних конечностей артериальной крови (Ме ЭГ I на 30,4% меньше Ме КГ ($p < 0,05$)).

Аэ (активный фактор) – эндотелиальные колебания: достоверно завышенные показатели Аэ у пациентов с СДС (Ме ЭГ I на 58,6% больше Ме КГ ($p < 0,05$)) свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции, а у пациентов с высокоамплитудным пульсовым ритмом – свидетельствуют о дилатации мелких артерий и крупных артериол.

Ан (активный фактор) – нейрогенные колебания: сниженные показатели Ан у пациентов с СДС (Ме ЭГ I на 14,2% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)) свидетельствуют о повышенном нейрогенном тоне, а также являются индикатором повышения сопротивления артериол, что можно использовать в диагностике периферической полинейропатии у этих больных.

Ам (активный фактор) – миогенные колебания: показатели медианы достоверно не отличались от показателей у здоровых добровольцев (Ме ЭГ I на 3,5% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)).

2. Особенности микроциркуляции у пациентов со II степенью тяжести СДС.

При анализе среднеарифметического значения показателя МЦ были выявлены более высокие значения перфузии в сравнении с пациентами с I степенью тяжести СДС (Ме ЭГ II на 35,8% больше Ме I ($p > 0,05$)).

Более высокие показатели флакса, полученные в результате нашей работы (Ме ЭГ II на 10,3% больше Ме I ($p > 0,05$)), у пациентов с СДС могут быть обусловлены более интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции и являться компенсаторной реакцией.

При анализе кровотока у пациентов показатели медианы по коэффициенту вариации достоверно не отличались от показателей у пациентов с I степенью тяжести СДС.

Ад (пассивный фактор) – дыхательная волна: более низкие показатели Ад у пациентов с СДС II в сравнении с пациентами с I степенью тяжести СДС могут указывать на увеличение микроциркуляторного давления (Ме ЭГ II на 21,7% меньше Ме I ($p > 0,05$)).

Ас (пассивный фактор) – пульсовая волна: завышенные показатели Ас у пациентов с СДС II в совокупности с завышенными или нормальными величинами ПМ могут свидетельствовать об увеличении притока в микроциркуляторное русло нижних конечностей артериальной крови и могут рассматриваться как компенсаторная реакция (Ме ЭГ II на 1,5% больше Ме I ($p > 0,05$)).

Аэ (активный фактор) – эндотелиальные колебания: достоверно завышенные показатели Аэ у пациентов с СДС II (Ме ЭГ II на 39,1% больше Ме КГ ($p < 0,05$)) свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции, а у пациентов с высокоамплитудным пульсовым ритмом – свидетельствуют о дилатации мелких артерий и крупных артериол.

Ан (активный фактор) – нейрогенные колебания: сниженные показатели Ан у пациентов с СДС II (Ме ЭГ II на 11,1% меньше Ме I ($p > 0,05$)) свидетельствуют о повышенном нейрогенном тоне, а также являются индикатором повышения сопротивления артериол, что можно использовать в диагностике периферической полинейропатии у этих больных.

Ам (активный фактор) – миогенные колебания: показатели медианы достоверно не отличались от показателей у пациентов с I степенью тяжести СДС (Ме ЭГ II на 3,4% меньше Ме КГ ($p > 0,05$)).

3. Особенности микроциркуляции у пациентов с III степенью тяжести СДС.

При анализе среднеарифметического значения показателя МЦ были выявлены достоверно низкие значения перфузии в сравнении с пациентами со II степенью тяжести СДС (Ме ЭГ на 63,8% меньше Ме II ($p < 0,05$)).

Более низкие показатели флакса, полученные в результате нашей работы (Ме ЭГ III на 30,8% меньше Ме II ($p > 0,05$)), у пациентов с СДС могут быть обусловлены менее интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции.

При анализе кровотока у пациентов показатели медианы по коэффициенту вариации достоверно не отличались от показателей у пациентов с I степенью тяжести СДС (Ме ЭГ III на 24,7% больше Ме II ($p > 0,05$)).

Ад (пассивный фактор) – дыхательная волна: более низкие показатели Ад у пациентов с СДС III в сравнении с пациентами со II степенью тяжести СДС могут указывать на увеличение микроциркуляторного давления (Ме ЭГ III на 11,1% меньше Ме II ($p > 0,05$)).

Ас (пассивный фактор) – пульсовая волна: достоверно низкие показатели Ас у пациентов с СДС III в совокупности с заниженными или нормальными величинами ПМ могут свидетельствовать о сниженном притоке в микроциркуляторное русло нижних конечностей артериальной крови и (Ме ЭГ III на 52,3% меньше Ме II ($p < 0,05$)).

Аэ (активный фактор) – эндотелиальные колебания: показатели медианы достоверно не отличались от показателей у пациентов со II степенью тяжести СДС (Ме ЭГ III на 7,1% больше Ме II ($p>0,05$)).

Ан (активный фактор) – нейрогенные колебания: показатели медианы достоверно не отличались от показателей у пациентов со II степенью тяжести СДС (Ме ЭГ III на 3,1% меньше Ме II ($p>0,05$)).

Ам (активный фактор) – миогенные колебания: миогенные вазомоции анализируются только в комплексе с нейрогенными у каждого пациента индивидуально. Данные, полученные у пациентов с III степенью тяжести СДС: Ме ЭГ III на 21,4% больше Ме II ($p>0,05$)).

Таким образом, полученные результаты, представленные в таблице 4.2., позволили нам определить специфические особенности микроциркуляции для каждой из стадий СДС у пациентов с СД 2:

- 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-венулярному шунту вследствие выраженного дефицита нутритивного кровотока.

Также важно отметить, с увеличением стадии СДС – идет прогрессирующее увеличение нейрогенного тонуса и наблюдаются признаки увеличения микроциркуляторного давления.

Таким образом, на основании постадийно выявленных изменений микроциркуляции при прогрессировании СДС установлена динамика патологических процессов в микроциркуляторном русле нижних конечностей,

которая обуславливает развитие у пациентов ишемии тканей. Важно отметить, что у пациентов с III стадией СДС длительность развития данного осложнения была меньше в сравнении с пациентами с более легкими формами СДС, что коррелирует с выраженными нарушениями кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей и соответственно более стремительно развивающимися патологическими процессами на стопе.

Результаты, полученные у пациентов с СД 2 и у пациентов с СДС подтверждают высокую чувствительность и диагностические возможности метода ЛДФ на лазерном анализаторе микроциркуляции крови для врача общей практики ЛАКК-ОП.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Пациенты, включенные в клиническое исследование, были сопоставимы по полу и возрасту между собой. Группа I – пациенты с СДС, получавшие ривароксабан (средний возраст - $63,5 \pm 6,0$ лет, мужчины – 58,3%, женщины – 41,7%); группа II – пациенты с СДС, получавшие дабигатран (средний возраст - $62,2 \pm 5,4$ лет, мужчины – 27,3%, женщины – 72,7%).

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) (рисунок 5.1).

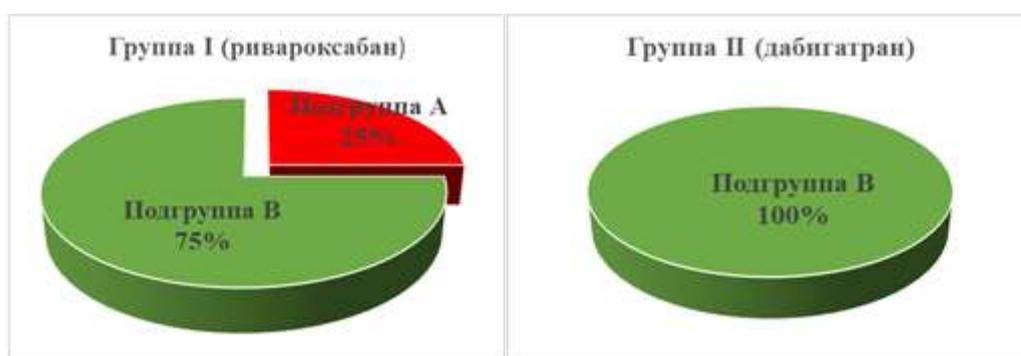


Рис. 5.1. Стратификация пациентов на подгруппы по степени риска развития кровотечений.

Пациенты внутри группы I с различными степенями СДС по риску развития кровотечений распределились неравномерно, в то время как пациенты группы II были сопоставимы между собой. Данные представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 Распределение пациентов по риску развития кровотечений внутри групп с различными степенями СДС.

Риски кровотечений по шкале HAS-BLED	Группа I			Группа II		
	<i>доля пациентов группы с конкретной степенью СДС</i>					
	I степень СДС	II степень СДС	III степень СДС	I степень СДС	II степень СДС	III степень СДС
	33,3%	25%	41,7%,	27,2%	27,2%	45,6%
Высокий риск (подгруппа A)	66,6%	-	33,4%	-	-	-
Низкий риск (подгруппа B)	22,2%	33,3%	44,5%	27,2%	27,2%	45,6%

Мониторинг показателей гемостаза, согласно инструкции по применению ПОАК, включал определение протромбинового времени (ПВ) и АЧТВ. У пациентов группы I (ривароксабан) на протяжении всего исследования отмечалось увеличение протромбинового времени: к 4 неделе на 20,86% ($p < 0,05$), к 12 неделе еще на 17,26% ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение АЧТВ: к 4 неделе на 24,04% ($p < 0,05$), к 12 неделе увеличилось еще на 3,91% ($p < 0,05$) (рисунок 5.2.А.) Увеличение данных показателей коагулограммы свидетельствует о достижении гипокоагуляции на фоне терапии ривароксабаном. Большой прирост протромбинового времени к концу исследования (41,72% увеличения ПВ против 28,89% увеличения АЧТВ) обусловлен фармакодинамическими особенностями препарата.

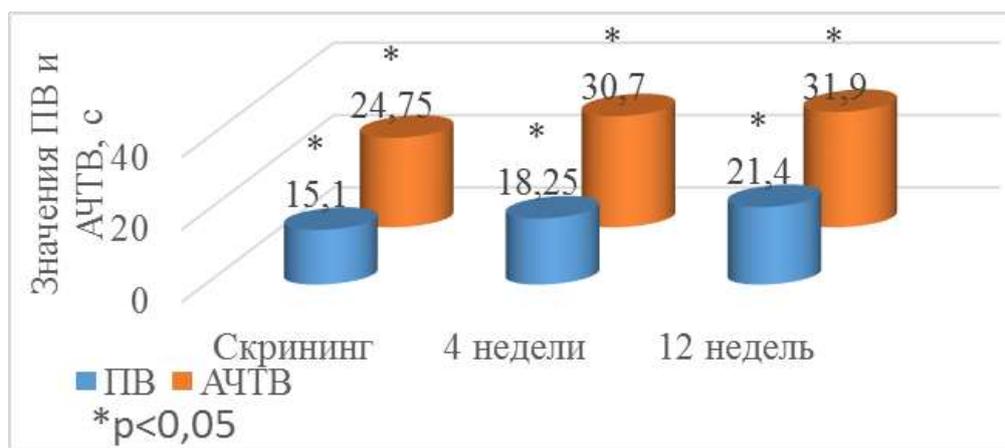


Рис. 5.2.А. Динамика протромбинового времени и АЧТВ на фоне терапии ривароксабаном.

При сравнении показателей гемостаза у пациентов с разным риском развития кровотечения получили, что у пациентов с высоким риском (подгруппа А): к 4 неделе увеличение ПВ было отмечено на 24,84% ($p < 0,05$), к 12 неделе еще на 15,25% ($p < 0,05$); к 4 неделе увеличение АЧТВ было увеличено на 20,6% ($p < 0,05$), к 12 неделе еще на 7,14% ($p < 0,05$). У пациентов с низким риском (подгруппа В): к 4 неделе увеличение ПВ было отмечено на 14,57% ($p < 0,05$), к 12 неделе еще на 23,12% ($p < 0,05$); к 4 неделе увеличение АЧТВ было отмечено на 33,48% ($p < 0,05$), к 12 неделе еще на 3,11% ($p < 0,05$) (рисунок 5.2.Б.). Таким образом, к 12 неделе ривароксабан был более эффективен в достижении гипокоагуляции у пациентов с высоким риском кровотечения (подгруппа А): 43,87% увеличения ПВ против 41,06%.

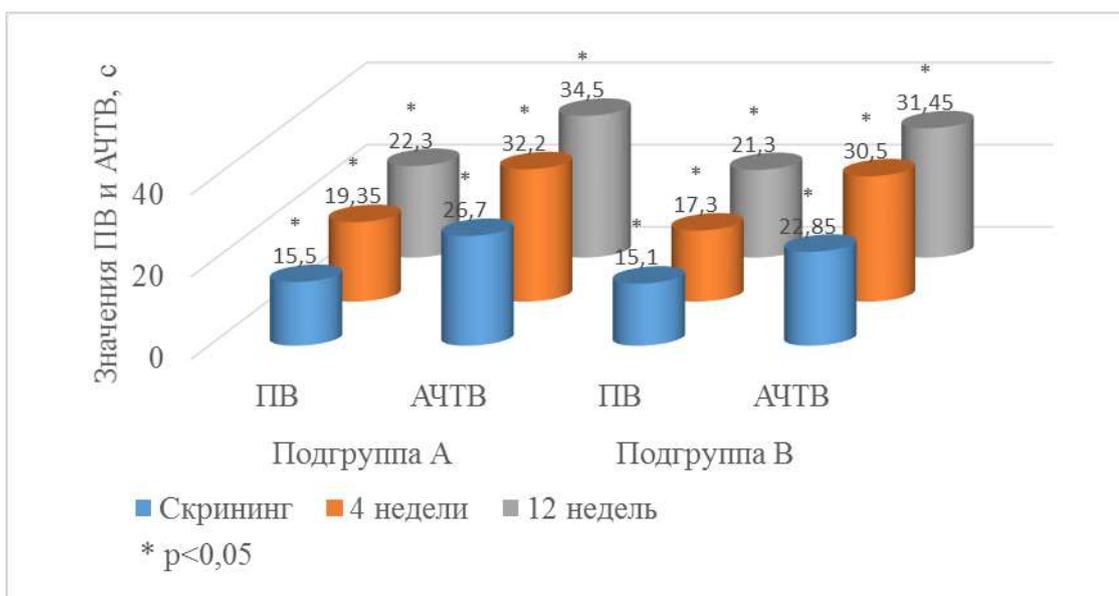


Рис. 5.2.Б. Динамика протромбинового времени и АЧТВ на фоне терапии ривароксабаном у пациентов с разным риском развития кровотечения.

