

Диабетическая стопа. Патогенетическое обоснование междисциплинарного профилактического взаимодействия

И. В. Гурьева, д-р мед. наук, профессор, сектор эндокринологии, ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты РФ; кафедра эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Резюме. Типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДСПН) — одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета и наблюдается приблизительно у одной трети пациентов. Примерно половина из них страдают от хронической боли или проявлений безболевого формы нейропатии, что значительно снижает качество жизни. ДСПН является главным фактором риска диабетических язв стоп и ампутаций нижних конечностей. Число ампутаций при диабете в 15 раз выше, чем при его отсутствии.

Ключевые слова: сахарный диабет, полинейропатия, диабетическая язва стопы, факторы риска, профилактика, диагностика, лечение.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Заболевания стопы относятся к наиболее серьезным осложнениям сахарного диабета. Заболевания стопы причиняют значительные страдания пациентам, требуют от них и их семей немалых затрат, а также ложатся значительным финансовым бременем на систему здравоохранения и общество в целом [1]. Поздняя диагностика, неадекватное лечение, а также отсутствие налаженной системы междисциплинарной помощи приводит к высокому числу неоправданных ампутаций у больных сахарным диабетом [2].

Определена ведущая роль нейропатии в сочетании с механической травмой в развитии большинства язвенных дефектов стоп, характеризующихся хроническим течением, склонностью к рецидивированию и нарушенному заживлению вследствие сопутствующей нейропатической микроциркуляторной дисфункции, хронического воспаления и ряда других причин [3, 4].

Лечение диабетических язв стоп является крайне непростым, осуществляется командой специалистов, и в среднем медиана заживления язв стопы

превышает два месяца, и только две трети язв заживают без хирургии стопы [5]. К настоящему моменту остается большое количество нерешенных проблем, особенно в области лечения диабетических язв, в связи с многофакторностью патогенетических механизмов, сложностью их классификации и недостаточным количеством доказательных исследований.

Комбинация различных факторов риска, прежде всего периферической нейропатии, макроангиопатии и деформаций при наличии травмы приводит к повышению риска образования язв, которые, по данным различных эпидемиологических исследований, характеризуются частотой 4–10% и ежегодной заболеваемостью 2–3% среди популяции больных диабетом [6–8]. Стратегически важным с точки зрения предотвращения ампутаций и экономически оправданным является осуществление скрининга группы риска диабетической стопы на уровне первичного медицинского звена, проведение обучения и направления в специализированные центры, где оказывается мультидисциплинарная помощь.



Рисунок. Стопа риска (International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic peripheral neuropathy, 1998)

Диабетическая стопа — это инфекция, язва или разрушение тканей стопы, связанные с нейропатией или заболеванием периферических артерий в нижней конечности больного диабетом [9].

В большинстве случаев язвы классифицируются как нейропатические и нейроишемические. Нейропатические язвы чаще всего располагаются на подошвенной поверхности стопы или в зонах, прилегающих к костным деформациям. Нейроишемические язвы более часто возникают на кончиках пальцев или латеральном крае стопы.

Ведение язв при диабетической стопе можно свести к набору простых мероприятий: рана должна регулярно промываться струей воды или физиологического раствора; следует тщательно следить за экссудацией, необходимо, чтобы рана не пересыхала; обычно достаточно стерильной защитной повязки; гиперкератоз следует регулярно удалять скальпелем [10].

Также для подбора адекватного лечения необходимо установление типа язвы, оценка состояния магистральных сосудов нижних конечностей и разгрузка стопы при плантарном ее расположении.

ФАКТОРЫ РИСКА

С развитием диабетических поражений стоп ассоциируются патофизиологические, поведенческие и связанные с недостатком обучения факторы риска. Перечень факторов риска, по мнению многих исследователей, выглядит следующим образом [11–13]:

- периферическая сенсомоторная и автономная нейропатия;
- поражение периферических магистральных сосудов;
- наличие зон повышенного давления на стопу и деформации стоп;
- травма;
- плохой контроль и длительность диабета;
- предшествующие язвы и/или ампутации;
- другие осложнения диабета: нефропатия, ретинопатия;
- неправильно подобранная обувь;
- социально-психологические факторы;
- недостаток обучения;
- расовые и этнические особенности.

