

# Кардиоваскулярная автономная нейропатия – фактор риска прогрессирования осложнений сахарного диабета

В.В. Салухов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Т.А. Зеленина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

Д.Д. Исмаилов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>, ismailovdd@yandex.ru

А.Б. Земляной<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

## Резюме

**Введение.** Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенная и инвалидизирующая эндокринная патология. Одним из самых грозных осложнений СД остается синдром диабетической стопы (СДС), являющийся основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Несмотря на усилия всего медицинского сообщества, выживаемость больных с СДС с незаживающими язвами и после операций на стопах не превышает 50% за 5 лет и сравнима с выживаемостью пациентов с колоректальным раком.

**Цель.** Определить особенности течения и оценить влияние прогрессирования кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН) на развитие других осложнений сахарного диабета у больных с синдромом диабетической стопы на протяжении двух лет после оперативного лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 94 больных с СДС после хирургического лечения с открытыми послеоперационными ранами с периодом наблюдения два года. Оценку диабетической сенсомоторной нейропатии проводили на основании клинико-неврологического осмотра, КАН по результатам шкалы кардиоваскулярных тестов. Прогрессирование КАН за 2 года наблюдения диагностировали при увеличении значения суммы баллов всех тестов на 1 балл и более. Неудовлетворительным результатом лечения СДС считалось заживление послеоперационных ран более чем за 24 нед., а также случаи повторных госпитализаций и операций на стопах и выявления стопы Шарко за 2 года наблюдения.

**Результаты.** Исходно средняя продолжительность СД составила 10,7 лет, HbA1c 8,3%, ХсЛПНП 3,3 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л. Ампутации в пределах стопы выполнены в 51,1% случаев, вскрытие (дренирование) гнойного очага – 48,9% случаев. КАН выявлена у подавляющего большинства больных (94,7%), в 57,4% случаев в подтвержденной/выраженной форме. Прогрессирование КАН зарегистрировано у 22,3% пациентов, преимущественно с исходно функциональной (начальной) стадией. Агрессивное течение КАН увеличивало риск (отношение шансов ОШ) прогрессирования сенсомоторной нейропатии в 14,6 раза, диабетической нефропатии в 22,4 раза, неудовлетворительного результата лечения СДС в 40 раз.

**Выводы.** Больные с СДС после оперативного лечения относятся к группе высокого риска ввиду не только наличия подтвержденной/выраженной КАН, но и ее прогрессирования в течение ближайших двух лет. Агрессивное развитие КАН ассоциировано как с неудовлетворительным результатом лечения СДС, так и прогрессированием других микрососудистых осложнений СД.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, диабетическая сенсомоторная нейропатия, диабетическая нефропатия, послеоперационные раны, сроки заживления, хронизация, особенности течения

**Для цитирования:** Салухов В.В., Зеленина Т.А., Исмаилов Д.Д., Земляной А.Б. Кардиоваскулярная автономная нейропатия – фактор риска прогрессирования осложнений сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2023;17(9):58–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-161>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Cardiac autonomic neuropathy as risk factor of diabetic complications progression

Vladimir V. Salukhov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Tatiana A. Zelenina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>, tzelenina@mail.ru

Daniil D. Ismailov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>, ismailovdd@yandex.ru

Aleksandr B. Zemlianoi<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>, ales9@bk.ru

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>2</sup> Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125080, Russia

## Abstract

**Introduction.** Diabetes mellitus (DM) is the most common and incapacitating endocrine disorder. Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most serious complications of DM, which is the main cause of nontraumatic lower-extremity amputations. Despite the efforts of the entire medical community, the survival rate of DFS patients with non-healing ulcers and after foot surgery does not exceed 50% over 5 years and is comparable to the survival rates of patients with colorectal cancer.

**Aim.** It has been demonstrated that postsurgical diabetic foot wounds tend to chronization of inflammatory process. The diabetic autonomic neuropathy can be involved in diabetic foot damages. We hypothesized that progression of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) leads to aggressive microvascular complications of diabetes and delay the postsurgical wound healing in diabetic foot patients during 2 years of observation.

**Materials and methods.** We examined 94 outpatients with postsurgical diabetic foot wounds and observation period of two years. The clinical neurological examination and standard cardiovascular autonomic reflex tests with identification of severe/advanced abnormalities were performed at baseline and after 2 years. The progression of CAN was diagnosed in cases of an increase in the amount of cardiovascular autonomic reflex tests by 1 score and more. The unsatisfactory result of wound treatment was detected in patients with wound healing delay and new cases of surgery debridement, foot amputations and Charcot foot during 2 years of observation.

**Results.** The mean duration of diabetes was 10.7 year, HbA1c 8.3%, LDL-Chol 3.3 mmol/L, TG 1.8 mmol/L. The 51.1% patients had been amputated in the level of foot, 48.9% patients had surgery debridement. All patients had CAN, confirmed/severe forms in 57.4% cases. The progression of CAN was found in 22.3% patients, the most of them with functional stage at baseline. The aggressive course of CAN increased the risk of progression of diabetic sensorimotor neuropathy (OR = 14.6; 95% CI 3.0–70.5;  $p = 0.0006$ ), nephropathy (OR = 22.4; 95% CI 3.4–147.4;  $p = 0.0009$ ) and unsatisfactory result of wound treatment (OR = 40; 95% CI 6.0–268.5;  $p = 0.0001$ ).

**Conclusions.** The patients with diabetic foot surgery wounds has high risk of confirmed/severe CAN and its progression during 2 years. The aggressive course of CAN associates with unsatisfactory result of wound treatment and progression of microvascular diabetic complications.