При сравнении показателей гемостаза у пациентов с разными степенями СДС получили (рисунок 5.2.В.), что к концу исследования через 12 недель: при I степени увеличение ПВ было отмечено на 44,44% ($p<0,05$), увеличение АЧТВ – на 22,06% ($p<0,05$); при II степени увеличение ПВ было отмечено на 27% ($p<0,05$), увеличение АЧТВ – на 14,21% ($p<0,05$); при III степени увеличение ПВ было отмечено на 50,68% ($p<0,05$), увеличение АЧТВ – на 28,6% ($p<0,05$). Таким образом, ривароксабан был более эффективен в достижении гипокоагуляции у пациентов с III степенью СДС (50,68% увеличения ПВ).

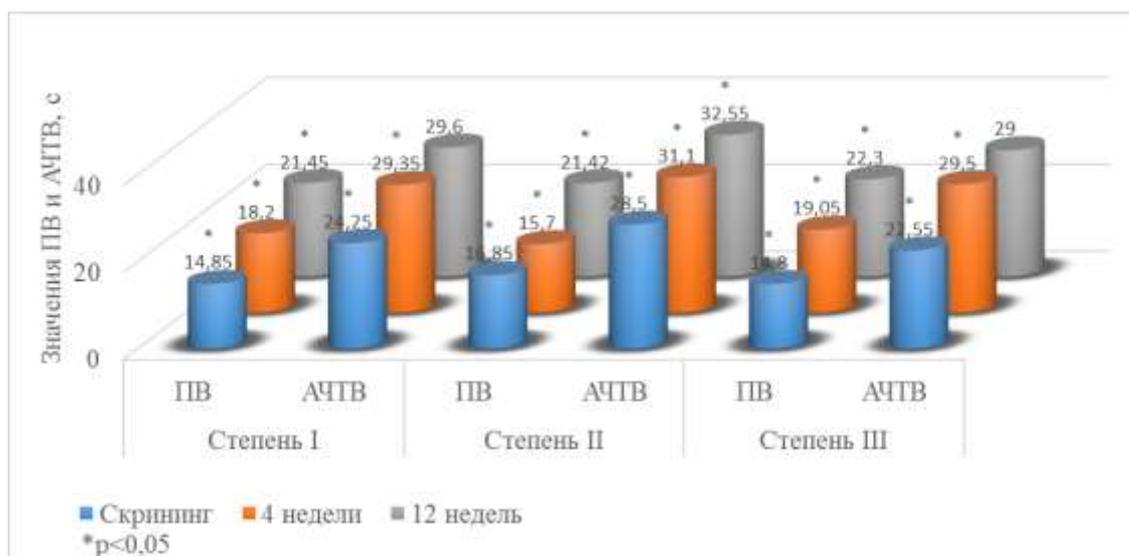


Рис. 5.2.В. Динамика протромбинового времени и АЧТВ на фоне терапии ривароксабаном у пациентов с разными степенями СДС.

У пациентов группы II (дабигатран) на протяжении всего исследования отмечалось увеличение протромбинового времени: к 4 неделе на 18,79% ($p < 0,05$), к 12 неделе еще на 5,13% ($p > 0,05$). Отмечалось увеличение АЧТВ: к 4 неделе на 11,63% ($p < 0,05$), к 12 неделе увеличилось еще на 21,85% ($p < 0,05$) (рисунок 5.3.А.) Увеличение данных показателей коагулограммы свидетельствует о достижении гипокоагуляции на фоне терапии дабигатраном. Большой прирост АЧТВ к концу исследования (36,03% увеличения АЧТВ против 24,89% увеличения ПВ) обусловлен фармакодинамическими особенностями препарата.

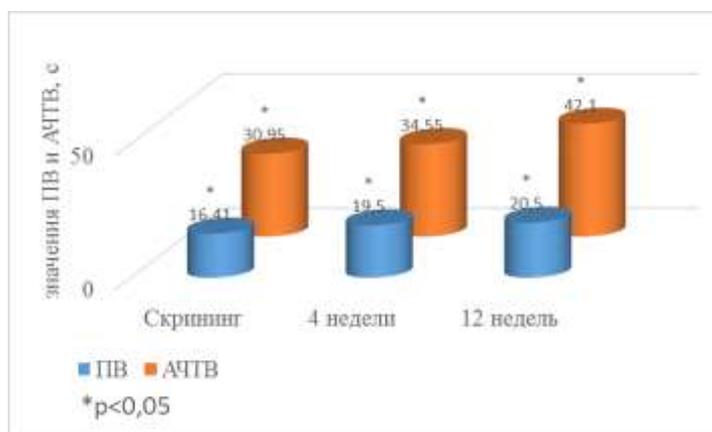


Рис. 5.3.А. Динамика протромбинового времени и АЧТВ на фоне терапии дабигатраном.

Анализ показателей гемостаза у пациентов с разным риском развития кровотечения на дабигатране не представляется возможным ввиду отсутствия в выборке пациентов с высоким риском развития кровотечения.

При сравнении показателей гемостаза у пациентов с разными степенями СДС получили (рисунок 5.3.Б.), что к концу исследования через 12 недель: при I степени увеличение ПВ было отмечено на 24,89% ($p < 0,05$), увеличение АЧТВ – на 32,26% ($p < 0,05$); при II степени увеличение ПВ было отмечено на 29,94% ($p < 0,05$), увеличение АЧТВ – на 59,19% ($p < 0,05$); при III степени увеличение ПВ было отмечено на 19,5% ($p < 0,05$), увеличение АЧТВ – на 37,32% ($p < 0,05$). Таким образом, дабигатран был более эффективен в достижении гипокоагуляции у пациентов со II степенью СДС (59,19% увеличения АЧТВ).

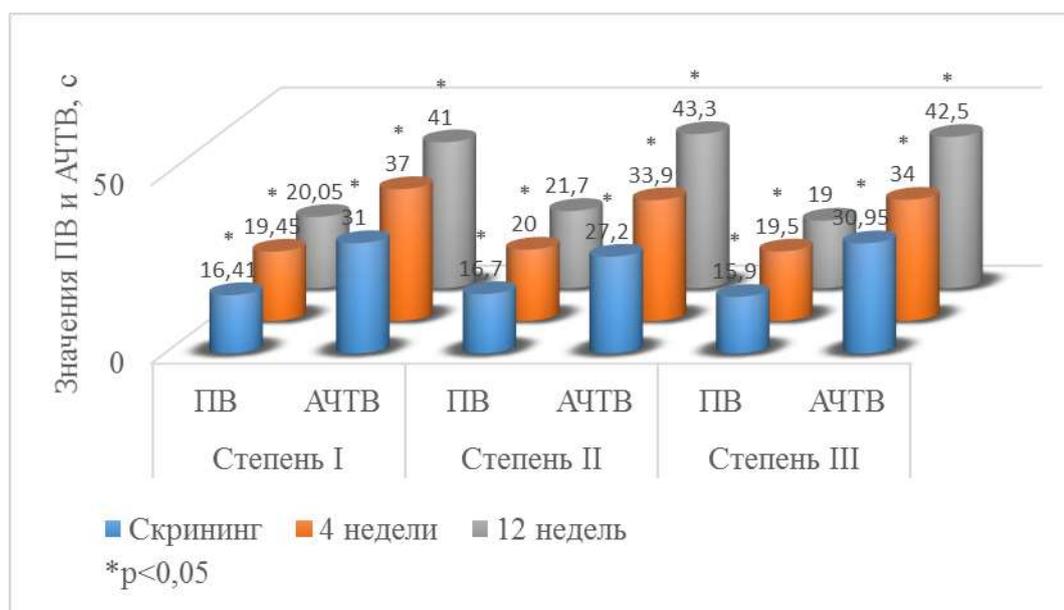


Рис. 5.3.Б. Динамика протромбинового времени и АЧТВ на фоне терапии дабигатраном у пациентов с разными степенями СДС.

Мониторинг показателей углеводного обмена, согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, включал определение гликемического профиля и гликированного гемоглобина HbA1C. На этапе скрининга средние значения лабораторных параметров соответствовали компенсации углеводного обмена в обеих группах. На

протяжении всего исследования средние значения HbA1C оставались в пределах возрастной нормы при диабете и соответствовали целевым значениям. Данные представлены на рисунке 5.4.А.

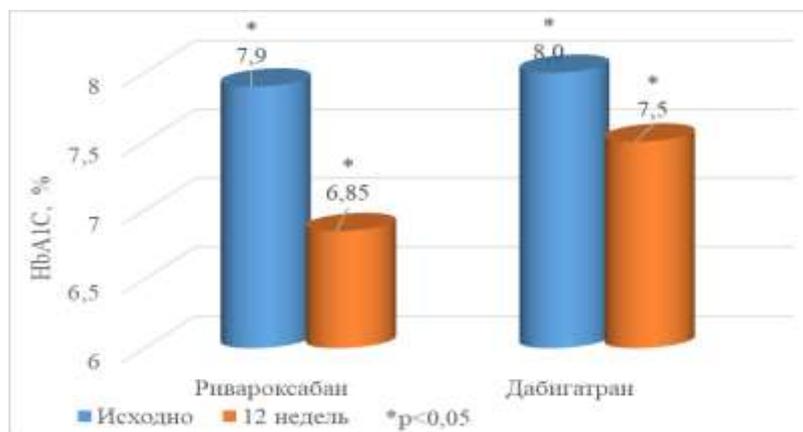


Рис.5.4.А. Динамика HbA1C на фоне терапии ПОАК.

При сравнении показателей HbA1C у пациентов с разным риском развития кровотечения (рисунок 5.4.Б.) внутри I группы получили, что через 12 недель в группе низкого риска кровотечения (подгруппа В) снижение HbA1C было на 6,71%, в группе высокого риска кровотечения (подгруппа А) - на 8,45%. Таким образом, оба антикоагулянта продемонстрировали отсутствие негативного влияния на показатель HbA1C, при этом ривароксабан показал преимущество внутри группы I у пациентов с высоким риском кровотечения.

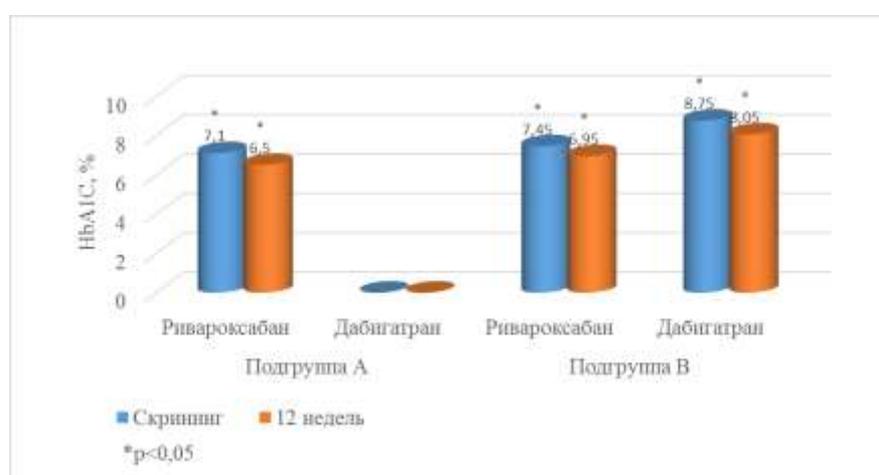


Рис.5.4.Б. Динамика HbA1C у пациентов с различным риском кровотечений.

При сравнении пациентов с разными степенями СДС получили (рисунок 5.4.В.), что на протяжении всего исследования HbA1C соответствовал целевым значениям при диабете.

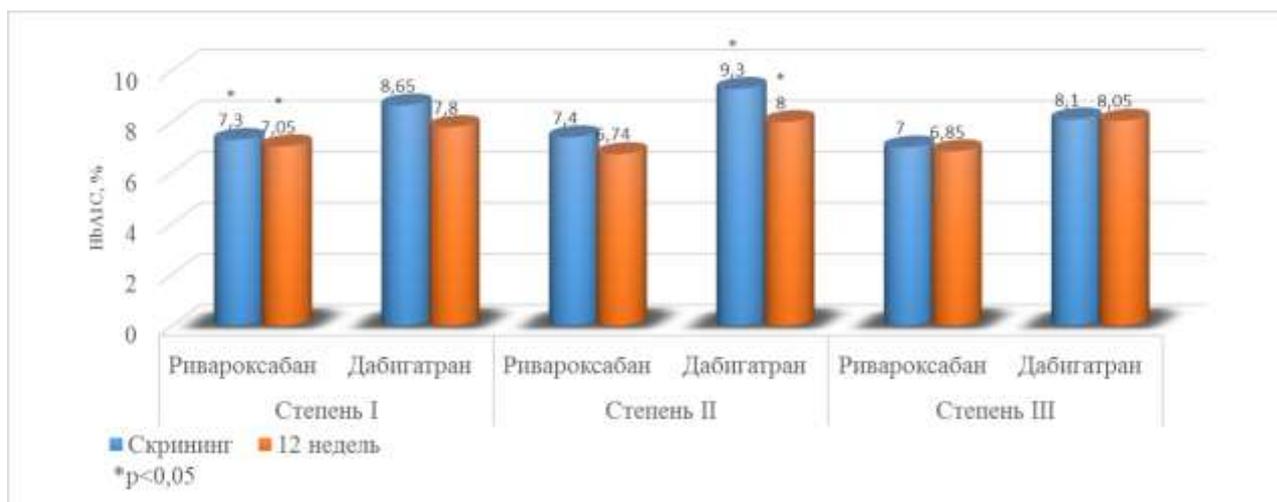


Рис.5.4.В. Динамика HbA1C у пациентов с различными степенями СДС.