ДСПН является результатом многофакторного поражения, вызванного хронической гипергликемией и микрососудистыми нарушениями, а также другими сердечно-сосудистыми факторами риска [14].

Клинически типичная форма нейропатии проявляется в прогрессирующем развитии болевой и температурной анестезии, а также снижении или утрате тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности, снижении ахилловых и коленных рефлексов, развитием типичных деформаций стоп, составляющих так называемую стопу риска (рисунок) [15].

Для скрининга больных с диабетической нейропатией, составляющих группу риска синдрома диабетической стопы, апробированы некоторые ме-

тоды, позволяющие оценить отсутствие «защитной чувствительности» на стопах.

Наиболее отвечающими задачам скрининга считается детекция порогов вибрационного и тактильного чувства. Для определения степени защиты кожи от внешних воздействий используется прибор — детектор монофиламент SW (Semmens-Weinstein). Монофиламент позволяет оказывать стандартизированное тактильное воздействие на группу быстро адаптирующихся механорецепторов кожи, передающих импульс в центральную нервную систему через крупные миелинизированные нервные волокна.

Защитная чувствительность на стопах считается сохранной, если ощущается давление монофиламентом 4,17 (логарифм силы монофиламента весом 1,5 г). Однако существует зависимость порога тактильной чувствительности от пола (женщины ощущают монофиламент лучше, чем мужчины), возраста и места прикосновения (передняя часть стопы или пятка).

В целом отсутствие защитной чувствительности диагностируется, если пациент не ощущает на стопе воздействие монофиламента 5,07 весом 10 г. Johansson et al. [16] показали, что сенсорное нарушение анестезированной стопы, соответствующее сохранной чувствительности к монофиламенту, является минимальным порогом защитной чувствительности.

Другим общепринятым методом детекции «стопы риска» является определение порога вибрационной чувствительности камертоном или биотезиометром, определяемой, как правило, на большом пальце стопы.

Произведено сравнение методов детекции больных группы риска диабетической стопы: исследование порога тактильной чувствительности монофиламентом 5,07 и порога вибрационной чувствительности биотезиометром (при пороге > 35 вольт). Оказалось, что филамент оказался прибором более чувствительным (100%), но менее специфичным (77,7%) для детекции больных, подверженных развитию язв, чем биотезиометр, который был менее чувствительным (78,6%), но более специфичным (93,4%). Определение порога вибрационного чувства (ПВЧ) при биотезиометрии считается эффективным предиктором язвообразования на стопах при диабете [17]. Определены пороги и степени риска: при ПВЧ не более 15 вольт риск считается низким, при ПВЧ от 16 до 24 — средним, и более 25 вольт — высоким. Однако отмечаются выраженные возрастные изменения порога вибрационной чувствительности, и остается неясным, как интерпретировать степень риска у пожилых больных, используя только исследование ПВЧ. Предпринята попытка математического нивелирования влияния

возрастных изменений ПВЧ, так как найдена линейная связь логарифма ПВЧ и возраста. Модифицированная шкала ПВЧ может быть лучшим предиктором прогрессирования нейропатии и развития осложнений на стопе, чем обычный способ исследования [18].

Отсутствие глубокого ахиллова сухожильного рефлекса при стандартном неврологическом исследовании — частая находка при сахарном диабете. В ретроспективном контролируемом исследовании подтверждена его роль как независимого предиктора образования язв. Однако данный симптом является неспецифичным, часто наблюдается у пожилых людей и вряд ли может быть использован в целях скрининга [19].

Оцениваются и другие методы, позволяющие определять изменения порога температурного чувства или болевого чувства, способные с достаточной чувствительностью определить ранние сенсомоторные нарушения. Однако данные методы недостаточно стандартизированы и имеют низкую воспроизводимость.

По мнению международных экспертов и результатов некоторых научных исследований, для скрининга пациентов с нейропатией, составляющих группу риска, рекомендованы следующие инструменты:

- укол тупой иглой на тыльной поверхности большого пальца;
- 10 г монофиламент (5.07 Semmes-Weinstein) на подошве;
- камертон, вибрирующий с частотой 128 Гц на большом пальце.