**Keywords:** diabetic foot syndrome, diabetic sensorimotor neuropathy, diabetic nephropathy, postsurgical wounds, time of wound healing, wound healing delay, specific of course

**For citation:** Salukhov V.V., Zelenina T.A., Ismailov D.D., Zemlianoi A.B. Cardiac autonomic neuropathy as risk factor of diabetic complications progression. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-161>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является распространенной и инвалидизирующей эндокринной патологией [1]. Прирост заболеваемости превышает 50% за 5 лет, к 2045 г. число больных СД во всем мире достигнет 783 млн человек [2]. Наиболее грозным осложнением СД остается синдром диабетической стопы (СДС), являющийся основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей [3, 4]. Несмотря на усилия всего медицинского сообщества, выживаемость больных с СДС с незаживающими язвами и после операций на стопах не превышает 50% за 5 лет и сравнима с выживаемостью пациентов с колоректальным раком [5]. Основной причиной смерти больных с СДС остается сердечно-сосудистая патология. Другое осложнение, кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности у больных СД [6, 7]. КАН заключается в нарушении иннервации не только сердца, но и центральных и периферических сосудов. Повреждение иннервации периферических сосудов (нейроциркуляторной регуляции) лежит в основе патогенеза развития и прогрессирования всех микрососудистых осложнений СД [8, 9]. Случаи агрессивного течения КАН (прогрессирующего течения) увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности больных СД. Однако данные о влиянии прогрессирования КАН с течением времени на другие микрососудистые осложнения СД, особенно среди разных групп больных и больных с СДС, немногочисленны и противоречивы [10–12].

**Цель** исследования: определить особенности течения и оценить влияние прогрессирования КАН на развитие других осложнений СД у больных с СДС и послеоперационными ранами на протяжении 2 лет наблюдения.

Для достижения поставленной цели выполнено обсервационное (наблюдательное) проспективное исследование с периодом наблюдения 2 года.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст от 35 до 75 лет;
- 2) СД2;
- 3) нейропатическая форма СДС;
- 4) перенесенные оперативные вмешательства по поводу СДС;
- 5) открытые послеоперационные раны на стопах.

Критерии исключения из исследования:

- 1) недиабетическая нейропатия;
- 2) заболевания артерий нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) < 0,9);
- 3) плохо контролируемый СД (HbA1c  $\geq 10\%$ );
- 4) острые осложнения СД (кетоацидоз, гипер-/гипогликемическая кома, лактат-ацидоз);
- 5) хронические осложнения СД тяжелых стадий (диабетическая ретинопатия, требующая лазерокоагуляции сетчатки, диабетическая нефропатия с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- 6) фибрилляция предсердий или наличие искусственного водителя сердечного ритма;
- 7) хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК;
- 8) ХОБЛ, а также другие хронические заболевания в стадии декомпенсации.

**Обследование пациентов**

Все пациенты получали оперативное лечение гнойно-некротических осложнений СДС (вскрытие, дренирование гнойного очага либо ампутации в пределах стопы) в условиях городского стационара гнойной хирургии СПб ГБУЗ ГБ №14. После выписки из стационара с открытыми послеоперационными ранами больные проходили амбулаторное обследование и лечение на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Работа одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России 03.04.2013 г., все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Из медицинской документации в работу взята информация о начале развития и длительности СД, хронических осложнениях, проведенных оперативных вмешательствах на стопах. Антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование проводилось исходно на момент включения в исследование с открытыми послеоперационными ранами, а также через 2 года наблюдения. Учитывались результаты лечения послеоперационных ран (сроки заживления), а также случаи повторных госпитализаций и операций на протяжении 2 лет наблюдения.

Из лабораторного обследования в работу вошли данные HbA1c, липидного спектра сыворотки крови, креатинина и рСКФ.

#### Исследование кардиальной автономной иннервации

Для оценки наличия и выраженности КАН были выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов (КВТ). Парасимпатическую иннервацию исследовали с помощью теста Вальсальвы и теста с глубоким дыханием. Симпатическую иннервацию оценивали по изменению артериального давления во время проб с динамометром, пассивным ортостазом, определяли также холодовую вазоконстрикцию методом фотоплетизмографии. Результатам каждого из тестов присвоены 0 баллов в случае нормальных, 0,5 балла в случае пограничных и 1 балл при патологически измененных значениях (табл. 1).

Методика диагностики наличия и выраженности КАН при помощи балльной оценки КВТ отработана многими исследователями [13, 14]. Согласно последним рекомендациям экспертов ранняя стадия КАН (КАН 1) верифицируется при наличии  $\geq 1$  балла, подтвержденная форма КАН (КАН 2) – в случаях  $\geq 2$  баллов, а тяжелая КАН (КАН 3) – при выявленной симптоматической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии [14].

#### Исследование диабетической сенсомоторной нейропатии

Для оценки наличия и выраженности диабетической сенсомоторной нейропатии (ДСМН) проводился клинико-неврологический осмотр с заполнением балльной шкалы нейропатического дисфункционального счета (НДС). Согласно этой шкале, ДСМН верифицируется при наличии 4 баллов и выше, что коррелирует с результатами электро-нейромиографии, являющейся референтной методикой исследования поражений сенсомоторных волокон [15].