Анализ гликемического профиля включал определение глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после еды. Данные представлены в таблицах 5.2. и 5.3.

Таблица 5.2 Параметры углеводного обмена в динамике на терапии ривароксабаном.

Стадии СДС	Группа I (ривароксабан)					
	I (27,2%)		II (27,2%)		III (45,6%)	
Параметры углеводного обмена	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л
Скрининг	7,55 (6,8-10)	8,9 ¹ (9,0-10,8)	6,75 (6,1-8,1)	9,55 (8,1-11,1)	7,9 (7,0-8,2)	10,0 ¹ (9,2-13)
Через 4 недели	7,35 ² (7,0-8,6)	8,5 ¹ (7,5-10,8)	6,7 (5,9-8,6)	8,4 ² (8,1-11,1)	8,0 ² (6,9-9,1)	9,1 ^{1,2} (8,9-11,9)

Через 12 недель	6,6 ² (6,0-9,2)	8,95 (8,0-11,0)	6,4 (5,8-9,1)	8,05 ² (7,8-10,6)	6,8 ² (5,9-8,5)	9,2 ^{1,2} (9,0-12,5)
1-	Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 4 недели					
2-	Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 12 недель					

Таблица 5.3. Параметры углеводного обмена в динамике на терапии дабигатраном.

Стадии СДС	Группа II (дабигатран)					
	I (33,3%)		II (25%)		III (41,7%)	
Параметры углеводного обмена	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л
Скрининг	8,3 (7,0-9,2)	10,2 (9,1-14,6)	8,45 (6,9-9,2)	11,6(10,2-13,1)	8,1 (7,4-10,1)	12,15 (10,0-13,5)
Через 4 недели	8,1 (6,9-9,1)	10,2 (9,6-13,0)	7,7 (7,0-8,5)	10,5 (9,6-10,6)	8,2 ² (7,0-8,2)	11,6 ² (10,1-12,1)
Через 12 недель	8,1 (6,2-8,6)	11,0 (9,5-11,2)	8,05 (7,3-8,2)	9,2 (9,1-10,9)	8,1 ² (7,0-8,7)	10,6 ² (8,9-11,9)
1-	Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 4 недели					
2-	Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 12 недель					

Средние уровни гликемии плазмы натощак и после еды соответствовали средним значениям HbA1C. Статистически значимых отличий между группами обнаружено не было.

Клиническая оценка эффективности осуществлялась с помощью системы MEASURE. Для выявления пациентов с возможными проблемами эпителизации язвы оценка заживления проводилась через 4 недели, так как, согласно результатам проведенного мультицентрового клинического исследования (Sheehan P., Jones P., Casselli A., Giurini J. M., Veves A., 2003 г.), скорость заживления за 4 недели прямо коррелирует с этим показателем за 12 недель.

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) (** $p < 0,05$) (рисунок 5.5.А).

Так как пациенты с высоким риском были только в группе I, мы провели сравнение только внутри данной группы и констатировали, что ривароксабан клинически был эффективнее на 11,1% у пациентов с высоким риском кровотечения (подгруппа А) (** $p < 0,05$) (рисунок 5.5.Б). Пациенты I группы, которые были включены в подгруппу А с высоким риском кровотечения, были старше 65 лет и имели легкую степень почечной недостаточности. Можно предположить, что преимущество в эффективности в подгруппе А было связано с тем, что у пожилых пациентов концентрация ривароксабана в плазме выше, следовательно выше AUC вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. Наличие почечной недостаточности приводит к 1,4 – кратному увеличению концентрации препарата в плазме крови, соответственно у этих пациентов увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

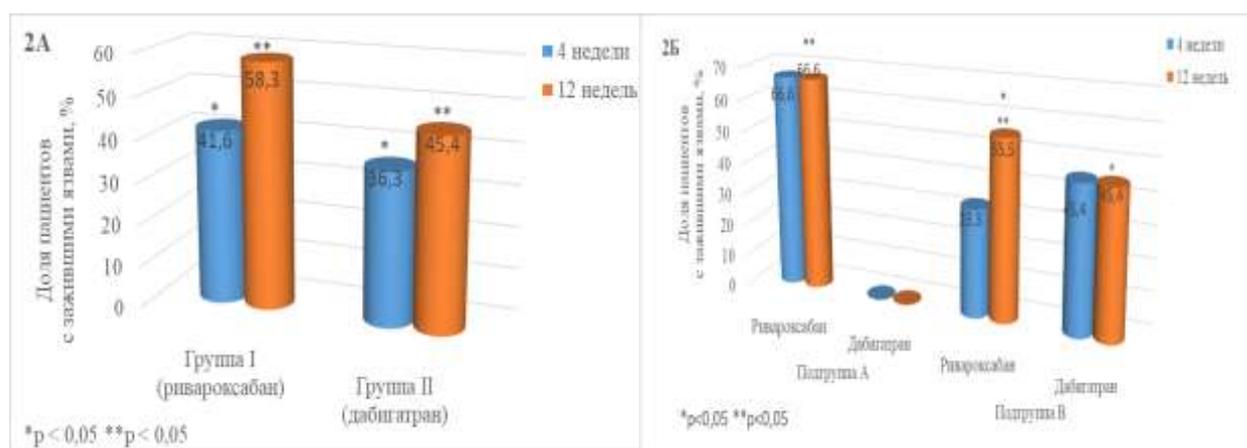


Рис. 5.5. А - динамика клинических симптомов на фоне терапии ПОАК. Б - клиническая эффективность ПОАК у пациентов с разным риском кровотечений.

При сравнении клинической эффективности ПОАК у пациентов с разными степенями СДС (рисунок 5.5.В.) 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)($p < 0,05$). При III степени не было отмечено полного заживления ни на одном антикоагулянте, однако было

достигнуто значимое уменьшение общей площади и глубины язвы (на рисунках 5.6. и 5.7. представлены клинические случаи заживления язвы в динамике на ривароксабане и дабигатране). Важно отметить, что 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.

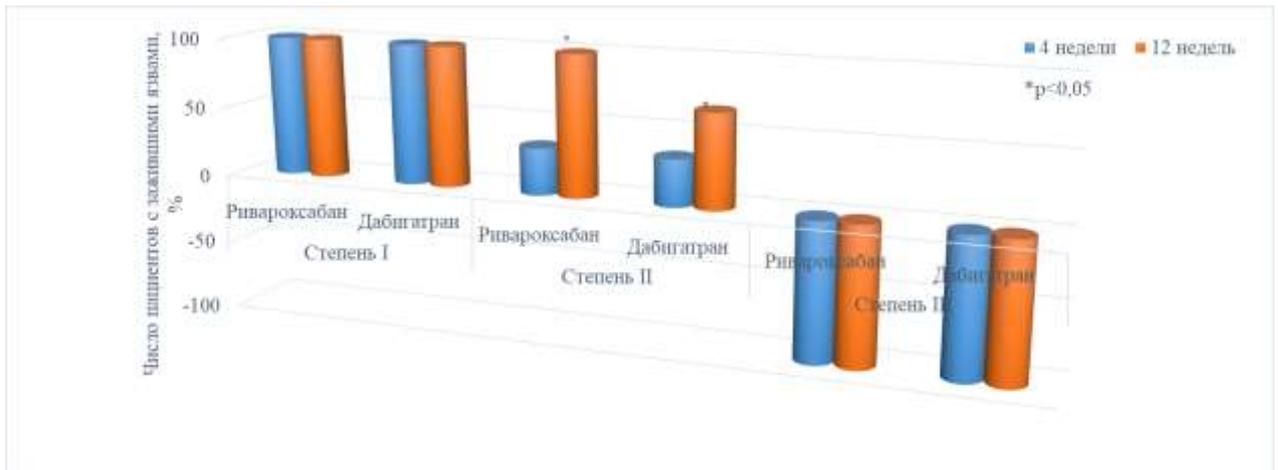


Рис. 5.5.В Клиническая эффективность ПОАК у пациентов с разными степенями СДС.

Согласно патогенезу, у пациентов на ранних стадиях формирования СДС (I степень) происходит активация эндотелиальных клеток на сосудистой стенке, что приводит к их адгезии с лейкоцитами, это сопровождается значительным увеличением синтеза эндотелиальными клетками фактора, активирующего тромбоциты. Активация эндотелиальных клеток происходит под действием различных медиаторов: тромбин, пептидолейкотриены, гистамин, брадикинин. Прямое ингибирование тромбина (дабигатран) и прямое ингибирование Ха фактора свертывания, который катализирует «тромбиновый взрыв» (ривароксабан), тормозит активацию тромбоцитов, следовательно, улучшает кровоток в микрососудах, о чем свидетельствует одинаковая эффективность обоих антикоагулянтов при I степени СДС.

С увеличением степени тяжести СДС происходят изменения не только в сосудистой стенке, но и со стороны реологических свойств крови. Данные

нарушения связаны прежде всего со снижением активности специфического белка системы свертывания крови - антитромбина III, действие которого связано с преимущественным ингибированием активированного фактора X и тромбина. Активация фактора X с образованием фактора Xa приводит к резкому скачку в уровне тромбина с формированием микротромбов и активации тромбоцитов. Ривароксабан как высокоселективный прямой ингибитор фактора Xa останавливает «тромбиновый взрыв». Этим можно объяснить преимущество в эффективности ривароксабана перед дабигатраном при более тяжелых степенях СДС (II и III степень).



Рис.5.6.А. Диабетическая язва у пациентки X. на этапе скрининга.



Рис.5.6.Б. Диабетическая язва у пациентки X. через 4 недели на фоне терапии дабигатраном.



Рис.5.6.В. Диабетическая язва у пациентки X. через 12 недель на фоне терапии дабигатраном.



Рис.5.7.А. Диабетическая язва у пациента X. на этапе скрининга.



Рис.5.7.Б. Диабетическая язва у пациента X. через 4 недели на фоне терапии ривароксабаном.



Рис.5.7.В. Диабетическая язва у пациента Х. через 12 недель на фоне терапии ривароксабаном.

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 свидетельствуют сниженные показатели величины перфузии (ПМ), а также низкие показатели пульсовой (Ас) и дыхательной волны (Ад). Нужно отметить, что изменения данных показателей регистрировались у пациентов начальной стадии СДС ещё до клинических проявлений, что позволяет рассматривать этот инструментальный метод как диагностический прогностический критерий ранних стадий СДС. Данные по ривароксабану и дабигатрану представлены в таблицах 5.4. и 5.5.

Таблица 5.4 Оценка эффективности включения в терапию ривароксабана у пациентов с СДС (в динамике).

Стадии СДС	I (27,2%)		
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф.ед.	7,91 (7,79-11,43) ³	8,4(8,21-15,76)	9,45(7,81-20,35) ³
Ас, пф. ед.	0,32(0,27-0,46) ^{1,3}	0,61(0,42-0,98) ¹	0,62(0,4-0,99) ³
Ад, пф. ед.	0,14(0,11-0,22)	0,15(0,12-0,19)	0,18(0,12-0,32)
	II (27,2%)		
	Скрининг	4 недели	12 недель

ПМ, пф.ед.	13,13(9,1-21,83)	12,35(11,0-18,0)	12,61(11,23-19,77)
Ас, пф. ед.	0,44(0,42-0,63) ³	0,9(0,64-1,34)	1,33(0,61-1,52) ³
Ад, пф. ед.	0,18(0,16-0,22) ¹	0,21(0,18-0,24) ¹	0,2(0,18-0,28)
III (45,6%)			
	Скрининг	4 недели	12 недель
ПМ, пф.ед.	4,63(4,06-9,88) ³	8,64(7,63-9,06) ²	12,15(6,08-19,38) ^{2,3}
Ас, пф. ед.	0,29(0,15-0,45) ^{1,3}	0,7(0,34-1,23) ¹	0,94(0,44-1,2) ³
Ад, пф. ед.	0,15(0,1-0,32) ³	0,21(0,13-0,25) ²	0,39(0,25-0,55) ^{2,3}
1- Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 4 недели			
2- Статистическая значимость $p < 0,05$ через 4 недели и через 12 недель			
3- Статистическая значимость $p < 0,05$ между скринингом и через 12 недель			

Таблица 5.5 Оценка эффективности включения в терапию дабигатрана у пациентов с СДС (в динамике).

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

При анализе величины перфузии (ПМ) у пациентов с СДС в обеих группах мы обнаружили рост этого показателя в динамике на фоне терапии ПОАК, что косвенно свидетельствует об усилении кровотока в нижних конечностях вследствие увеличения числа эритроцитов, поступающих в артериолы, однако ривароксабан был более эффективен, чем дабигатран (53,51% увеличения против 48,46%). При сравнении пациентов с разным риском развития кровотечения внутри группы I получили более высокий рост ПМ у пациентов высокого риска кровотечений (подгруппа А) – 67,15%, чем у пациентов низкого риска кровотечений (подгруппа В) - 42,11%. Большой прирост перфузии в группе I мы объясняем различиями в механизме действия препаратов. ПМ отражает состояние тонуса сосудов, который снижался на фоне приема антикоагулянтов (о чем свидетельствует увеличение цифр перфузии), а также отражает величину среднего потока крови в интервалах времени регистрации. Увеличение данного показателя косвенно свидетельствует об увеличении потока крови в сосудах. Ривароксабан предотвращает «тромбиновый взрыв», агрегацию тромбоцитов, следовательно, улучшает кровоток. Действие антикоагулянтов на сосудистый тонус мы объясняем блокированием эффектом тромбина, который в условиях патологического процесса при СДС приводит к повреждению сосудистой стенки и вазоконстрикции. Преимущество внутри группы I у пациентов с высоким риском кровотечения (подгруппа А) обусловлено более выраженными фармакодинамическими эффектами ривароксабана, которые напрямую коррелируют с фармакокинетическими особенностями у этих пациентов.