У пациента есть риск развития синдрома диабетической стопы, если он:

- не ощущает прикосновения монофиламента более чем в одной точке, либо
- не чувствует боли при уколе тыльной поверхности большого пальца, либо
- вибрационная чувствительность по показаниям камертона ≤ 3 у.е.

Для получения более точного результата рекомендовано применение хотя бы двух методов одновременно [20, 15].

ПОВЫШЕНИЕ ПЛАНТАРНОГО ДАВЛЕНИЯ

В литературе рассматривается целый ряд факторов, способных вызвать повышение пиковых плантарных давлений. В частности, P. Cavanach et al. [21] подразделяет эти факторы на внутренние, внешние и поведенческие (табл. 1).

При диабете поражаются как скелетная мускулатура, так и мягкие ткани. Существует гипотеза, подтвержденная исследованиями, что мягкие ткани и метатарзальные подушечки перемещаются дис-

Таблица 1. Факторы повышения плантарного давления

Внутренние	Внешние	Поведенческие
Архитектура стопы Полая стопа Удлинение 2-го пальца	Неадекватная обувь	Ходьба босиком
Повреждение мягких тканей Гиперкератоз Миграция тканей	Случайные повреждения	Отсутствие выбора обуви
Ограничение подвижности суставов	Хирургия стопы	Обработка мозоля
Деформации Молоткообразные пальцы Hallus Valgus Шарко		Особенности ходьбы

тально, оголяя мышелки метатарзальных костей, что способствует травме.

Остается спорным вопрос о критериях давления, которое следует считать опасным. Boulton A.J. M. с коллегами [22] считают, что это давление равно 1 МПА (мегаспаскаль), но язвы встречаются и при гораздо более низких давлениях. Проблема установления подобного критерия усложняется рядом факторов. Во-первых, вариабельность пиковых плантарных давлений в нормальной популяции достаточно велика. Во-вторых, все инструментальные измерения плантарных давлений определяют давление прямого угла стопы с контактирующей поверхностью, но ткани подвергаются воздействию сил по всем направлениям. Горизонтальная разделяющая сила (shear stress) играет гораздо более важную роль [23]. В третьих, величина давления зависит от предшествующих язв и ампутаций. Например, предшествующая язва оставляет фиброзную ткань, которая вызывает концентрацию более высокого давления, чем в норме. В четвертых, важна связь между плантарным давлением и степенью выраженности периферической нейропатии. Например, среднее повышение плантарного давления и выраженная нейропатия более опасны, чем высокие цифры плантарных давлений и умеренно выраженная нейропатия.

Ограничение подвижности суставов (ОПС) — одна из основных причин, вызывающих повышение плантарных давлений и статистически достоверно с ним ассоциировано. Для скрининга ОПС достаточно измерять дорсифлексию большого пальца. При измерении гониометром нормальной считается дорсифлексия, равная 70° по одним данным и более 30° по другим. Значительное снижение угла дорсифлексии ассоциировано с повышением плантарного давления в области большого пальца и 1 метатарзального сустава [24, 25].

Развитию деформаций стоп при диабете способствует моторная нейропатия. Ослабевание мелких

мышц стопы, дисфункция мышц сгибателей и разгибателей пальцев приводит к опусканию свода стопы и формированию типичных молоткообразных пальцев. При этом защитная жировая ткань перемещается проксимально, оголяя головки метатарзальных костей. В зонах повышения плантарного давления формируется мозоль или гиперкератоз, который является дополнительным фактором, усиливающим воздействие как вертикальных сил давления на стопу, так и горизонтальных или так называемых «разделяющих» сил (shear stress). По мнению A.J. M. Boulton с коллегами, гиперкератоз — это результат сочетания сухой кожи (как следствие автономной нейропатии) и действия вертикальной и горизонтальной сил, но до конца генез возникновения гиперкератозов остается неясным [22]. Многие склонны рассматривать их как инородное тело, постоянно травмирующее подлежащие мягкие ткани. В исследовании, проведенном Murray H.I., показатель соответствия гиперкератозов (odds ratio) был равен 77,3, т. е. язвы в 77 раз чаще возникают в местах локализации мозолей [26]. Это очень важное открытие, так как гиперкератозы без труда идентифицируются при рутинном осмотре и, следовательно, могут быть вовремя замечены и удалены.