#### Статистическая обработка данных

Достаточное количество наблюдений установлено по формулам доказательной медицины с применением таблиц определения размера выборки для достижения 80%-ной мощности ( $\alpha = 0,05$ , двусторонняя). Тип распределения значений переменных оценивался путем построения гистограмм распределения, расчета критерия Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены как средняя  $\pm$  ошибка средней для количественных переменных с нормальным распределением, как средняя  $\pm$  95%-ный доверительный интервал (ДИ) для переменных с распределением, отличным от нормального, и в процентах для качественных бинарных переменных. Различия между количественными признаками в зависимых выборках с нормальным распределением рассчитывались с помощью t-критерия Стьюдента, с распределением,

● **Таблица 1.** Значения кардиоваскулярных тестов и система присвоения баллов

● **Table 1.** Cardiovascular test values and scoring system

| Кардиоваскулярные тесты                  | Нормальные значения (0 баллов) | Пограничные значения (0,5 балла) | Патологические значения (1 балл) |
|--|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Тест Вальсальвы, усл. ед.                | $\geq 1,41$                    | 1,40–1,20                        | $\leq 1,19$                      |
| Тест с глубоким дыханием, в минуту       | $\geq 15$                      | 14–11                            | $\leq 10$                        |
| Проба с динамометром, мм рт. ст.         | $\geq 15$                      | 14–11                            | $\leq 10$                        |
| Холодовая вазоконстрикция, %             | $\geq 36$                      | 35–25                            | $\leq 24$                        |
| Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст. | $\leq 10$                      | 19–11                            | $\geq 20$                        |

отличным от нормального, использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных переменных между группами использовался  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерий Фишера.

Отношения шансов (ОШ) прогрессирования микрососудистых осложнений СД и неудовлетворительного лечения СДС в зависимости от характера развития КАН определяли с помощью логистического регрессионного анализа. Для выявления пороговых значений количественных величин применялся метод классификационных деревьев. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым во всех случаях. Использовался пакет программ STATISTICA v.13. (Statsoft, USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Исходная характеристика больных с СДС

Всего в исследование включено 94 больных с СДС (38,3% мужчин и 61,7% женщин), выписанных на амбулаторное лечение после хирургических операций. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, всем пациентам выполнены операции, в т. ч. ампутации в пределах стопы в 51,1% случаев (48/94), после чего больные выписаны на амбулаторное лечение. Вместе с тем более 20% больных (21,3%; 20/94) имели неоднократные оперативные вмешательства на стопах (малые ампутации) в анамнезе. Средняя продолжительность СД2 составила 10,7 лет, на момент постановки диагноза «СД» 28,7% (27/94) больных было моложе 40 лет. Инсулинотерапию либо комбинированную терапию инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами получали 24,5% (23/94) человек.

У всех больных исходно имели место микрососудистые осложнения СД. Так, все пациенты страдали ДСМН преимущественно умеренной степени выраженности ( $10,5 \pm 0,50$  балла по шкале НДС), подтвержденная (выраженная) КАН (КАН 2–3) диагностирована у 57,4% (54/94) больных. Кроме того, диабетическая ретинопатия выявлена в 36,2% (34/94) случаев, снижение рСКФ менее 60 мл/мин отмечено у 9,6% (9/94) больных. Макрососудистые осложнения (ИБС) имели место у 55,3% (52/94) пациентов.

Распределение пациентов по степени выраженности КАН представлено на *рис. 1*.

Из *рис. 1* видно, что только у 5,3% (5/94) пациентов с СДС не была выявлена КАН. В большинстве случаев (57,4%; 54/94) пациенты страдали подтвержденной или даже тяжелой формой КАН (КАН 2–3).

Следует отметить, что метаболические параметры СД больных на момент включения в исследование не соответствовали целевым значениям. Так, средний уровень HbA1c составил 8,3%, общего холестерина 5,2 ммоль/л, холестерина ЛПНП 3,3 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л.

**Характеристика пациентов через 2 года после начала исследования**

Все больные с СДС получали амбулаторное лечение согласно принятым международным и отечественным стандартам вплоть до заживления раневого дефекта стоп вторичным натяжением. При наличии рецидива гнойно-некротического процесса больные госпитализировались в хирургический стационар для повторных операций. Все

● **Таблица 2.** Исходные характеристики больных синдромом диабетической стопы (n = 94)

● **Table 2.** Baseline characteristics of patients with diabetic foot syndrome (n = 94)

| Параметр                                | Значение             |
|---|----------------------|
| Возраст                                 | 57,0 ± 0,93          |
| Пол (м/ж)                               | 38,3/61,7%           |
| Длительность СД2, годы                  | 10,7 ± 0,92          |
| Возраст на начало СД2 < 40 лет, n (%)   | 27 (28,7%)           |
| Малые ампутации в анамнезе, n (%)       | 20 (21,3%)           |
| Перенесенное оперативное лечение        | вскрытие, n (%)      |
|   | ампутация, n (%)     |
| Диабетическая ретинопатия (есть/нет, %) | 36,2/63,8%           |
| ИБС, n (%)                              | 52 (55,3%)           |
| ГБ, n (%)                               | 83 (88,3%)           |
| Инсулинотерапия, n (%)                  | 23 (24,5%)           |
| Статины, n (%)                          | 50 (53,2%)           |
| НДС, балл                               | 10,5 ± 0,50          |
| КВТ, балл                               | 2,1 (95% ДИ 1,8–2,3) |
| КАН 2–3, n (%)                          | 54 (57,4%)           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                  | 29,4 ± 0,51          |
| HbA1c, %                                | 8,3 ± 0,20           |
| обХс, ммоль/л                           | 5,2 ± 0,13           |
| Хс ЛПНП, ммоль/л                        | 3,3 ± 0,11           |
| Хс ЛПВП, ммоль/л                        | 1,2 ± 0,05           |
| ТГ, ммоль/л                             | 1,8 ± 0,10           |
| рСКФ, мл/мин                            | 94,5 ± 3,37          |

**Примечание.** СД2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета, КВТ – кардиоваскулярные тесты, КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин, обХс – общий холестерин, Хс ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

случаи повторных операций, а также развития стопы Шарко учитывались на протяжении двух лет наблюдения.