При анализе пульсовой волны (Ас) у пациентов с СДС в обеих группах мы обнаружили рост этого показателя в динамике на фоне терапии ПОАК, что свидетельствует об увеличении притока в микроциркуляторное русло артериальной крови, однако ривароксабан был более эффективен, чем дабигатран (124% увеличения против 73,08%). При сравнении пациентов с разным риском развития кровотечения внутри группы I получили практически сопоставимые

результаты – 119,5% в группе низкого риска кровотечения (подгруппа В) и 119,4% в группе высокого риска кровотечения (подгруппа А) на ривароксабане.

При анализе дыхательной волны (Ад) у пациентов с СДС в обеих группах мы обнаружили рост этого показателя в динамике на фоне терапии ПОАК из-за увеличения числа эритроцитов в веноулярном звене, однако ривароксабан был более эффективен, чем дабигатран (59,38% увеличения против 47,06%). При сравнении пациентов с разным риском развития кровотечения внутри группы I получили более высокий рост Ад у пациентов высокого риска кровотечений (подгруппа А) – 93,75%, чем у пациентов низкого риска кровотечений (подгруппа В) – 51,52%.

Пульсовая и дыхательная волны являются пассивными факторами контроля микроциркуляции, организующие продольные колебания кровотока и характеризующие объем крови в сосудах. Увеличение данных колебаний свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло, следовательно, и об улучшении реологических свойств крови. Преимущество ривароксабана можно объяснить в его аналогичном действии как у естественного белка антитромбина III, играющего ключевую роль в патогенезе нарушений микроциркуляции при СДС.

В результате исследования нами были выделены следующие особенности ривароксабана при включении в терапию у пациентов с СДС:

- 1) стойкое достижение гипокоагуляции, для контроля которой необходимо использовать протромбиновое время (преимущество у пациентов высокого риска кровотечения, при III степени СДС);
- 2) отсутствие негативного влияния на углеводный обмен (снижение Hb1Ac преимущественно у пациентов высокого риска кровотечения);
- 3) высокий темп эпителизации язвы, преимущество у пациентов с I и II степенями СДС;
- 4) усиление кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей (достоверное увеличение ПМ и Ас - при I степени, Ас и Ад- при II степени, ПМ, Ас, Ад- при III степени).

Особенности дабигатрана при включении в терапию у пациентов с СДС:

- 1) стойкое достижение гипокоагуляции, для контроля которой необходимо использовать АЧТВ (преимущество у пациентов при II степени СДС);
- 2) отсутствие негативного влияния на углеводный обмен;
- 3) высокий темп эпителизации язвы, преимущество у пациентов с I степенью СДС;
- 4) усиление кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей (достоверное увеличение ПМ, Ас, Ад - при I степени, ПМ, Ас, Ад - при II степени, ПМ, Ас, Ад - при III степени).

Таким образом, оба антикоагулянта показали высокую эффективность и безопасность при включении в терапию СДС. Результаты нашего исследования показали, что при лечении пациентов с СДС практикующими врачами может быть использован следующий алгоритм:

- при I степени СДС может быть выбран ривароксабан или дабигатран;
- при II степени – ривароксабан;
- при III степени – преимущественно ривароксабан.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩЕЙ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ВРАЧОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Анализ имеющейся зарубежной и российской нормативно-правовой документации, которая может быть использована практикующими врачами при ведении пациентов с СДС, позволил выделить нам следующий перечень документов:

1. Краткие протоколы ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике под редакцией В. В. Власова. - Москва, 2009.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 9-й выпуск (дополненный). - Москва, 2019.

3. Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижения доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия) под общей редакцией И. В. Гурьевой

4. Страчунский Л.С. Современная антимикробная терапия и практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Москва, 2007.

5. Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» под редакцией Б. Р. Гельфанда. - 2-ое переработанное и дополненное издание. - Москва, 2015

6. Федеральные клинические рекомендации «Обеспечение эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом» под редакцией М. В. Шестаковой. - Москва, 2016.

Данным перечнем документов руководствуются в своей врачебной практике специалисты, принимающие непосредственное участие в диагностике и лечении пациентов с СДС, а именно: врачи эндокринологи и врачи хирурги. Важно

отметить, что серьезные полномочия в ранней диагностике СДС возлагаются на врачей общей практики (терапевтов), которые должны своевременно диагностировать данное осложнение и направлять этих пациентов к хирургам и эндокринологам. Представленный перечень нормативно-правовых документов нами был проанализирован с позиции частоты использования практикующими врачами с учетом того, что каждый документ издается и предназначается для врачей определенных специальностей.

Исходя из реальной клинической практики по использованию данного перечня документов практикующими врачами, мы получили следующие данные (рисунки 6.1.,6.2.,6.3.): врачи общей практики (терапевты) и врачи хирурги при ведении пациентов с СДС руководствуются краткими протоколами ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике и 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: алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД, руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе, практическое руководство по антимикробной терапии, Федеральные КР по обеспечению эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с СД, что объясняется их узкой специализацией.

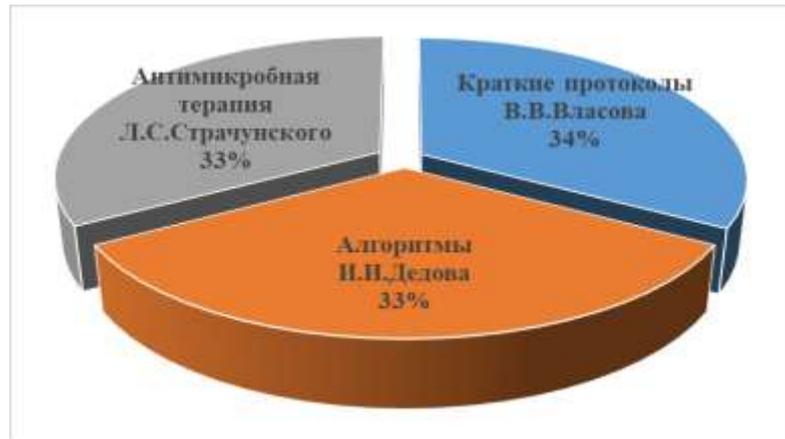


Рис. 6.1. Использование действующих нормативно-правовых документов при ведении больных с СДС врачами общей практики (терапевтами).

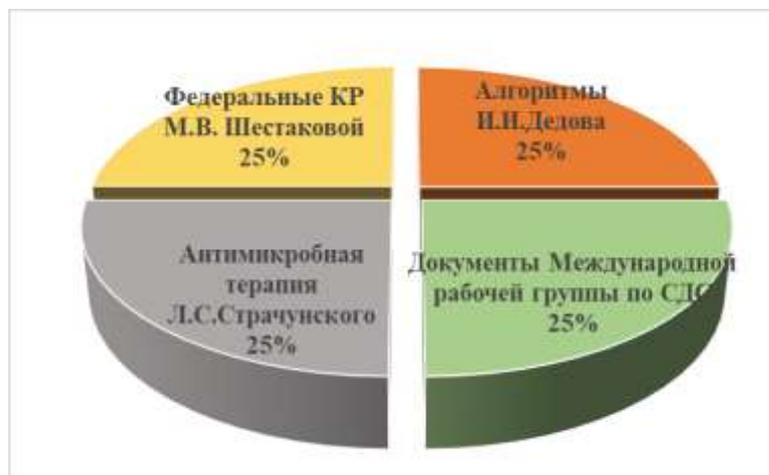


Рис. 6.2. Использование действующих нормативно-правовых документов при ведении больных с СДС врачами эндокринологами.

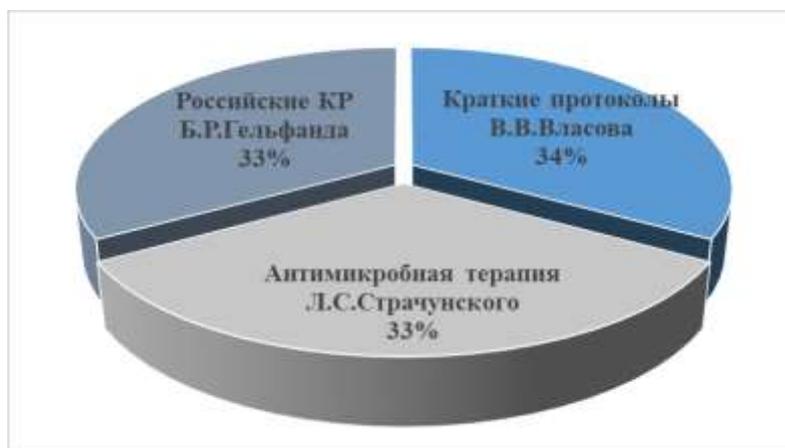


Рис. 6.3. Использование действующих нормативно-правовых документов при ведении больных с СДС врачами хирургами.

В связи с тем, что в настоящее время существует такая разнородность в использовании различных КР и такое многообразие документов, которыми может пользоваться практикующий врач, нами выполнен анализ каждого действующего документа из представленного перечня.

1. Краткие протоколы ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике [33] разработаны ассоциацией врачей общей практики и предназначены в первую очередь для использования врачами общей практики (терапевтами) при ведении пациентов с терапевтической патологией, а также врачами хирургами при ведении пациентов с хирургической патологией. Один из разделов этого документа посвящен ведению пациентов с СДС. В данном разделе представлена краткая характеристика типичного пациента с СДС и рассмотрены общие принципы ведения пациента (особенности анамнеза, на которые следует обратить внимание; общее обследование; общие принципы лечения). Однако в этих протоколах нет информации об особенностях клинической картины СДС, включая внешний вид язвы на стопе, и о типичных возбудителях инфекционного процесса для СДС. В данном документе нет конкретной информации по ЛП, которой можно пользоваться при лечении этих пациентов. Также, на наш взгляд, в данном документе не хватает сведений об уровнях и классах рекомендаций, что может затруднить использование этих протоколов в практической деятельности врача, кто ежедневно сталкивается с проблемой поиска доказательной информации.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1] - основной документ в Российской Федерации, которым руководствуются врачи эндокринологи в своей профессиональной деятельности при ведении пациентов с СД и его осложнениями. Эти «Алгоритмы» базируются на международном и отечественном опыте оказания помощи больным с СД.

Данные КР предназначены для практикующих врачей, принимающих участие в лечении больных СД. Один из разделов посвящен ведению пациентов с СДС. В данных рекомендациях представлены группы риска СДС, отражены две классификации СДС, которыми необходимо руководствоваться в клинической

практике для формулировки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Это классификация раневых дефектов по Вагнеру и классификация по клиническим формам СДС. В КР рассмотрены диагностические критерии и описана тактика лечения каждой клинической формы СДС. Стоит отметить, что в дополненном выпуске данных рекомендаций в полном объеме представлен раздел, посвященный профилактике СДС, одного из важных компонентов при ведении этих пациентов. Роль профилактических мероприятий в развитии СДС трудно переоценить, они являются жизненно необходимыми для пациентов с СД. По заявлению ВОЗ и IDF, до 80% ампутаций, связанных с сахарным диабетом, можно предотвратить [114,141]. Однако в данных КР нет также информации о типичных возбудителях инфекционного процесса для СДС и о тактике выбора конкретного АБЛС.

3. С 2000г. в России регулярно транслируется разработанное международным коллективом врачей, специалистов в области лечения диабетической стопы «Международное соглашение по диабетической стопе» [16,53]. После утверждения данного документа можно считать, что помощь больным с СДС в нашей стране стала соответствовать требованиям мировых стандартов. Последняя версия документа обновлена в 2015г. Рекомендации данного «Руководства» изложены в соответствии с системой GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [102], которая используется для классификации доказательств при составлении КР. В данных рекомендациях представлены следующие разделы: профилактика язв стопы у больных групп риска; информация о специальной обуви для пациентов с СД, принципы разгрузки стопы для профилактики и заживления диабетических язв; диагноз, алгоритм ведения пациентов с язвами стопы на фоне заболеваний периферических артерий; диагноз и лечение инфекций стопы у больных диабетом; терапия, способствующая заживлению язв стопы при диабете. Стоит отметить, что в данных рекомендациях определена общая тактика лечения пациентов, но не в достаточном объеме раскрыты рекомендации практикующему врачу по выбору конкретных групп лекарственных препаратов.

4. Лечение пациентов с СДС на фоне инфекционного процесса подразумевает активное применение АБЛС, однако все перечисленные ранее КР не содержат информации о дифференциальном подходе к выбору АБЛС у пациентов с СДС. Общие принципы тактики антибактериальной терапии у пациентов с СДС на фоне инфекционного вопроса представлены в следующих руководствах для врачей: современная антимикробная терапия и практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [63]. В данных руководствах представлены современные подходы к применению различных классов антимикробных препаратов, рассматриваются их клинико-фармакологическая характеристика и особенности использования при различных инфекциях, в т.ч. при диабетической язве стопы, которые, к сожалению, изложены кратко.