Гиперкератоз является патогномичным проявлением нейропатической стопы. Наиболее часто гиперкератоз располагается плантарно в области головок плюсневых костей, а также в области 1 пальца. Локализация гиперкератоза четко указывает на зоны избыточного нагружения нейропатической стопы. Иногда гиперкератоз или язвенный дефект локализуются одновременно на подушечке пальца и в области тыла межфаланговых суставов пальцев (tip-top-toe ulcer pressure syndrom).

Среди внешних факторов повышения плантарного давления наиболее часто наблюдается использование неадекватной обуви, а также обработка стоп острыми предметами [27, 28].

ИШЕМИЯ СТОПЫ

Сахарный диабет является одним из главных факторов риска атеросклероза периферических сосудов. Заболевание периферических артерий и является основным фактором риска образования язв и последующих ампутаций, что показано в обширных эпидемиологических исследованиях, проведенных в Финляндии и США.

Большинство авторов едины во мнении о ведущей роли потери чувствительности, нежели ишемии, в формировании «стопы риска». В контролируемом исследовании McNeel et al. [29] доказано независимое влияние макроангиопатии и нейропатии на образование диабетических язв. Однако в патогенезе образования диабетических язв периферическая артериопатия редко является единственным причинным фактором, чаще воздействует в комбинации с нейропатией и малой травмой и вызывает образование нейроишемической язвы.

В работе Pecoraro et al. [30] показано, что единственным фактором, ответственным за выполнение ампутации нижней конечности, является ишемия. В пользу этого положения могут свидетельствовать сообщения о фактах наличия гангрены, которая является почти всегда результатом ишемии, в 50–70% случаев, предшествующих ампутации [11].

Для оценки наличия и степени тяжести поражения периферических сосудов нижних конечностей в консенсусе по критической ишемии рекомендуется проведение неинвазивных диагностических инструментальных методов исследования кровотока у всех больных с диабетическими язвами стоп [11]. Для диагностики состояния магистральных сосудов нижних конечностей используется ряд диагностических исследований: реовазография, ультразвуковая доплерография, венозно-окклюзионная плетизмография, инфракрасная термография, лазерная доплеровская флоуметрия.

В консенсусных рекомендациях, выпущенных международной рабочей группой по диабетической стопе в 2011 и 2015 гг., проведен детальный анализ существующих доказательных исследований по результатам восстановления кровотока у пациентов с критической ишемией при сахарном диабете. Был сделан вывод об отсутствии рандомизированных исследований по сравнению шунтирования и стентирования у больных сахарным диабетом, язвой стопы и заболеванием периферических артерий. В целом результаты обеих методик сходны. В значительной степени они зависят от пораженных сосудов, а также от доступности специалистов и их опыта. Окончательный выбор в пользу одного из этих методов должен делаться на основании всестороннего обсуждения специалистами ангиологического профиля.

Периоперационная летальность при этих процедурах в большинстве случаев не превышает 5%, а тяжелые системные осложнения наблюдаются примерно у 10%. Даже у пациентов с ХПН частота сохранения конечностей после года лечения составляет примерно 70%.

В случае ишемизированной диабетической язвы крайне важна ранняя диагностика наличия и степени тяжести ишемии. У больных с заболеваниями периферических артерий с инфекциями стопы особенно высок риск больших ампутаций, так что начинать лечить их надо незамедлительно, желательно в первые сутки. Лечение заболеваний периферических артерий должно быть частью комплексного плана, включающего в себя также лечение инфекций, частую обработку язв, биомеханическую разгрузку стопы, нормализацию уровня глюкозы в крови и лечение сопутствующих заболеваний. Всем больным показана активная борьба с факторами риска, включая отказ от курения, лечение артериальной гипертонии и назначение статинов и низких доз аспирина либо клопидогреля.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Предшествующие язвы и ампутации рассматриваются как фактор высокого риска образования новых язв по следующим причинам. Во-первых, вновь образованный эпителий очень тонкий, и рубцовая ткань, образующаяся на месте бывшего поражения, как правило, несостоятельна; во-вторых, давление, которое испытывает подошвенная поверхность стопы, в данных нетипичных условиях оказывает прямое повреждающее действие в области вновь образованного шрама [21].