Среднее время заживления послеоперационных ран составило 14,3 (95%; ДИ 10,8–17,7) нед. У 26,6% (25/94) больных раны не зажили и потребовалось повторное оперативное лечение (вскрытие, ревизия ран, иссечение некротизированных тканей, ампутации в пределах стопы).

Неудовлетворительными результатами лечения СДС считались:

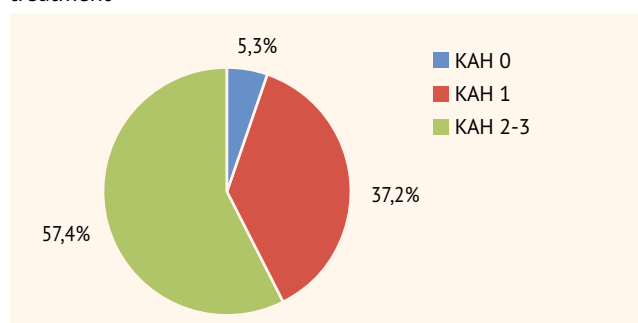
- 1) случаи затяжного заживления послеоперационных ран (более 24 нед.),
- 2) рецидив гнойно-некротического процесса с повторными оперативными вмешательствами, в т. ч. ампутациями на уровне стоп,
- 3) диагностика стопы Шарко на протяжении двух лет после включения в исследование.

Таким образом, результаты лечения СДС на протяжении двух лет оказались неудовлетворительными у 39,4% (37/94) пациентов. Распределение больных по состоявшимся результатам лечения СДС представлено на *рис. 2*.

Как представлено на *рис. 2*, повторные операции (ампутации на уровне стопы, некрэктомии) потребовались 26,6% пациентов (25/94), в т. ч. по причине

● **Рисунок 1.** Распространенность кардиоваскулярной автономной нейропатии среди больных синдромом диабетической стопы после хирургического лечения

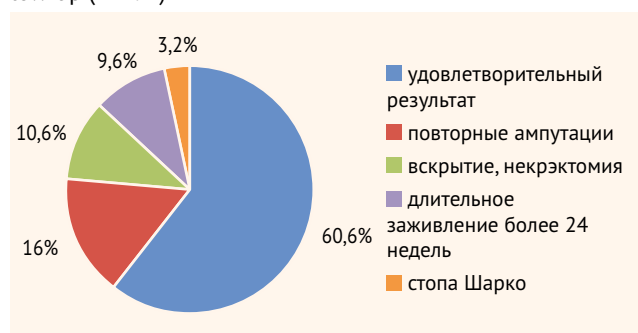
● **Figure 1.** Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetic foot syndrome after surgical treatment



КАН 0 – кардиоваскулярной автономной нейропатии нет; КАН 1 – ранняя стадия; КАН 2 – подтвержденная стадия; КАН 3 – тяжелая форма, случаи клинической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии

● **Рисунок 2.** Распределение больных по состоявшимся результатам лечения синдрома диабетической стопы на протяжении двух лет наблюдения (n = 94)

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the outcomes of diabetic foot syndrome treatment during two years' follow-up (n = 94)





● **Таблица 3.** Изменение характеристик пациентов с синдромом диабетической стопы через два года (n = 94)  
 ● **Table 3.** Change in characteristics of patients with diabetic foot syndrome within two years (n = 94)

| Параметр   | Исходно              | Через 2 года         | p-значение |
|--|----------------------|----------------------|------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                             | 29,5 ± 0,51          | 30,6 ± 0,6           | 0,0000     |
| Диабетическая ретинопатия, n (%)                   | 34 (36,2%)           | 34 (36,2%)           |            |
| НДС, баллы   | 10,5 ± 0,50          | 11,9 ± 0,6           | 0,0005     |
| КВТ, баллы   | 2,1 (95% ДИ 1,8–2,3) | 1,9 (95% ДИ 1,6–2,2) | 0,7791     |
| рСКФ, мл/мин                                       | 94,5 ± 3,37          | 91,9 ± 4,6           | 0,2716     |
| HbA1c, %   | 8,3 ± 0,20           | 8,0 ± 0,22           | 0,0655     |
| обХс, ммоль/л                                      | 5,2 ± 0,13           | 5,3 ± 0,19           | 0,8219     |
| ХсЛПНП, ммоль/л                                    | 3,4 ± 0,11           | 3,2 ± 0,17           | 0,2717     |
| ХсЛПВП, ммоль/л                                    | 1,2 ± 0,05           | 1,3 ± 0,05           | 0,9407     |
| ТГ, ммоль/л  | 1,8 ± 0,10           | 1,9 ± 0,13           | 0,0595     |
| Неудовлетворительные результаты лечения СДС, n (%) |                      | 37 (39,4%)           |            |
| Прогрессирование ДН, n (%)                         |                      | 28 (29,8%)           |            |
| Прогрессирование КАН, n (%)                        |                      | 21 (22,3%)           |            |

Примечание. СДС – синдром диабетической стопы, ДН – диабетическая нефропатия, НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета, КВТ – кардиоваскулярные тесты, КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин, обХс – общий холестерин, Хс ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, Хс ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

незаживших послеоперационных ран (13 пациентов). Еще у 9 больных (9,6%; 9/94) послеоперационные раны зажили на протяжении более 24 нед., что интерпретировано как хронизация воспалительного процесса, а результат лечения расценен как неудовлетворительный. Стопа Шарко развилась у 6 больных в течение двух лет наблюдения, в т. ч. у трех пациентов (3,2%; 3/94) с хорошим предыдущим результатом консервативной терапии.