5. В 2009г. были опубликованы Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» [75]. Эти рекомендации постоянно обновляются и сейчас в работе врачи применяют редакцию от 2015 года. Один из разделов данного руководства посвящен ведению пациентов с тяжелыми воспалительными формами СДС. В рекомендациях для врачей указаны особенности течения гнойно-некротических процессов у больных СДС, актуальные на настоящий момент варианты микрофлоры, встречающиеся при СДС; дан алгоритм комплексного рационального лечения различных форм СДС. Стоит отметить, что данный документ отличается от вышеуказанных рекомендаций подробным описанием тактики антибактериальной терапии у больных с различными клиническими формами СДС: описаны режимы эмпирической антибактериальной терапии; даны рекомендации по местному медикаментозному лечению.

6. В 2016г. были опубликованы федеральные КР «Обеспечение эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом» [44]. В данном документе представлен алгоритм ведения пациентов с СД с соблюдением принципов асептики и антисептики для профилактики инфицирования; может быть использован практикующими врачами как на амбулаторном этапе, так и в стационарах при оказании помощи пациентам с СД.

Один из разделов посвящен обеспечению эпидемиологической безопасности при трофических язвах у пациентов с СД, в котором описаны: методы диагностики инфекционного процесса; действия по профилактике развития инфекций, возникающих на фоне оказания медицинской помощи при обработке трофических язв у пациентов с СДС; дан перечень необходимых условий для оказания медицинской помощи при инфекционном процессе у пациентов с СДС;

По статистике «До 90% больных с СДС госпитализируют в хирургические стационары в экстренном порядке в стадии необратимых клинических и морфологических изменений» [57], когда единственным эффективным методом лечения становится хирургический. Также стоит отдельно отметить, что в этиопатогнезе СДС одна из ведущих ролей отводится сосудистым поражениям нижних конечностей. В связи с этим мы проанализировали КР как терапевтического, так и хирургического профиля по ведению пациентов с сосудистой патологией. Евразийской ассоциацией кардиологов и национальным обществом по изучению атеросклероза изданы КР по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [22], в которых представлены рекомендации по лечению дислипидемии при диабете, описана фармакотерапия диабета при наличии ССЗ с целью снижения сердечно-сосудистого риска.

Пациенты с СДС, перенесшие хирургическое лечение на сосудах нижних конечностей, нуждаются в серьезной реабилитационной помощи. У практикующего врача, который принимает участие в лечении данных пациентов, могут возникнуть трудности с дальнейшим ведением таких пациентов. В настоящее время, среди российских КР нет единого документа, в котором был бы описан алгоритм хирургической тактики отдельно у пациентов с СДС. Среди большого многообразия КР в сосудистой хирургии по ведению пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей можно выделить национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией [43], в которых кратко описаны меры профилактики осложнений у пациентов с диабетом, а также представлен алгоритм диагностики атеросклероза артерий

нижних конечностей у пациентов с диабетом. В данном документе не представлены методы реабилитационной помощи больным с СДС после оперативного вмешательства, что может вызвать трудности у практикующего врача, особенно терапевтической специальности. Уход за нижней конечностью после реваскуляризирующего вмешательства детально описан в «Международных сосудистых рекомендациях», также в этом документе описаны особенности ведения пациентов с диабетом, основные навыки специалистов по сохранению конечности при диабете, предложенные Фитцджеральдом и соавторами [100], которыми должны обладать специалисты, занимающиеся ведением пациентов с СДС.

Отсутствие единого документа, в котором были бы описаны все особенности по ведению пациентов с СДС, существенно затрудняет работу любого врача, прежде всего врача общей практики (врача терапевта) и врача хирурга ввиду того, что для поиска достоверной доказательной информации требуется достаточно много времени и, кроме того, необходимо обладать специальными навыками для поиска, чтобы в последующем применить ее в своей практической деятельности. Нехватка времени на поиск доказательной информации приводит к несоблюдению КР и стандартов оказания помощи, что подтверждается нашими результатами, полученными в ходе ретроспективного эпидемиологического исследования.

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:

- Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» содержат 67% требующейся в работе врача информации по СДС;

- Клинические рекомендации 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%;

- 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) – 27%;

- Российские национальные рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» - 33%.

Проведенный анализ выявил необходимость в создании единого документа, возможно, единой системы поддержки принятых решений по ведению пациентов с СДС, где была бы представлена информация в полном объеме для врачей общей практики (терапевтов), эндокринологов и хирургов.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широко известен тот факт, что СДС является высокочрезвычайно затратной нозологией и характеризуется серьезными финансовыми потерями для государства. По данным литературы, прямые расходы на консервативное лечение СДС легкой степени (Wagner I) составляют 3096 долларов США в год, тяжелой степени (Wagner IV) – до 107 900 долларов США [87,110,130]. Рассчитывать и планировать затраты на лечение таких больных позволяют модели хронических заболеваний. Проведенное нами фармакоэпидемиологическое исследование представляет возможность на основании данных реальной клинической практики оптимизировать затраты нашего региона на лечение пациентов с СДС путем определения преобладающей среднестатистической модели пациента с данным осложнением и использования ее в качестве основы для региональных фармакоэкономических стандартов.

По данным проведенного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования стационарных карт была получена преобладающая модель пациента с СДС: это мужчина или женщина, $66,3 \pm 10,7$ лет, со стажем диабета $12,6 \pm 6,6$ лет, неработающий пенсионер, с наличием макроангиопатии (ИБС, ЗАНК), с трофическими язвами кожного покрова нижних конечностей.

В структуре сопутствующих заболеваний у пациентов с СДС преобладали болезни системы кровообращения (в 75% у пациентов мужского пола и в 72% у пациенток женского пола), что согласуется с литературными данными [21]. Преобладание ИБС (74% среди пациенток женщин и 67% среди пациентов мужчин) у пациентов с СДС объясняется наличием факторов прогрессирования атеросклероза у пациентов с диабетом: метаболические факторы (гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия), тромботические факторы (повышенный уровень фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена -1, активация тромбоцитов), а также эндотелиальная дисфункция и оксидативный

стресс [12]. Поражение магистральных сосудов нижних конечностей при диабете (71,8% среди пациенток женщин и 74,4% среди пациентов мужчин) является одним из главных патогенетических факторов развития СДС, значимую роль в развитии которого играют изменения системы гемостаза [8,11], в результате чего уже на ранних стадиях СДС отмечается снижение скорости кровотока [12]. Преобладание трофических язв в структуре ИКМТ у пациентов с СДС также согласуется с научными данными, согласно которым трофические язвы могут составлять 40-85% [25] от общей структуры. В нашем исследовании нами было установлено, что СДС сопровождался язвами стоп различной степени тяжести в 33% у пациентов мужского пола и в 35% у пациенток женского пола. Образование язвы в результате воздействия факторов, нарушающих целостность кожного покрова, является главным проявлением СДС. Важно отметить, что диабетическая макрангиопатия также способна приводить к некрозу тканей и без дополнительного механического повреждения.

Ведущим критерием качества оказания медицинской помощи пациентам с СДС, позволяющим снизить количество ампутаций нижних конечностей, является своевременно начатая адекватная антибактериальная терапия, подобранная на основании выявления признаков раневой инфекции и сахароснижающая терапия, подобранная на основании оценки состояния углеводного обмена.

По результатам нашего исследования, при анализе флоры раневого отделяемого у пациентов с СДС было выявлено преобладание грамположительной флоры (54%). Стоит отметить, что *St.aureus* продолжает оставаться самым часто встречающимся возбудителем (32,5%) гнойно-некротических процессов у пациентов с диабетом, что согласуется с литературными данными [81]. Преобладание *St.aureus* в раневом отделяемом у пациентов с СДС мы объясняем хронической гипергликемией и выраженными сдвигами со стороны клеточного и гуморального иммунитета [34,60,65], в результате чего защитно-барьерные свойства кожного покрова ослабевают и кожа становится удобными входными воротами для инфекции, в первую очередь для

условно-патогенной флоры. Поражение кожного покрова при диабете на нижних конечностях объясняется наличием диабетической макроангиопатии. Большой процент выделенной грамотрицательной флоры (46%) позволил нам охарактеризовать исследуемую популяцию в нашем регионе как более тяжелую. Этот факт также может указывать на несвоевременную лабораторную диагностику инфекционного процесса, а также возможно нерациональные предшествующие схемы антибиотикотерапии.

В структуре назначений АБЛС преобладали цефалоспорины III поколения, противомикробные препараты производные 5-нитроимидазола и фторхинолоны. Важно отметить, что назначение препаратов данных групп в большей степени не соответствовало полученным данным о резистентности выделенных возбудителей в ходе бактериологического анализа и клиническим рекомендациям. По результатам мониторинга PDD – показателей, полученных нами в результате исследования, было выявлено недостаточное потребление (PDD: DDD ratio <1) данных групп АБЛС. Нерациональная антибактериальная терапия с одной стороны и неадекватный подбор доз АБЛС с другой могли существенно снижать эффективность консервативного лечения СДС, что могло приводить к прогрессированию данного осложнения и повышенному числу ампутаций нижних конечностей.

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

и пероральными сахароснижающими препаратами - в 5%. При IV степени СДС: монотерапия инсулинами была назначена - в 96%, комбинированная терапия инсулинами и пероральными сахароснижающими препаратами - в 4%.

Таким образом, в структуре врачебных назначений при всех клинических формах СДС преобладала инсулинотерапия, что свидетельствовало о тяжелом течении диабета в совокупности с тяжелым течением гнойно-некротических процессов на нижних конечностях. В структуре инсулинотерапии преобладал базис-болюсный режим (84%), отвечающий требованиям современных российских и международных клинических рекомендаций как высокоэффективный метод для контроля гликемии. Данный режим рекомендован Американской ассоциацией эндокринологов у пациентов с диабетом среднетяжелого и тяжелого течения [126,135]. Ряд проведенных клинических исследований доказывает преимущество базис-болюсного режима в улучшении гликемического контроля [92,136, 137].

Структура назначений в группе инсулинов, согласно данным проведенного исследования, включала препараты, имитирующие стимулированную секрецию инсулина – 49,5%; препараты, имитирующие базальную секрецию инсулина – 49,3%; микст-инсулины – 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.

Важно отметить, что в 7,5% случаев были выявлены нерациональные схемы инсулинотерапии, на которых у пациентов не удалось достичь компенсации углеводного обмена. По данным ряда проведенных клинических исследований отсутствие адекватного гликемического контроля продлевает пребывание в стационаре, увеличивает госпитальные осложнения и процент смертности [101,118,122,138].

ПССП в нашем исследовании 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. При анализе фармакотерапии ПССП было выявлено, что препараты сульфонилмочевины и бигуаниды продолжают оставаться наиболее назначаемыми ЛС, что согласуется с литературными данными [18]: глибенкламид был назначен в 42% случаев, гликлазид – в 26%, глимепирид – в 4% и метформин – в 22%.

В ходе проспективной части исследования для диагностики процессов нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС в Волгоградской области нами был впервые использован метод ЛДФ. С помощью данного диагностического метода нами был выявлен спастический характер микроциркуляции у большинства пациентов с СДС, который характеризовался отягощением ишемических процессов с увеличением стадии. Результаты, полученные в нашем исследовании, совпадают с рядом проведенных клинических исследований по изучению микроциркуляции у пациентов с тяжелыми формами диабета [39,61], где также преобладал спастический тип микроциркуляции. Это объясняется особенностями патогенеза при СДС – дисфункция эндотелия сосудов, который теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров, а также увеличение уровня вазоконстрикторов. Все это приводит к аномалии регуляции тонуса микроциркуляторного русла с дальнейшим сбросом крови из нутритивного русла в артериоло-веноулярные шунты. Усугубление ишемии по мере увеличения стадии СДС объясняется присоединением изменений со стороны реологии крови в сторону увеличения ее вязкости, уменьшения активности фактора антитромбина III, активации тромбоцитов и лейкоцитов. В результате этих процессов

коллатеральный кровоток не может длительно компенсировать магистральный кровоток и СДС стремительно прогрессирует, а присоединяющаяся инфекция только усугубляет этот процесс, и формируется порочный круг.

Анализ кровотока у исследуемой популяции позволил нам выделить особенности, характерные для каждой из стадий СДС, и установить динамику патологических процессов в микроциркуляторном русле.

Особенности микроциркуляции при I степени СДС – низкие показатели перфузии, признаки дилатации мелких артерий и крупных артериол, высокое микроциркуляторное давление.

Особенности микроциркуляции при II степени СДС – нормальные показатели перфузии, прогрессирующее увеличение микроциркуляторного давления, снижение числа эритроцитов в артериолах.

Особенности микроциркуляции при III степени СДС – значительно сниженные показатели перфузии, прогрессирующее увеличение микроциркуляторного давления, значительное снижение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови и соответственно меньшее число эритроцитов в артериолах, усиление кровотока по артериоло-веноулярному шунту вследствие выраженного дефицита нутритивного кровотока.

При I стадии СДС признаки дилатации мелких сосудов мы объясняем хронической гипергликемией, в результате которой при диабете блокируется действие адренорецепторов сосудов и они теряют свою способность сокращаться в ответ на действие вазоконстрикторов. Расширение сосудов временно сопровождается гиперперфузией, которую мы выявили у пациентов при II стадии СДС. При прогрессировании СДС также начинают активно работать артериоло-веноулярные шунты – развитие коллатерального кровотока компенсирует снижение магистрального кровотока. Усугубление ишемических процессов при III стадии СДС мы объясняем увеличением вязкости крови и образованием микротромбов в мелких сосудах микроциркуляторного русла, в результате чего артериолы заустевают.

В ходе проспективного фармакоэпидемиологического исследования по изучению включения в терапию СДС ривароксабана и дабигатрана мы получили следующие данные: у пациентов с I степенью СДС ПОАК показали сопоставимые клинические результаты; у пациентов со II степенью СДС ривароксабан продемонстрировал клиническое преимущество перед дабигатраном (100% заживления против 66,6% через 12 недель); у 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.