В ряде случаев имеют место ятрогенные поражения, возникающие в основном после хирургических вмешательств в связи с патологическим перераспределением плантарного давления. Обеспечение больных ортопедическими корректорами (стельками) после операции может помочь свести к минимуму возможность подобных ятрогенных поражений [21, 31].

Многие авторы отмечают высокую корреляционную связь между другими осложнениями диабета (ретинопатия и нефропатия) и образованием язв, а ХПН и/или трансплантация почки считается потенциальным фактором риска. По мнению Flynn et al., патофизиологические механизмы, приводящие к таким осложнениям, как ретинопатия, нефропатия и диабетическая стопа, схожи и сводятся к нарушенной микроциркуляции [32].

Многие исследователи указывают на то, что присутствие хронической гипергликемии ускоряет

развитие осложнений диабета [33]. Связь между уровнем гликемии и ампутациями была обнаружена давно. Известно, что высокий уровень глюкозы крови в два раза увеличивает риск возникновения осложнений нижних конечностей, включая гангрену [34]. Результаты аналитических исследований продемонстрировали статистически значимое увеличение риска ампутаций у пациентов с плохим контролем диабета [33].

Социально-психологические факторы также считаются потенциальными факторами риска в развитии синдрома диабетической стопы, например профессия, экономические и культуральные факторы, которые определяют обычно социальный статус человека и возможность получать квалифицированную медицинскую помощь [10].

На распространенность поражения стоп у больных диабетом влияет расовая принадлежность. Например, пациенты монголоидной расы гораздо меньше подвержены язвообразованию, чем больные белой расы. Возможно, это связано с тем, что у азиатов чаще встречается гипермобильность суставов. В недавних работах также указывается на то, что у азиатов гораздо реже встречаются ампутации нижних конечностей, чем у лиц белой расы [10].

ВЫДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

В свете вышесказанного необходимость в профилактике образования язв и ампутаций очевидна и обоснована. Внедрение соответствующих мер профилактики и специальный курс обучения помогает значительно снизить процент пациентов с вновь образованными и/или рецидивирующими язвами [35].

Как справедливо отмечают многие авторы, основа профилактики синдрома диабетической стопы — внешний осмотр. Первым шагом превентивных мероприятий являются вовремя обнаруженные дерматологические, мышечно-скелетные, сосудистые и неврологические изменения.

М. А. de Heus-van Putten et al. [36] из Нидерландского университетского госпиталя предлагают вы-

делять три категории риска диабетической стопы (табл. 2). Данная классификация легла в основу международных рекомендаций [10].

Преимущество данной классификации состоит в том, что предлагаются конкретные, соответствующие той или иной категории риска меры профилактики.

Вторым, не уступающим по значимости внешнему осмотру звеном профилактики является обучение — краеугольный камень предотвращения первичного и повторного образования язв [37]. Обучающие программы различны, и вызывает сомнение, что любая программа будет хороша для всех пациентов. Очень наглядно данное положение продемонстрировано в нескольких работах. В двух рандомизированных проспективных исследованиях сравнивались две группы пациентов: первая, получающая интенсивный курс обучения (в одном исследовании, состоящем из одного часа, посвященного проблеме диабетической стопы, в другом — из 9 часов в течение 4 недель); вторая — необученные пациенты. Через год во второй группе язвы регистрировались в 3 раза чаще.

В другом рандомизированном исследовании сравнивались также две группы пациентов: первая, занимающаяся по обычной программе, вторая — необученные пациенты. Через год никакой разницы в возникновении и рецидивировании язв между двумя группами не было [38].