Изменения основных лабораторных показателей, данных лабораторных и инструментальных исследований больных с СДС через 2 года представлены в табл. 3.

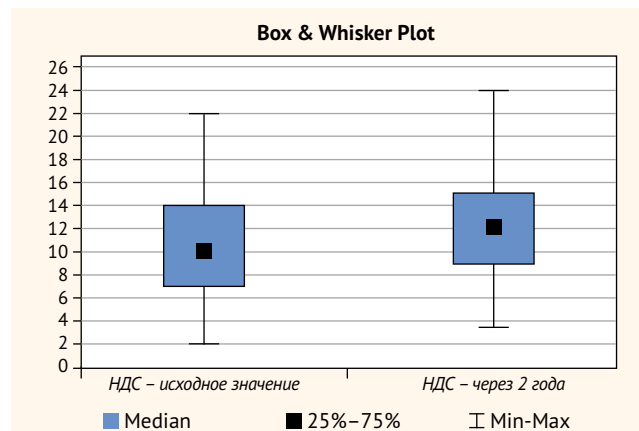
Через 2 года наблюдения не зарегистрировано значимых изменений основных метаболических показателей, а также рСКФ и баллов КВТ у пациентов с СДС. Не выявлены также новые случаи диабетической ретинопатии. Однако отмечено достоверное прогрессирование ДСМН по баллам шкалы НДС (рис. 3).

При анализе результатов оказалось, что у части пациентов с СДС имело место прогрессирование не только ДСМН, но и других микрососудистых осложнений СД, хотя существенных различий в средних значениях инструментальных и лабораторных показателей не выявлено. Так, снижение рСКФ более чем на 20 мл/мин через 2 года исследования, расцененное как прогрессирование диабетической нефропатии, зарегистрировано у 29,8% (28/94) больных, а ухудшение значений КВТ более чем на 1 балл – в 22,3% (21/94) случаев (табл. 3).

Снижение значений КВТ более чем на 1 балл интерпретировано как прогрессирование КАН. Такое агрессивное течение КАН наблюдалось преимущественно

● **Рисунок 3.** Изменение выраженности диабетической сенсорной нейропатии у больных синдромом диабетической стопы через два года наблюдения

● **Figure 3.** Change in the severity of diabetic sensory motor neuropathy in patients with diabetic foot syndrome after two years of follow-up



НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета

у больных с исходно ранней (функциональной) стадией осложнения (рис. 4).

Таким образом, у более чем 40% больных с СДС с исходно функциональной стадией КАН (42,9%; 15/35) заболевание развивалось агрессивно и за 2 года наблюдения перешло в подтвержденную или даже тяжелую форму, тогда как у пациентов с подтвержденной/тяжелой формой КАН (КАН 2–3) подобное развитие встречалось только в 11,1% случаев (6/54).

**Прогрессирование осложнений СД2 на протяжении двух лет наблюдения**

Следующим этапом исследования был сравнительный анализ основных изучаемых параметров среди пациентов со стабильным течением КАН (или даже регрессом) и у больных с прогрессированием КАН. Выделены факторы, ассоциированные с агрессивным развитием КАН у больных с СДС.

Среди этих факторов оказались:

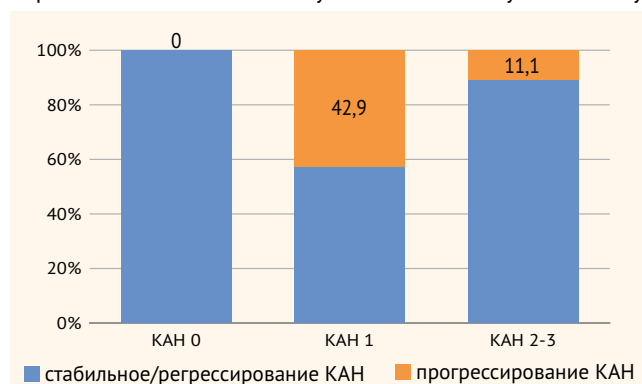
- возраст начала СД2 моложе 40 лет,
- неудовлетворительный результат лечения СДС на протяжении 2 лет,
- снижение рСКФ более чем на 20 мл/мин на протяжении 2 лет исследования,
- прогрессирование ДСМН более чем на 2 балла по шкале НДС.

Так, возраст начала СД2 моложе 40 лет увеличивал риск (отношение шансов – ОШ) в дальнейшем агрессивного течения КАН у больных с СДС более чем в 5 раз (5,1; 95% ДИ 1,3–20,8; p = 0,0190). Следует отметить, что ни динамика антропометрических параметров, ни изменения метаболических показателей не влияли на развитие КАН в исследуемой группе пациентов на протяжении 2 лет наблюдения.

С помощью статистического метода логарифмической регрессии также определены отношения шансов (ОШ) прогрессирования других осложнений СД в зависимости от характера течения КАН (табл. 4).