Клинические исследования по включению в терапию СДС ПОАК не проводились, исследования по включению антитромботических препаратов не продемонстрировали преимущество перед реваскуляризирующими вмешательствами [6].

Оба препарата позволяли достичь устойчивой гипокоагуляции. По влиянию на показатели коагулограммы на АЧТВ больше влиял дабигатран (36,03 % увеличения против 28,89% увеличения на терапии ривароксабаном), а ривароксабан больше увеличивал ПВ (41,72% увеличения против 24,89% увеличения на терапии дабигатраном). Согласно ряду проведенных клинических исследований по методам лабораторного контроля терапии ПОАК [2,77, 98], для контроля за терапией ривароксабаном может быть использовано определение протромбинового времени, для контроля за терапией дабигатраном – АЧТВ. Данные результаты мы получили и в нашем исследовании. Важно отметить, что как при терапии ривароксабаном, так и при терапии дабигатраном оба теста (ПВ и АЧТВ) должны быть обязательно включены в перечень лабораторных методов оценки состояния гемостаза [41].

На фоне приема ПОАК мы получили рост параметров лазерной доплеровской флоуметрии (ПМ, Ас, Ад), что означало значимое улучшение микроциркуляции и согласовывалось с динамикой эпителизации диабетических язв. Ривароксабан продемонстрировал преимущество по влиянию на показатель перфузии (53,51% увеличения против 48,46%); на пульсовую волну (124% увеличения против 73,08%) и дыхательную волну (59,38% увеличения против

47,06%). Ряд проведенных клинических исследований [6,30, 36, 62] доказывает, что метод ЛДФ может быть использован для контроля за терапией СДС, однако в настоящее время отсутствуют исследования по контролю за антикоагулянтной терапией с помощью ЛДФ. Данный инструментальный метод нами был предложен и использован впервые. Проведенные исследования [38], в которых установлена корреляционная зависимость между нарушениями гемореологии и гемостаза и данными микроциркуляцимии на пораженной конечности, выявленных с помощью метода ЛДФ, подтверждают нашу гипотезу об использовании данного метода для контроля за терапией антикоагулянтами.

Полученные нами результаты в исследовании по разночтениям в использовании практикующими врачами нормативной базы, отсутствие единой нормативной базы, на которую могли бы опираться врачи в принятии решений, отсутствие единого подхода у врачей разных специальностей при ведении пациентов с СДС послужили основанием для разработки алгоритма оптимизации фармакотерапии этих больных. Полученные данные в нашем исследовании позволили определить алгоритм поддержки принятия решения практикующими врачами при ведении пациентов с СДС на основе нормативно-правовой документации (таблица 7.1), а также определить персонализированный подход к ведению пациентов с СД 2 с различными стадиями СДС с включением в терапию ПОАК: ривароксабана и дабигатрана (рисунок 7.1).

Таблица 7.1. 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	
<i>Консервативная терапия:</i>	
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
<i>Хирургическое лечение СДС</i>	
Методы первичной обработки раны, показания и противопоказания	2,4
Социальная поддержка пациентов с СДС	
Признаки наличия психосоциальных факторов	3

риска, тактика врача при наличии данных факторов	
--	--

Перечень действующих нормативно-правовых документов по вопросам СДС:

- 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».

Больной с СДС

Общеклиническое исследование

(сбор анамнеза, осмотр нижних конечностей, оценка неврологического статуса, оценка состояния артериального кровотока, рентгенография стоп и голеностопных суставов в 2-ух проекциях, бактериологическое исследование тканей стопы)

I степень

Поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования

II степень

Глубокая язва без вовлечения костной ткани

III степень

Глубокая язва с вовлечением костной ткани, наличием остеомиелита

IV степень

Ограниченная гангрена (пальца или стопы)

V степень

Гангрена всей стопы

Консультация подолога, ангиохирурга/хирурга
Назначение ЛДФ- диагностики для уточнения степени СДС и выбора врачебной тактики

Консультация ангиохирурга/хирурга

ЛДФ-диагностика

I степень

*ЛДФ-параметры:
снижение ПМ, Ас, Ад до 30%

II степень

*ЛДФ-параметры:
снижение Ас, Ад до 40%
ПМ - норма

III степень

*ЛДФ-параметры:
снижение Ас, Ад $\geq 50\%$
снижение ПМ ≥ 2 раза

Оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED

Низкий риск
HAS-BLED 0-2

Высокий риск
HAS-BLED ≥ 3

Низкий риск
HAS-BLED 0-2

Высокий риск
HAS-BLED ≥ 3

Низкий риск
HAS-BLED 0-2

Высокий риск
HAS-BLED ≥ 3

Терапия согласно КР и стандартам оказания помощи с назначением ПОАК (ривароксабан, дабигатрана этексилат)

Под контролем ТЛМ

Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки
При ХБП – Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки

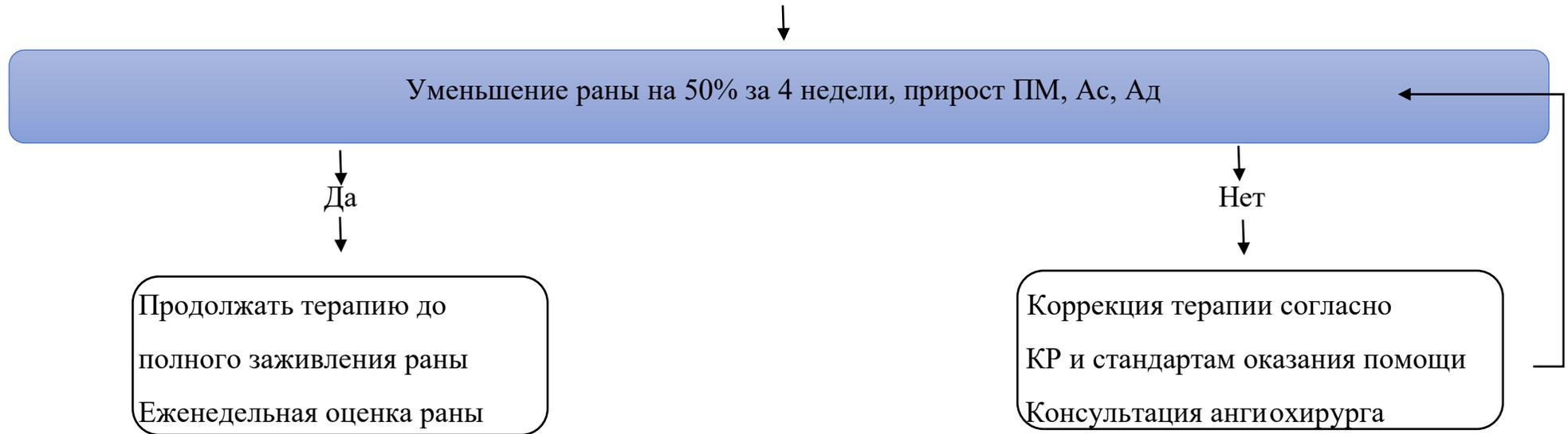
Под контролем ТЛМ

Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки

Под контролем ТЛМ

Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки

Оценка эффективности фармакотерапии: оценка раны, контроль коагулограммы (ПВ, АЧТВ), контроль ЛДФ



*ПМ – показатель микроциркуляции, Ас- пульсовая волна, Ад – дыхательная волна

Рисунок 7.1. 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 $12,6 \pm 6,6$ 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 антибактериальных лекарственных средств (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. Для лечения пациентов с II и III степенями рекомендовать ривароксабан, поскольку он превосходит по эффективности дабигатран при более тяжелых поражениях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБЛС – антибактериальные лекарственные средства

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АТ - антибиотикотерапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ВЧУД – высокочастотная ультразвуковая доплерография

ДОАП – деформирующая остеоартропатия

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей

ИРК - индивидуальная регистрационная карта

КГ – контрольная группа

КР – клинические рекомендации

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

ЛС – лекарственное средство

ЛФ -лекарственная форма

МНН – международное непатентованное наименование

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МСКТА – мультиспиральная компьютерная ангиография

ОАК – общий анализ крови

ПВ – протромбиновое время

ПМ – показатель микроциркуляции

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

ППИ – пальце-плечевой индекс

РКАГ – рентгенконтрастная ангиография

СД – сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СДС – синдром диабетической стопы

СКО – среднее квадратическое отклонение

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТН – торговое наименование

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗДС – ультразвуковое доплеровское сканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ФП – фибрилляция предсердий

ФРСД РФ – федеральный регистр больных сахарным диабетом Российской Федерации

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭКГ - электрокардиография

АТС – Anatomic Therapeutic Chemical Classification System

DDD – Defined Daily Dose

IDF – International Diabetes Federation

MEASURE – Measure, Exudate, Appearance, Suffering, Undermining, Reevaluate, Edge

GRADE – The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

GCP – Good Clinical Practice

HAS-BLED - Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly

PDD – Prescribed Daily Dose

S (AD) SAD – Size, Sepsis, Arteriopathy, Denervation

WiFi – Wound, Ischemia, Foot infection

TcPO₂ – парциальное давление кислорода

Гц – единица частоты периодических процессов

Пф. ед. – перфузионные единицы

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск (дополненный): клинические рекомендации/И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]; под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - Москва, 2019. – 212 с.
2. Антович, Й. Методы контроля терапии прямыми оральными антикоагулянтами: состояние проблемы/Й. Антович, Т.Б. Кондратьева// Клин.мед. – 2018. - N 96(2). – С. 101-105.
3. Анциферов М.Б. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение и профилактика/ М.Б. Анциферов, Е.Ю. Комелягина. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агенство», 2013. – 304 с.
4. Астахов, И.Н. Лечение больных сахарным диабетом с некротическими поражениями стопы/И.Н. Астахов // Хирургия. - 2001. - N 12. - С. 34-37.
5. Балаболкин, М.И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете/М.И. Балаболкин // Кардиология. - 2000. - N 10. - С. 74-87.
6. Бархатова, Н.А. Динамика перфузии тканей после не прямой реваскуляризации конечности и ангитропной терапии при синдроме диабетической стопы/ Н.А. Бархатова// Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. - N 3 (18) Т.1. – С. 15-18.
7. Бахарев, И.В. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика, качество жизни/ И.В. Бахарев, Ю.А. Редькин // Медицина. - 2003. – N 1. - С.35-38.
8. Бельская, Г.Н. Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы/ Г.Н. Бельская, Д.А. Сергиенко, Ю.И. Павлов, И.В. Крочек// Медицинский совет. – 2018. – N 1. – С. 70-76.
9. Бутранова, О.И. Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии инфекций кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета 2 типа/ О.И. Бутранова, Т.Н. Раздвогина // Вестник ВолгГМУ. - 2015 – N 2(54). - С. 67 - 70.
10. Валиева, Д.А. Психоземональные особенности пациентов с сахарным диабетом/Д.А. Валиева //Вестник современной клинической медицины. - 2014. – Том 7, приложение 1. – С.69-77.
11. Вербовой, А.Ф. Диабетическая макроангиопатия/А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, Н.И. Вербовая// Терапевтический архив. – 2019. - N 91 (10). – С. 139-143.
12. Волков, В.И. Сахарный диабет и коронарный атеросклероз/ В.И. Волков, С.А. Серик// Атеросклероз. - 2011. – N 7(2). – С. 5-22.
13. Галстян, Г.Р. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным

- Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.)/ Г.Р. Галстян, О.К. Викулова, М.А. Исаков [и др.]// Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — N 3. — С. 170-177.
14. Галстян, Г. Р. Оценка стоимости лечения больных с синдромом диабетической стопы с использованием медицинской информационной системы/ Г. Р. Галстян, С. В. Сергеева, Д. Д. Долотова, Н. В. // Материалы научного конгресса «III Евразийский конгресс по фармакоэкономике и управлению качеством медицинской помощи». Астана. - 2010. - С. 46-50.
 15. Галстян, Г.Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Москва, 2015г./Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, Д.Н. Егорова [и др.] //Раны и раневые инфекции. Журнал им. Проф. Костюченко Б.М. – 2015. - Том 2. С. 63-83.
 16. Грекова Н.М. Диагностика и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей (специальность: хирургия) / Н. М. Грекова, В. Н. Бардуновский, И. В. Гурьева; М-во образования Российской Федерации, Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию ГОУ ВПО "Челябинская гос. мед. акад.", Каф. хирургических болезней и урологии. - Челябинск: ПИРС, 2010. – 111с.
 17. Грекова С.В. Хирургия диабетической стопы / С.В. Грекова, В.Н. Бардуновский. - М.: Медпрактика, 2009. – 187с.
 18. Дедов, И.И. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2/И.И. Дедов, М.Ф. Калашникова, Д.Ю. Белоусов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – N 6 (Том 20). – С. 403 – 419.
 19. Дедов, И.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации/ И.И. Дедов, В.В. Омеляновский, М.В. Шестакова [и др.]//Сахарный диабет. – 2016. – N 19(1). С. 30-43.
 20. Дедов, И.И. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г./ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова //Сахарный диабет. - 2019. -N 2S (Том 22). – С.23.
 21. Дедов И.И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.; 2012.
 22. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр/ В.В. Кухарчук, Г.Г. Арабидзе, Т.В. Балахонова [и др.]//Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – N 1 (38). – С. 7-40.
 23. Дибиров, М.Д. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных с диабетической ангиопатией/ М.Д. Дибиров, Г.С. Бризкин, Ф.Ф. Хамидов // Хирургия. - 2009. – N 2. - С. 59-63.