Если в основе развития нейропатических язвенных дефектов лежит нарушение защитной чувствительности и нарушенная биомеханика стопы, то в основе развития нейроишемического и/или ишемического поражения стоп лежит периферический атеросклероз. Типичными клиническими проявлениями в первом случае является наличие безболезненной язвы в месте механического давления (чаще подошва стопы), а во втором случае — болезненность стопы или язвенного дефекта, зябкость, истончение и сухость кожи, которая подвержена микротравмам, в особенности в области пальцев и латеральной поверхности стоп. По данным Е. Ю. Комеягиной [20], основными пусковыми механизмами

Таблица 2. Система классификации риска по МРГДС (9) и частота профилактических осмотров

Категория	Характеристики	Частота
0	Отсутствие периферической нейропатии	Один раз в год
1	Периферическая нейропатия	Один раз в полгода
2	Периферическая нейропатия с заболеванием периферических артерий и/или деформацией стопы	Один раз в каждые 3–6 месяцев
3	Периферическая нейропатия и наличие в анамнезе язвы стопы или ампутации нижней конечности	Один раз в каждые 1–3 месяца

нейроишемических поражений послужили микоз (38,8%), обработка стоп острыми предметами (14%) и неосторожное удаление хирургами вросших ногтей (13,9%); к развитию нейропатических язвенных дефектов в 13% случаев привел гиперкератоз, использование неадекватной обуви в 33% случаев, обработка острыми предметами — в 16% случаев.

Основным показанием для направления пациентов на изготовление ортопедической обуви является наличие выраженной сенсомоторной нейропатии, деформаций, гиперкератозов и факта язвы или ампутации в анамнезе. Больные с патологией магистральных сосудов и нейроишемическим поражением стоп характеризуются пожилым возрастом, ограниченным уровнем социальной и физической активности. Обувь для таких больных должна быть легкой и комфортной. При назначении обуви необходимо провести обучение по уходу за стопой и желательнее снабдить больного брошюрой, содержащей простые советы по выбору и использованию обуви.

Ранняя диагностика и патогенетическое лечение ДСПН существенно важны для контроля и снижения риска терминальных осложнений у этих пациентов. В предотвращении развития язвенных дефектов может рассматриваться управление факторами риска (первичная профилактика).

Лечение ДСПН главным образом фокусируется на гликемическом контроле и облегчении болевой симптоматики. Современная фармакотерапия нейропатической боли имеет ограниченную эффективность и частые побочные эффекты [39], альтернативные стратегии основываются на патогенетическом подходе к лечению ДСПН [4]. Несколько способов патогенетического лечения ДСПН исследованы в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях, показавших разную степень эффекта, а именно Актовегин [40], альфа-липоевая кислота [44], ингибиторы алдозо-редуктазы [42], и С-пептид [43].

Из наиболее успешных рандомизированных клинических исследований, способных оправдать патогенетическое лечение ДСПН в целях профилактики развития «стопы риска», являются исследование NATAN по применению тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки длительностью 4 года, что позволило предотвратить прогрессирование проявления нейропатии, оцененной по шкале NIS-LL [44], а также исследование по применению гемодеривата (Актовегина) [40].

Актовегин — депротенинизированный гемодериват ультрафильтрованной сыворотки крови телят, содержащий низкомолекулярные компоненты до 5000 Да [40]. Гемодериват является потенциальным антигипоксическим препаратом, так как стимулирует

утилизацию кислорода и глюкозы в клетках мозга [45]. В экспериментах *in vivo* на мозге крыс показано, что Актовегин проявляет потенциальный антиапоптотический и антиоксидантный эффект, а лечебное воздействие этого препарата является нейропротективной стратегией для больных диабетом [46].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включающем 567 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с симптоматической ДСПН, продемонстрирован положительный терапевтический эффект Актовегина, вводимого в/в в количестве 20 инфузий в сутки в течение 20 дней с последующим назначением препарата внутрь 1800 мг в сутки в течение 140 дней на нейропатические симптомы, порог вибрационной чувствительности (ПВЧ), сенсорные функции, а также качество жизни [40]. Достигнутое в процессе лечения гемодериватом восстановление вибрационной чувствительности (динамика ПВЧ — 5,5 Ед) позволяет снизить риск развития язвенных дефектов на 17,5%. В проведенном впоследствии *post-hoc* анализе этих же пациентов получено подтверждение положительного эффекта от 6-месячного лечения Актовегином (сначала парентерально, далее перорально) на значительное клинически значимое улучшение симптомов и нарушений, связанных с ДСПН [47].