● **Рисунок 4.** Прогрессирование кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с синдромом диабетической стопы через два года исследования

● **Figure 4.** Progression of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetic foot syndrome after two years of study



КАН 0 – кардиоваскулярной автономной нейропатии нет; КАН 1 – ранняя стадия; КАН 2 – подтвержденная стадия; КАН 3 – тяжелая форма, случаи клинической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии

Из представленной таблицы видно, что риск неудовлетворительного результата лечения СДС увеличивался в 40 раз в случаях прогрессирования КАН на протяжении 2 лет наблюдения. Риск прогрессирования других микрососудистых осложнений СД (ДСМН и диабетической нефропатии) также увеличивался в 22,4 и 14,6 раза соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в 5–7 раз выше у больных СД2, чем у лиц без СД [16, 17]. Среди прочих факторов риска сердечно-сосудистой патологии КАН – распространенное, однако часто игнорируемое осложнение СД – ассоциировано с ранней инвалидизацией и смертностью пациентов [7, 18]. Клинические проявления КАН, такие как безболевой инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, постуральная гипотензия, внезапная смерть, зачастую необратимы и фатальны. По данным литературы, распространенность КАН составляет 17–66% у больных СД1 и 31–73% у пациентов с СД2 [9, 14]. Большой разброс обусловлен как неоднородностью групп пациентов, так и различиями в критериях, используемых для диагностики КАН [9, 14, 18].

● **Таблица 4.** Отношение шансов прогрессирования осложнений сахарного диабета у больных с агрессивным течением кардиоваскулярной автономной нейропатии на протяжении двух лет наблюдения

● **Table 4.** Odds ratio of progression of diabetes complications in patients with aggressive course of cardiovascular autonomic neuropathy during two years' follow-up

| Параметр                                    | ОШ   | 95% ДИ    | р-значение |
|---|------|-----------|------------|
| неудовлетворительные результаты лечения СДС | 40   | 6,0–268,5 | 0,0001     |
| снижение рСКФ > 20 мл/мин                   | 22,4 | 3,4–147,4 | 0,0009     |
| увеличение баллов шкалы НДС > 2             | 14,6 | 3,0–70,5  | 0,0006     |

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, НДС – нейропатический дисфункциональный счет, СДС – синдром диабетической стопы.

Известно, что у больных с преддиабетом и впервые выявленным СД2 КАН встречается до 10% случаев преимущественно в легких, начальных формах [9]. В данной работе обследована наиболее тяжелая группа пациентов, у которых уже имеет место ДСМН, а также СДС с неоднократными оперативными вмешательствами. Именно у этих пациентов КАН различной степени выраженности диагностирована в подавляющем большинстве случаев (95%; 89/94).

Выделение форм (стадий) КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние стадии КАН обратимы, а именно подтвержденные/выраженные ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [18]. Кроме того, в многоцентровых исследованиях на больших популяциях больных с длительным периодом наблюдения показано, что наличие подтвержденной КАН ассоциировано с прогрессированием как ретинопатии, так и нефропатии у больных СД [10, 11]. В когорте пациентов с СДС продемонстрировано, что ортостатическая гипотензия является фактором риска летального исхода в ближайшие пять лет после ампутаций нижних конечностей [19, 20]. Случаи подтвержденной/выраженной КАН также ассоциированы с удлинением сроков заживления послеоперационных ран у больных СДС [12]. В данном исследовании подтвержденные/тяжелые формы КАН имели место у 60% больных (57,4%; 54/94). Возможно, это объясняет неудовлетворительный результат лечения СДС почти у 40% пациентов (39,4%; 37/94), к которому были отнесены все случаи затяжного течения раневого процесса (хронизация воспаления), а также повторных операций, ампутаций и диагностированной стопы Шарко.

Особый интерес вызывает прогрессирование КАН с течением времени у больных СД.

В ранее состоявшихся исследованиях подобный вариант течения заболевания на протяжении длительного времени наблюдения выявлен у 10–20% пациентов с СД. Данные относительно влияния метаболических факторов на характер течения КАН в литературе противоречивы. Установлена связь прогрессирования КАН с ранним началом СД2 (моложе 40 лет), уровнем HbA1c более 6,8%, ТГ более 1,7 ммоль/л, а также снижением скорости клубочковой фильтрации [21]. Показано, что агрессивное развитие КАН ассоциировано как с высоким риском смерти от сердечно-сосудистой патологии, так и прогрессированием других микрососудистых осложнений СД, а именно диабетической нефропатии. Однако остается до конца не ясным значение подобного прогрессирования (агрессивного течения) КАН для разных категорий больных СД [10, 11].

В нашем исследовании агрессивное течение КАН выявлено более чем в 20% случаев (22,3%; 21/94). Прогрессирование заболевания зарегистрировано не на протяжении длительного времени, а через 2 года наблюдения. Следовательно, больных с СДС следует отнести в группу высокого риска как наличия клинически значимых форм КАН, так и ее агрессивного развития.

Подобный вариант развития КАН у больных с СДС оказался ассоциирован с молодым возрастом (младше 40 лет) постановки диагноза «СД2», что согласуется с данными других исследований [11, 21]. Действительно, в литературе имеются сведения о важности возраста

пациентов на момент выявления СД2 для прогноза течения заболевания в целом. Так, раннее начало СД2 ассоциировано с более агрессивным развитием СД, необходимостью ранней инициации комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами и инсулинотерапией для компенсации параметров углеводного обмена, а также прогрессивным течением микро- и макрососудистых осложнений [11, 21]. Такая особенность развития заболевания у молодых пациентов еще раз подчеркивает разнородность СД2 в целом.