24. Зеленова, О.В. Пациентская модель для хирургического лечения и реабилитации синдрома диабетической стопы/ О.В. Зеленова, В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова, С.И. Абрамов// Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка. – 2018. - N 5(2). – С. 58-79.
25. Иванова, Л.М. Тромбоцитарный концентрат как компонент лечения трофических язв нижних конечностей/ Л.М. Иванова, Э.В. Халимов, С.Н. Стяжкина, А.Ю. [и др.]// Вестник современной клинической медицины. – 2017. – N 3 (Т.10) – С.7 – 10.
26. Калашников, В.Ю. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом по данным Федерального регистра Российской Федерации (2013-2016 гг.)/ В.Ю. Калашников, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. [и др.]// Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — N 2. — С. 105-114.
27. Кисляков, В.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению/ В.А. Кисляков, В.Н. Оболенский, И.А. Юсупов // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2016. – N 12. - С. 768-770.
28. Калашникова, М.Ф. Фармакоэкономические аспекты лечения синдрома диабетической стопы/ М.Ф. Калашникова, Н.В. Максимова, О.В. Удовиченко, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. - 2010. – N 2.- С. 113 - 119.
29. Комелягина, Е.Ю. Факторы риска и профилактика синдрома диабетической стопы/ Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов// Русский медицинский журнал. – 2003. - N 11 (27). - С. 1514.
30. Коненков, В.И. Влияние эфферентно – клеточных технологий на микроциркуляцию у пациентов с синдромом диабетической стопы/ В.И. Коненков, Н.Р. Мустафаев, А.А. Смагин [и др.]// Бюллетень СО РАМН. - 2007 – N 2 (124). - С. 91-93.
31. Корейба, К.А. Полиморфность микрофлоры раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы/К.А. Корейба, М.Н. Кудыкин, А.Р. Минабутдинов // Практическая медицина. – 2015. - N 2 (87). – С. 92-96.
32. Корейба, К.А. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии /К.А. Корейба, А.Р. Минабутдинов, Л.М. Туешев [и др.]// Амбулаторная хирургия. – 2019. -N 1-2. – С. 72-79.
33. Краткие протоколы ведения пациентов с наиболее распространенными состояниями в общей врачебной практике/ И.Н. Денисов, В.В. Власов, Т. Дедеу [и др.]; под редакцией В.В. Власова, Ж. Жене, Е.Н. Новичковой. - Москва, 2009. – 89с.
34. Крепкогорский, Н.В. Динамика показателей иммунного статуса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на фоне лечения рекомбинантным 11.-2/ Н.В. Крепкогорский, О.В. Скороходкина, Л.Е. Славин// Медицинская иммунология. - 2006. N 2—3. - С. 112.

35. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей/ А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. - Москва, 2005. – 57с.
36. Кудрицкий, С.Ю. Влияние криоплазмафереза на микроциркуляцию у больных с синдромом диабетической стопы/ С.Ю. Кудрицкий// Краткие сообщения. - 2010 – N 3. - С. 84 – 86.
37. Кузьмина, Т.Н. Исторические аспекты изучения гнойно-некротических поражений стопы у больных сахарным диабетом/ Т.Н. Кузьмина, Н.В. Рогова, Н.Т. Алимова// Наука и инновация. Серия естественных наук. – 2017. - N 4. – С. 49-53.
38. Левин, Г.Я. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы/ Г.Я. Левин, С.Ю. Кудрицкий, М.Р. Изумрудов// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011 - Том 10. - N 3 (39). – С. 44-48.
39. Матвеев Д.В. Функциональное состояние эндотелия и микроциркуляция у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии: афтореферат дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.06/Матвеев Дмитрий Валерьевич – М., 2004. – 22 с.
40. Международное соглашение по диабетической стопе: Сост. Междунар. рабочей группой по диабет. стопе. - М.: Берг, 1999. - 96 с.
41. Мелкумян, А.Л. Мониторинг эффективности применения прямых оральных антикоагулянтов/ А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, Р.С. Кишинец, А.А. Козлов// Гематология и трансфузиология. – 2013. - № 1(58). – С.32-38.
42. Михальский, В.В. Сулодексид в комплексной терапии синдрома диабетической стопы/ В.В. Михальский, В.В. Горюнов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т.7. - N 3. – С.33.
43. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии/ В.С. Аракелян, О.Л. Барбараш, Е.В. Болотова [и др.]. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010 – 176 С.
44. Обеспечение эпидемиологической безопасности при оказании помощи пациентам с сахарным диабетом: Федеральные клинические рекомендации/ Е.А. Андрианова, И.Н. Абрамова, Н.И. Бриков [и др.]. - Москва, 2016. – 56с.
45. Основы доказательной медицины: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей/М.Г. Бубнова, Е.К. Бутина, В.А. Выгодин [и др.]; под редакцией Р.Г. Оганова. - Москва: Силиция-Полиграф, 2010. – 136с.
46. Павлова, М.Г. Синдром диабетической стопы/ М.Г. Павлова, Т.В. Гусов, Н.В. Лаврищева // Трудный пациент. — 2006. — N 1. - С. 49—54.
47. Петрищев Н.Н. Медицинская технология. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной

- функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии / Н.Н.Петрищев, Е.Ю. Васина. - Санкт-Петербург, 2009. – 20с.
- 48.Петров В.И. Клинико-фармакологические подходы в терапии заболеваний поджелудочной железы: учебное пособие/ В.И. Петров, Н.В. Рогова, О.И Бутранова; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский государственный медицинский университет. - Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 75 с.
- 49.Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1434н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сахарном диабете с синдромом диабетической стопы (без критической ишемии)» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>
- 50.Приказ от 22 апреля 1985г. N 535 Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждениях [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>
- 51.Приказ Минздрава России от 28.12.2012 N 1620н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сахарном диабете с синдромом диабетической стопы (критическая ишемия) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru>
- 52.Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции [Электронный ресурс]: III Всероссийская конференция с международным участием, 19–21 ноября Москва, 2019, - режим доступа:<https://rae-org.ru/events/iii-vserossiyskaya-konferenciya-s-mezhdunarodnym-uchastiem-saharnyy-diabet-ego-oslozheniya-i>.
- 53.Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижения доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия)/К. Баккер, Дж. Апельквист, Б.А. Липски [и др.]; под редакцией Гурьевой И.В.; пер. с англ. И.В. Гурьевой, М.А. Дадына. – М.; 2016. – 12 с.
- 54.Сабанов, В.И. Ресурсы здравоохранения и общества для оказания медицинской и социальной помощи больным сахарным диабетом типа 2/ В.И. Сабанов, Е.Ю. Бердник, Т.С. Дьяченко // Вестник ВолГМУ. - 2013. – N 3 (47). – С. 85 – 88.
- 55.Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика /И.И. Дедов, М.В. Шестакова [и др.]; под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 808 с.
- 56.Семенов, А.Н. Использование методов диффузного рассеяния света и оптического захвата для исследования реологических свойств крови: агрегация эритроцитов при сахарном диабете/ А.Н. Семенов, А.Е. Луговцов, К. Ли [и др.] // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. - 2017. - Т. 17. - N 2. - С. 85-97.

57. Светухин, А.М. Особенности нарушений системы гемокоагуляции и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы/ А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов, А.Б. Земляной [и др.] // Хирургия. — 2006. — N 10. — С. 30—34.
58. Светухин А.М. Особенности инфекционного процесса и тактика антибактериальной терапии в комплексном хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы: Сб. лекций для врачей «Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных с сахарным диабетом»/ А.М. Светухин, А.Б. Земляной, Л.С. Блатун— М., 2003.
59. Светухин, А.М. Результаты применения сулодексида у больных с диабетической стопой без критической ишемии/ А.М. Светухин, А.Б. Земляной // Тер. Архив. — 2001. - N 4. — С. 31-33.
60. Скороходкина О.В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 «Ронколейкин» гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом: Методическое пособие/ О.В. Скороходкина, Л.Е. Славин, Н.В. Крепкогорский. - Казань. 2007. - 24 с.
61. Стаценко, М.Е. Особенности состояния микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа/ М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина [и др.]// Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2015. — N 1. - С.35-39.
62. Степанова, А.П. Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D/ А.П. Степанова, Т.Л. Каронова, М.М. Галагудза// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2019. — N 18(4). — С. 19-28.
63. Современная антимикробная терапия: практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов [и др.]; под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: 2007.
64. Сунцов, Ю.И. Экономический эффект использования современных технологий в лечении сахарного диабета/ Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов, Л.Л. Болотская// Сахарный диабет. — 2006. - N 2. — С. 60-62.
65. Тепляков, А.Т. Клинические и иммунологические влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2/ А.Т. Тепляков, Л.А. Болотская, Т.В. Вдовина [и др.]// Иммунология. - 2008. - N 1. - С. 44—50.
66. Токмакова, А.Ю. Медикаментозная терапии ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа/ А.Ю. Токмакова, М.Б. Анциферов // Сахарный диабет. — 1999. - N 1. — С. 39 – 42.

67. Токмакова, А.Ю. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом/ А.Ю. Токмакова, Г.Ю. Страхова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2005. – N 1. - С.42-48.
68. Удовиченко О.В. Диабетическая стопа/ О.В. Удовиченко, Н.М. Грекова – М.: Практическая медицина, 2010. – 272 с.
69. Удовиченко, О.В. Применение новых технологий в лечении синдрома диабетической стопы: клинический случай/ О.В. Удовиченко, Г.Р. Галстян, И.А. Ерошкин [и др.]// Лечащий врач. - 2003. - N 10.
70. Фабричнова, А.А. Изменения реологических свойств крови при сахарном диабете/ А.А. Фабричнова, Д.А. Куликов, И.В. Мисникова [и др.] // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. - 2018. - N 2 (23). – С. 26 – 34.
71. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru>
72. Федеральный закон Российской Федерации N 184-ФЗ от 27 декабря 2002г. (последняя редакция от 28.11.2015) «О техническом регулировании» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru>
73. Федорович А.А. Хирургическое лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей при поражении артерий дистальнее паховой связки: Дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.27/ Федорович Андрей Александрович; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ – М., 2000. - 220 с.
74. Фирсов, Н.Н. Степень зависимости периферического кровотока от изменений микрореологических свойств крови/ Н.Н. Фирсов, Н.В. Климова, Т.В. Коротаева [и др.]// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – N 9(4). – С. 58-62.
75. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации, 2-ое переработанное и дополненное издание. /С.Ф.Багнатенко, Э.А. Баткаев, В.Б. Белобородов [и др.]; под редакцией Б.Р. Гельфанда, А.О. Жукова, А.Б. Земляного, С.В. Яковлева. - Москва, 2015. – 111с.
76. Яковлев С.В. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации /С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.
77. Al-Aieshy, F. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation/ F. Al-Aieshy, R.E. Malmstrom, J. Antovic [et al.]// Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2016. - N 72 (6). - P. 671-9.
78. Apelqvist, J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? / J. Apelqvist, J. Larsson// Diabetes Metab. Res. Rev.— 2000.—Vol. 16. - N 1.—P. 75-83.

79. Armstrong, D.G. Guidelines regarding negative wound therapy (NPWT) in the diabetic foot/ D.G. Armstrong, C.E. Attinger, A.J. Boulton [et al.] // *Ostomy Wound Manage.* – 2004. – Vol. 50 (4B Suppl.) – P.3S-27S.
80. Armstrong, D.G. Diabetic foot ulcers and their recurrence/ D.G. Armstrong, A.J. Boulton, S.A. Bus // *The new England journal of medicine.* – 2017. - N 376. - P. 2367-2375.
81. Benavent, Eva. The Impact of Gram-Negative Bacilli in Bacteremic Skin and Soft Tissue Infections Among Patients with Diabetes/ Eva Benavent, Oscar Murillo, Imma Grau [et al.] *The Diabetes Care.* – 2019. - N 42(7). – P. 110 - 112.
82. Boulton, A.J.M. The foot in Diabetes /A.J.M. Boulton, H. Connor, P. Cavanagh. - New York: J. Wiley & Sons. Inc. - 2000. - P. 364.
83. Boulton, A.J. The diabetic foot: the scope of the problem/ A.J. Boulton, L. Vileikyte // *J Fam Pract* 49. 2000. – Vol. 49. - P. 3–8.
84. Bronkhorst, P.J. The mechanism of red ceLL (dis)aggregation investigated by means of direct ceLL manipuLation using muLtipLe opticaL trapping/ P.J. Bronkhorst, J. Grimbergen, G.J. Brakenhoff [et al.] // *Br. J. Hae-matoL.* - 1997. - Vol. 96. - P. 256-258.
85. Bruno, R.M. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels/ R.M. Bruno, K.D. Reesink, L. Ghiadoni // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2017. – Vol. 27. – P.121-128.
86. Caravaggi, C.A. A multicenter, randomized controlled trial to evaluate the efficacy of hyaluronan based dermal and epidermal autologous grafts in the treatment of diabetic foot ulcers/ C. Caravaggi, R. De Giglio, E. Faglia [et al.] // *Materials of the 2nd EASD Diabetic Foot Study Group Meeting.* – Crieff, Great Britain. - 2001. – P.A30
87. Cavanagh, P. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries/ P. Cavanagh, C. Attinger, Z. Abbas [et al.]// *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2012. - N 28 (1). – P. 107-111.
88. Chantelau, E. Ist der diabetische Fuß vor der Amputation zu retten?/ E. Chantelau, K.W. Lauterbach, D.J. Ziegenhagen// *Diabetes mellitus-evidenzbasierte Diagnostik und Therapie.* – 2000. – P. 61–80
89. Cho, M. Effect of clinical and RBC hemorheological parameters on myocardial perfusion in patients with type 2 diabetes mellitus/ M. Cho, S. Shin, H.M. Kwon [et al.] // *Biorheology.* - 2014. - Vol. 51. - N 2-3. - P. 215-226.
90. Cho, Y.I. Hemorheological disorders in diabetes mellitus/ Y.I. Cho, M.P. Mooney, D.J. Cho // *J. Diabetes Sci. Technol.* - 2006. Vol. 2. - N 6. - P. 24-28.
91. Clark, M.G. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle/ M.G. Clark // *Am J Physiol Endocrinol Metab* – 2008. – N 295(4). – P. 732-50