Таким образом, лечение нейропатии является комплексным и требует сочетания препаратов патогенетического и симптоматического действия, а ортопедические средства у больных с диабетической стопой целесообразно использовать как часть комплекса междисциплинарного воздействия вместе с обучением и подиатрическим уходом. Назначение и использование ортопедической обуви должны быть строго целенаправлены и обоснованы, а больные — строго мониторированы во время ее ношения.

Литература

- Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа // Проблемы и решения. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — Глава 1. — С. 10–20.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 и перспективы развития // Сахарный диабет. — 2015. — № 18 (3). — С. 5–22.
- Dyck P. J., Karnes J. L., O'Brien P. C. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology* 1992; 42: 1164–1170.
- Boulton A. J. M. The pathway to Ulceration: Aetiopathogenesis. In: *The Diabetic Foot in Diabetes*. 3rd ed. Edition // John Wiley & Jeffcoate WJ, Lipsky BA, Berendt AR. et al. Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes // *Diabet Med*. 2008; 25 (12): 1380–9.
- Moss S. E., Klein R., Klein B. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population // *Arch. Intern. Med*. 1992; 152: 610–616.
- Walters D. P., Gatling W., Mullee M. A., Hill R. D. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group // *Diabetic Med*. 1992; 9: 354–358.
- Kumar S., Ashe H. A., Parnell L. N., Fernando D. J. S. Tsigos C., Young R. J., Ward J. D., Boulton A. J. M. The prevalence of foot ulceration and its correlates in Type 2 diabetic patients; a population-based study // *Diabetic Med*. 1994; 11: 480–484.