Учитывая вышеупомянутые данные литературы, отсутствие связи агрессивного течения КАН с параметрами углеводного и липидного обмена у больных с СДС в нашем исследовании требует разъяснения. В нашей работе больные были однородны по показателям метаболического обмена, и исходные, и определенные через 2 года наблюдения параметры были далеки от целевых. Последний факт может объяснить общую тенденцию к прогрессированию КАН (более 20% случаев) среди больных с СДС. В литературе влияние метаболических факторов на течение КАН показано на тысячах наблюдений и за длительный период времени, поэтому в выборках меньших размеров и за короткий период наблюдения сила влияния указанных параметров может быть недостоверной.

Важным результатом нашей работы является демонстрация влияния агрессивного развития КАН на прогрессирование диабетической нефропатии, ДСМН, а также хронизацию воспалительного процесса и риск повторных оперативных вмешательств и ампутаций у больных с СДС.

Хронизация воспаления у больных с СДС остается неразрешенной проблемой и до настоящего времени. С одной стороны, гипергликемия приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета у больных СД [22–24]. С другой стороны, ДСМН нижних конечностей со снижением тактильной и болевой чувствительности обуславливает бессимптомное течение микротравм [25]. Нарушение микроциркуляции (микроангиопатия) приводит к повреждению барьерной функции кожи и слизистых, замедленному ответу на микробную инвазию, что ухудшает заживление язв и послеоперационных ран у больных СД. Обусловленная симпатической иннервацией вазодилатация играет защитную роль против инфекции, иницируя воспалительный ответ. Повреждение ауторегуляции микроциркуляторного кровотока кожи вследствие нарушенной иннервации снижает воспалительный ответ и способствует прогрессированию и хронизации инфекции кожи и мягких тканей [25, 26].

Нарушение вазодилатации микроциркуляции в ответ на повреждение, а также обкрадывание микроциркуляторного русла через систему шунтирования по причине все той же КАН лежит в основе функциональной ишемии нижних конечностей у больных с СДС [27]. Имеются данные о неблагоприятном прогнозе для сохранения конечности нарушенного симпатического ответа даже после успешной реваскуляризации и восстановления магистрального кровотока у пациентов с СДС [28].

В нашей работе впервые показано увеличение в 40 раз риска хронизации воспалительного процесса, замедления

заживления и необходимости в выполнении повторных операций и ампутаций у пациентов с прогрессирующим повреждением кардиоваскулярной иннервации. В литературе встречаются немногочисленные исследования, демонстрирующие влияние периферической иннервации на восстановительный процесс у больных СД, однако результаты противоречивы [12, 26]. В нашей работе наглядно продемонстрирована связь агрессивного развития КАН в ближайшие 2 года после операции с неблагоприятным исходом консервативного лечения послеоперационных ран у больных с СДС. С одной стороны, этот факт приоткрывает завесу тайны высокой смертности больных с СДС после операций на стопах либо с незаживающими язвами стоп в ближайшие 5 лет даже при отсутствии распространенного атеросклеротического процесса. С другой стороны, имеет неопределимое прикладное практическое значение, диктующее необходимость не только применения высокотехнологичных методов заживления послеоперационных ран у подобных пациентов, но и активного внедрения средств, замедляющих прогрессирование КАН [29]. Следует еще раз подчеркнуть необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с СДС после оперативного лечения со стороны специалистов, занимающихся как проблемами ран и раневых инфекций, так и кардиальной патологией [20, 30].

В нашем исследовании к неблагоприятному исходу отнесены также все случаи вновь диагностированной стопы Шарко у обследованных больных. Развитие нейроостеоартропатии с последующей стойкой деформацией костно-суставного аппарата стоп способствует рецидивирующему течению раневого процесса с повторными операциями. С другой стороны, большое значение для формирования нейроостеоартропатии отводится повторяющейся травматизации стопы, в т. ч. оперативным вмешательствам на стопе, которые косвенно приводят к активации остеокластов, повышая местный уровень провоспалительных цитокинов. Весомый вклад в развитие нейроостеоартропатии вносит сенсомоторная нейропатия с развитием слабости мышечно-связочного аппарата стоп, вывихов и подвывихов в суставах стопы, и особенно автономная нейропатия, способствующая возникновению артериовенозных шунтов. Открытие артериовенозных шунтов приводит к интенсификации локального кровотока с повышением местного уровня конечных продуктов гликирования, увеличением экспрессии цитокина RANKL и, как следствие, к активации остеокластов и деминерализации кости [31]. Подобные механизмы объясняют высокий риск развития нейроостеоартропатии у больных с СДС как после операций на стопе, так и с прогрессированием КАН.

## ВЫВОДЫ

КАН различной степени выраженности диагностирована среди всех больных с СДС после оперативного лечения. Распространенность подтвержденных (выраженных) форм КАН достигает почти 60% случаев (57,4%; 54/94).

Течение КАН у больных с СДС после оперативного лечения зачастую принимает агрессивный характер. Прогрессирование КАН на протяжении 2 лет наблюдения

зарегистрировано более чем у 20% пациентов (22,3%; 21/94). Таким образом, больные с СДС после оперативного лечения на стопах относятся к группе высокого риска выявления подтвержденных/выраженных форм КАН и их прогрессирования в ближайшие 2 года. Агрессивное течение КАН у больных с СДС после хирургического лечения ассоциировано с ранним началом СД2 (моложе 40 лет) на фоне нецелевых параметров углеводного и липидного обмена. Подобный вариант развития КАН увеличивает риск прогрессирования других микрососудистых осложнений СД, а именно ДСМН (в 14,6 раза) и диабетической нефропатии (в 22,4 раза).