92. Clement, S. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals/ S. Clement, S.S. Braithwaite, M.F. Magee [et al.]//Diabetes Care. - 2004. -N 27. – P. 553–591.
93. Conte, Michael S. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia/ Michael S. Conte, Andrew W. Bradbury, Philippe Kolh, John V. White, Florian Dick [et al.]// European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2019. – Vol. 58. - Issue 1. – P. S1-S109.
94. Cosentino, Francesco. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)/ Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans [et al.]// European Heart Journal. - 2020. - Vol. 41. - Issue 2. – P. 255–323.
95. Crausaz, S. Additional factors associated with plantar ulcers in diabetic neuropathy/ S. Crausaz [et al.] //Diabetic Medicine. – 1988. -N 5. – P. 771–775.
96. Czernichow, S. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals/ S. Czernichow, J.R. Greenfield, P. Galan [et al.]// J Hypertens – 2010. – N 28(2). – P. 325-32.
97. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems [Internet]: Clinical guideline 119. London: NICE, 2020. - Available at: <http://publications.nice.org.uk/diabetic-foot-problems-cg119>.
98. Douxfils, J. Impact of Dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of Dabigatran etexilate/ J. Douxfils, F. Mullier, S. Robert [et al.]// Thromb. Haemost. – 2012. - N 107(5). – P. 985-97.
99. Eyr, J. Management of Peripheral Arterial Disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus/ J. Eyr // Vasc.Endovasc.Surg. – 2000. – Vol.19. – Suppl.A. – P. 1-250.
100. Fitzgerald, R.H. The diabetic rapid response acute foot team: 7 essential skills for targeted limb salvage/ R.H. Fitzgerald, J.L. Mills, W. Joseph, D.G. Armstrong// Eplasty. – 2009. -N 5. – P. 9 – 15.
101. Furnary, A.P. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting/A.P. Furnary, G. Gao, G.L. Grunkemeier [et al.]// J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. -N 125. -P. 1007–1021.
102. Gaffield Mary Lyn. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) [Электронный ресурс]: training Course in Sexual and Reproductive Health Research Geneva Workshop, 2011. - Режим доступа: <http://www.gradeworkinggroup.org>
103. GrigoLeit, H.G. Diabetic angiopathy and blood viscosity/ H.G. GrigoLeit, F. Lehrach, R. MuLLer // Acta Diabet. Lat.- 1973. - Vol. 10. - P. 1311-1324.

104. Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease (IWGF)/Nicolass C. Schaper, Jaap J. van Netten, Jan Apelqvist [et al.]; chair Nicolass C. – 2019. – P. 194.
105. Heerdink, E.R. Changes in prescribed drug doses after market introduction/ E.R. Heerdink //Pharmacoepidemiological Drug Sag. – 2002. – Vol. 11. - N 6. – P.447-453.
106. HiLz, M.J. Diabetic somatic polyneuropathy. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic concepts/ M.J. HiLz, H. MarthoL, B. Neundorfer // Fortschr. Neurol. Psychiatr. - 2000. - Vol. 68. - N 6. - P. 278-288.
107. Holman, N. Variation in the incidence of amputation in the lower limb in England/ N. Holman, R.J. Young, W.J. Jeffcoate // Diabetologia. – 2012. – N 55(7). – P. 1919–25.
108. Hsui, H. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes/ H. Hsui, H.F. Hu, H.C. Tsai // Microvasc. Res. – 2018. – Vol. 115. – P. 1-7.
109. Humeau, A. Signal processing methodology to study the cutaneous vasodilator response to a local external pressure application detected by laser Doppler flowmetry/ A. Humeau, L. Fizanne, A. Garry [et al.] // IEEE Trans. Biomed. Eng. - 2004. - N 1 (51). - P. 190 -192.
110. Hunt, N.A. The economics of limb salvage in diabetes/ N.A. Hunt, G. Liu, L.A. Lavery//Plastic and Reconstructive Surgery. – 2011. -N 127 (1). -P. 289-295.
111. Iain, M. Carey. Cook Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study/ M. Carey Iain, A. Critchley, Julia Stephen DeWilde [et al.] // Diabetes Care. – 2018. - N 41(3). – P. 513-521.
112. International Working Group on the Diabetic Foot [Internet]: International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot, 2007. – Available at: www.iwgdf.org
113. IDF Diabetes Atlas, 9th edition 2019 [Internet]. - Available at: <https://diabetesatlas.org/en/>
114. International Diabetes Federation – 2015 [Internet]. – Available at: <https://www.idf.org/>
115. Jones, W.S. Temporal trends and geographic variation of lower-extremity amputation in patients with peripheral artery disease: results from U.S./ W.S. Jones, M.R. Patel, D. Dai [et al.]// Medicare. 2000–2008. J Am Coll Cardiol. – 2012. -N 60. – P. 2230–6.
116. Jörneskog, G. Early microvascular dysfunction in healthy normal-weight males with heredity for type 2 diabetes/ G. Jörneskog, M. Kalani, J. Kuhl [et al.]// Diabetes Care. – 2005. -N 28(6). – P. 1495-7.
117. Joseph, L. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI)/ Joseph L. Mills Sr., Michael S. Conte [et al.] // The

- society for vascular surgery and International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter. - October 14, 2013.
118. Jude, E.B. Peripheral arterial disease in diabetes – e review/ E.B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2010. - N 27. – P. 4-14.
 119. Katz, I.A. A randomised trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers/ I.A. Katz, A. Harlan, B. Miranda-Palma [et al.] // *Diabetes Care*. - 2005. – N 28(3). - P. 555-559.
 120. Keast, D.H. MEASUR assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment/ D.H. Keast, K. Bowering, A.W. Evans [et al.]//*Wound Rep Reg*. – 2004. -N 12. -P. 1-17.
 121. Korotaeva, T.V. Erythrocytes aggregation in healthy donors at native and standard hematocrit: the influence of sex, age, immunoglobulins and fibrinogen concentrations. Standardization of parameters/ T.V. Korotaeva, N.N. Firsov, A. Bjelle [et al.]// *Clin. Hemorheol. Microcirc*. - 2007. - Vol. 36. - P. 335-343.
 122. Krinsley, J.S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients/ J.S. Krinsley// *Mayo Clin Proc*. – 2003. -N 78. -P. 1471–1478.
 123. Lavaery, L.A. Classification of diabetic foot wounds/ L.A. Lavaery, D.G. Armstrong, L.B. Harkless // *Foot Ankle Surg*. – 1996. -N 35. – P. 528–531.
 124. Le Divihat, C. Blood rheology in patients with diabetes mellitus/ C. Le Divihat, M. Vimeux, T. Khodabandehlou // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. - 2004. - Vol. 30. - P. 297.
 125. Levin and O'Neal's. *The Diabetic Foot*/ Levin, O'Neal's, J.H. Bowker, M.A. Pfeifer// St. Louis, CV Mosby. - 2001.- 6th Ed.- P.483-512.
 126. Moghissi, E.S. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control/ E.S. Moghissi, M.T. Korytkowski, M. DiNardo [et al.]// *Diabetes Care*. – 2009. -N 32. – P.1119–1131.
 127. Monteiro-Soares, M. Classification systems for lower extremity amputation prediction in subjects with active diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis/ M. Monteiro-Soares, D. Martins-Mendes, A. Vaz-Carneiro [et al.]// *Diabetes Metab Res Rev*. - 2014 Feb 12.
 128. Olin, J.W. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management/ J.W. Olin, B.A. Sealove // *Mayo Clin. Proc*. – 2010. – Vol.85. - N 7.- P.678 – 692.
 129. Prompers, L. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers/ L. Prompers, M. Huijberts, N. Schaper [et al.] // *Prospective data from the Eurodiale Study. Diabetologia*. – 2008. -N 51. – P. 1826-1834.

130. Ragnarson-Tennvall, G. Health-economic consequences of diabetic foot lesions/ G. Ragnarson-Tennvall, J. Apelqvist// *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. -N 39 (2). – P. 132-139.
131. Sokolova, I.A. Hemorheological properties in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus/ I.A. Sokolova, A.V. Kachalova, A.A. Fabrichnova [et al.] // *J. Biomed. Photonics Eng.* - 2016. - Vol. 3. - N 3. -P. 21-26.
132. Standarts of medical care in diabetes: *Diabetes Care* /George Bakris, Lawrence Blonde, Andrew J.M. Boulton [et al.]; editor in chief Matthew C. Riddle. – The American Diabetes Association ,2021 – P.244.
133. Study to learn more about the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban when given together with Acetylsalicylic Acid to patients suffering from a condition that affects the blood vessels supplying the heart and/or a condition that affects the blood vessel of the lower limbs, 2021 [Internet]. - Available at: <http://ClinicalTrials.gov>. Accessed 05.10.2020.
134. Thomson, F.J. Lack of Knowledge of Symptoms of Hypoglycaemia by Elderly Diabetic Patients/ F.J. Thomson, E.A. Masson, J.T. Leeming, A.J.M. Boulton // *Age Ageing*. – 1991. -N 20(6). – P. 404-406.
135. Umpierrez, G.E. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline/ G.E. Umpierrez, R. Hellman, M.T. Korytkowski [et al.]// *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – N 97. – P.16–38.
136. Umpierrez, G.E. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery)/ G.E. Umpierrez, D. Smiley, S. Jacobs [et al.]// *Diabetes Care*. – 2011. -N 34. – P. 256–261.
137. Umpierrez, G.E. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial)/ G.E. Umpierrez, D. Smiley, A. Zisman [et al.]// *Diabetes Care*. – 2007. -N 30. – P. 2181–2186.
138. Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy in the medical ICU/ G. Van den Berghe, A. Wilmer, G. Hermans [et al.]// *N Engl J Med*. – 2006. -N 354. – P. 449–461.
139. Wagner, F.W. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems/ F.W. Wagner // *In The American Academy of Orthopaedic Surgeons instructional course lectures*. – St. Louis. – Mosby Year Book. – 1979. – P. 143 – 165.
140. WGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease, 2019 [Internet]. – Available at: <https://iwgdfguidelines.org/>
141. World Health Organization. World Diabetes Day: too many people are losing lower limbs unnecessarily to diabetes [Internet]: press release. - Available at: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/en/>.
142. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress. Local management of diabetic foot ulcers. *Wounds International* [Internet]: Position Document, 2016. Available at: <https://www.woundsinternational.com>.

143. Zeitler, P. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes/ P. Zeitler, K. Hirst, L. Pyle [et al.]// N Engl J Med. – 2012. -Vol. 366. – P. 2247–2256.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А.

Оценка кровотока 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)



Приложение Б.

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Обозначение	Факторы риска	Баллы
Н	Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
А	Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсАТ/АлАТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
	Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин \geq 200 мкмоль/л)	1
S	Перенесенный инсульт или ТИА	1
В	Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Е	Возраст >65 лет	1
D	Злоупотребление алкоголем	1
	Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Приложение В.

Схема исследования

Визит 0 (скрининг)
Подписание информированного согласия
Скрининговые мероприятия
Включение пациентов в исследование
(с учетом критериев включения и исключения)



Визит 1
Рандомизация больных
Начало терапии



Визит 2
Неделя 1
Оценка состояния пациента



Визит 3
Неделя 2
Оценка состояния пациента



Визит 4
Неделя 14
Оценка состояния пациента



Визит 5
Неделя 24
Окончание терапии

Приложение Г.

Классификация вариантов инфекционного процесса
у больных с диабетической стопой

Степень тяжести инфекции	Оценка по шкале PEDIS	Клинические проявления
Неинфицированная рана	Степень 1	Нет симптомов и признаков инфекции
Лёгкая	Степень 2	Инфекция затрагивает только кожу и подкожную клетчатку, без вовлечения глубоких слоёв и общих признаков инфекционного процесса. Нет других признаков воспаления (травма, острый Шарко, перелом, тромбозы, венозный стаз). Есть два из нижеследующих признаков: местный отёк или уплотнение, эритема > 0,5-2 см вокруг язвы, местная болезненность, гнойное отделяемое
Средняя	Степень 3	Инфекция, вовлекающая структуры глубже, чем кожа и подкожная клетчатка (абсцесс, некротический фасциит, остеомиелит). Эритема (целлюлит) распространяется более чем на 2 см вокруг язвы (раны) в сочетании с одним из следующих признаков: отёк, болезненность, теплота, гнойное отделяемое. Нет признаков системного воспалительного ответа, как при степени 4
Тяжёлая	Степень 4	Любой вариант инфекции на стопе с признаками синдрома системного воспалительного ответа, на фоне декомпенсации сахарного диабета (лихорадка, озноб, тахикардия, гипотония, лейкоцитоз, тяжёлая гипергликемия, ацидоз, азотемия)

Приложение Д.

Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния и контроля за
лечением у пациентов
с синдромом диабетической стопы
(без критической ишемии и с критической ишемией)

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления
Лабораторные методы исследования		
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1
A09.05.083	Исследование уровня гликированного гемоглобина в крови	1
A26.01.005	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого	1
Инструментальные методы исследования		
A04.12.005.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	1
A05.03.001	Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область)	0,01
A 05.24.001	Измерение скорости проведения электрического импульса по нерву	1
A 06.03.036.001	Компьютерная томография нижней конечности	0,4
A06.03.053	Рентгенография стопы в двух проекциях	1
A06.03.061	Рентгеноденситометрия	1

A12.01.008	Определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)	1
------------	--	---