8. Международная рабочая группа по диабетической стопе 2015 г. Международный консенсус по диабетической стопе 2015. Обзор клинической практики. Руководство, термины и критерии оценки. 2016, 168 с. Полная англоязычная версия опубликована: Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2016 Jan; 32 (Suppl. 1) Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) // Сокращенная русскоязычная версия: Раны и раневые инфекции. — 2016. — Т. 3, № 2. — С. 59–70.
9. Практические рекомендации по лечению и профилактике диабетической стопы (2011). Международная рабочая группа по диабетической стопе/пер. Гурьева И. В. — М., 2012. — С. 40.
10. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. — М.: Изд-во «Берег», 2000. — С. 96.
11. Boulton A. Y. M. et al. High prevalence of risk factors for ulceration in type 2 diabetic patients: a population based study // Diabetologia, 1992; 35 (5): AL 58.
12. Reiber G. E. Who is at risk of limb loss and what to do about it? // Journal of Rehabilitation Research and Development 1994; 31: 357–362.
13. Tesfaye S., Boulton A. J. M., Dyck P. J., Freeman R. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation on Severity, and Treatments // Diabetes Care 2010; 33: 10.
14. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика: методические рекомендации/Сост.: И. В. Гурьева, Е. Ю. Комелягина, И. В. Кузина. — М., 2000. — С. 23.
15. Johansson R. S., Vallbo A. B. Tactile deflection // J. of Physiology 1977; 297: 405–422.
16. Young H. J., Breddy J. L., Veves A., Boulton A. J. M. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds // Diabetes Care 1994; 17: 557–560.
17. Coppini D. V., Weng C., Young P. J., Sonksen P. H. The «VPTscore» — a useful predictor of neuropathy in diabetic patients // Diabetic Medicine 2000; 17 (6): 488–489.
18. Pranas C. et al. Neurological signs in the elderly // Age Ageing. 1973; 2: 130.
19. Комелягина Е. Ю. Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы: Дисс. ... канд мед. наук. — М., 1998.
20. Cavanagh P. R., Heuning E. M., Rodgers M. M. et al. The measurement of pressure distribution on the plantar surface of diabetic feet // In The Whittle M., Harris D. (eds.)/Biomechanical Measurement in Orthopaedic Practice/Oxford, University Press. 1985. — P. 159–168.
21. Boulton A. J. M. The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulceration // In The diabetic foot. Proc. of the 1st Intern. Symp. on the Diabetic foot // Excerpta Medica 1991, 35–50.
22. Rodgers M. M. Plantar pressure distribution measurement during barefoot walking: normal values and predictive equations // Doct. Dis. //University Park. — The Pennsylvania State University, 1985.
23. Ferguson M. W. J., Herrick S. E., Spenser M.-J., Shwan J. E. et al. The histology of diabetic foot ulcers // Diabetic Medicine 1996; 13 (1): 30–34.
24. Fernando D., Masson E., Veves A., Boulton A. J. M. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressure and diabetic foot ulceration // Diabet Care 1991; 14 (1): 8–11.
25. Murray H. I., Young M. J., Boulton A. J. M. Relationship between callus formation, pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration // Diabetic Medicine 1994; 11 (2): 5–9.
26. Ferguson M. W. J., Herrick S. E., Spenser M.-J., Shwan J. E. et al. The histology of diabetic foot ulcers // Diabetic Medicine 1996; 13 (1): 30–34.
27. Бреговский В., Зайцев А. и др. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. — М.: Изд-во Диля, 2004. — С. 272.
28. McNeely M. J., Boyko E. J., Ahroni J. H. et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? // Diabetes Care 1995; 18 (2): 216–219.
29. Pecoraro R. E. The healing diabetic ulcers major cause for limb loss. In: Barbul A. Caldwell M. D., Eaglstein W. H. eds. Clinical and Epidermal Repair: Normal and Chronic Wounds New York: Wiley-Liss, Inc., 1991; p. 27–43.
30. Fernando D., Masson E., Veves A., Boulton A. J. M. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressure and diabetic foot ulceration // Diabet Care 1991; 14 (1): 8–11.
31. Flynn M. D., Tooke J. E. Diabetic Neuropathy and the Microcirculation // Diabetic Medicine 1995; 12: 298–301.
32. Parving H. H., Liberti G., Keen H., Christiansen J. S. and Lassen N. A. Haemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy // Metabolism 1983; 32: 943–949.
33. Tooke J. E., Brash P. D. Microvascular aspects of diabetic foot disease // Diabetic Medicine 1996; 13 (1): 26–29.
34. Bakker K., Schaper N. C. Introduction in the diabetic foot // In: The Diabetic Foot. Proc. of the 2nd Intern. Symp. on the Diabetic foot // Diabetic Medicine 1996; 13 (1): 5.
35. Heusvan Putten M. A., Schaper N. C., Bakker K. The clinical examination of the diabetic foot in daily practise // Diabetic Medicine 1996; 13 (1): 61–63.
36. Assal J. P., Mulhauser I., Pernet A. et al. Patient education as a basis for diabetes care in clinical practice and research // Diabetologia 1985; 28: 602–613.
37. Reiber G. E. Who is at risk of limb loss and what to do about it? // Journal of Rehabilitation Research and Development 1994; 31: 357–362.
38. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015; 14 (2): 162–173.
39. Ziegler, D., Movsesyan, L., Mankovsky, B., Gurieva, I., Abylaiuly, Z., & Stokov, I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care 2009; 32 (8): 1479–1484.
40. Ziegler, D., Papanas, N., Vinik, A. I., & Shaw, J. E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // Handb Clin Neurol. 2014; 126: 3–22.
41. Chalk, C., Benstead, T. J., Moore, F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy // Cochrane Database Syst Rev 2007; 4: CD004572.
42. Wahren, J., Foyt, H., Daniels, M., Arezzo, J. C. Long-Acting C-Peptide and Neuropathy in Type 1 Diabetes: A 12-Month Clinical Trial // Diabetes Care 2016; 39 (4): 596–602.
43. Ziegler, D., Low, P. A., Freeman, R., Tritschler, H., Vinik, A. I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial // J Diabetes Complications 2016; 30 (2): 350–356.
44. Elmlinger, M. W., Kriebel, M., & Ziegler, D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. 2011; 13 (4): 66–274.
45. Meilin, S., Machicao, F., Elmlinger, M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia // J Cell Mol Med. 2014; 18 (8): 1623–1630.
46. Ziegler D., Edmondson S., Gurieva I., Mankovsky B., Papanas N., and Stokov I Predictors of Response to Treatment with Actovegin for 6 Months in Patients with Type 2 Diabetes and Symptomatic Polyneuropathy // J Diab and its Complications 2017; 31: 1181–1183.