В исследовании впервые выявлена закономерность взаимного отягощения случаев прогрессирования КАН и неблагоприятного течения раневого процесса у больных с СДС после хирургического лечения на протяжении 2 лет наблюдения. Риск хронизации раневого процесса, повторных оперативных вмешательств, в т. ч. ампутаций на стопах, у больных с нейропатической формой СДС после оперативного лечения при агрессивном течении КАН увеличивается в 40 раз.



Поступила / Received 23.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2023

Принята в печать / Accepted 14.04.2023

## Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1 Suppl.):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>.
- Бреговский В.Б., Карпова И.А. Анализ специализированной помощи больным с синдромом диабетической стопы в Санкт-Петербурге за 2010–2021 гг. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):477–484. <https://doi.org/10.14341/DM12914>.
- Bregovskiy V.B., Karpova I.A. Analysis of specialized care for patients with diabetic foot syndrome in St. Petersburg for 2010–2021. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):477–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12914>.
- Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Петрова Т.М. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость. *Инфекции в хирургии*. 2009;7(4):39–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24358226>.
- Vorokhobina N.V., Zelenina T.A., Petrova T.M. Influence of the method of surgical treatment of patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome on the recurrence rate, the risk of repeated amputations and survival. *Infections in Surgery*. 2009;7(4):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24358226>.
- Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S. A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;24:2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615439>.
- Рубцов Ю.Е., Крюков Е.Б., Халимов Ю.Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(1):52–61. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61>.
- Rubtsov Yu.E., Kryukov E.B., Khalimov Yu.Sh. Vascular aging and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(1):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61>.
- Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(3):185–193. <https://doi.org/10.14341/8156>.
- Popov K.A., Tokmakova A.Y., Bondarenko I.Z. Predictors and diagnosis of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(3):185–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/8156>.
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П. От диабетической нейроангиопатии – к диабетической стопе: клиническая патофизиология грозного синдрома. *Клиническая патофизиология*. 2016;22(2):74–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536380>.
- Stroev Yu.I., Churilov L.P. From diabetic neuroangiopathy – to diabetic foot: clinical pathophysiology of the terrible syndrome. *Clinical Pathophysiology*. 2016;22(2):74–94. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536380>.
- Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Железняк С.Г., Клиценко О.А. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):32–44. <https://doi.org/10.14341/DM12372>.
- Zelenina T.A., Salukhov V.V., Zemlianoi A.B., Zheleznyak S.G., Klitsenko O.A. Impairment of microvascular blood flow in patients with type 2 diabetes and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12372>.
- Yen C.Y., Chen C.S., Liao K.M., Fany I.M. Cardiac autonomic neuropathy predicts diabetic retinopathy progression in Asian population with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(8):2491–2499. <https://doi.org/10.1007/S00417-022-05597-7>.
- Orlov S., Cherney D.Z.I., Pop-Busui R., Lovblom L.E., Ficociello L.H., Smiles A.M. et al. Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1136–1144. <https://doi.org/10.2215/CJN.11441114>.
- Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Прогноз заживления послеоперационных ран у больных с синдромом диабетической стопы. *Медицинский вестник МВД*. 2021;5(48)–54. [https://doi.org/10.52341/2073808\\_2021\\_114\\_5\\_48](https://doi.org/10.52341/2073808_2021_114_5_48).
- Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Prognosis for healing of postoperative wounds in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot disease after hospital discharge. *MIA Medical Bulletin*. 2021;5(48)–54. (In Russ.) [https://doi.org/10.52341/2073808\\_2021\\_114\\_5\\_48](https://doi.org/10.52341/2073808_2021_114_5_48).
- Zelenina T., Salukhov V., Volkova E., Zemlianoi A., Girina M. High-Frequency Ultrasonic Dopplerography May be used to Screen for Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2019;5(2):1–8. <https://doi.org/10.16966/2380-548X.160>.
- He T., Wang Ch., Zuo A., Liu P., Zhao R., Li W. et al. Electrochemical skin conductance may be used to screen for diabetic cardiac autonomic neuropathy in a chinese population with diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/8289740>.
- Valk G.D., de Sonnaville J.J.J., Houtum W.H., Heine R.J., Eijk J.T.M., Bouter L.M. et al. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of semmes weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve*. 1997;20:116–118. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199701\)20:1<116::AID-MUS19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199701)20:1<116::AID-MUS19>3.0.CO;2-2).
- Walsh J.W., Hoffstad O.J., Sullivan M.O., Margolis D.J. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;11:1493–1498. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>.
- Rawshani A., Rawshani Ar., Franzén S., Eliasson B., Svensson A.-M., Miftaraj M. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
- Tesfaye S., Boulton A., Dyck P., Freeman R., Hotowitz M., Kempler P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
- Sambataro M., Sambado L., Spinetti G., Segnanfredo E., Trevisiol E., Mascon M. et al. Cardiovascular mortality and orthostatic hypotension in type 2 diabetic patients with lower limb lesions – Italian Diabetic Patients' Association-Section of Treviso Project. *Diabetes*. 2019;68(Suppl. 1):621-P. <https://doi.org/10.2337/db19-621-P>.
- Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Янишевский А.В., Шаяхметов Р.Э., Матвеев И.С. Опыт лечения синдрома диабетической стопы в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2021;3(3):20–29. [https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3\(5\)-20-29](https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29).
- Ivanusa S.Ya., Rismann B.V., Yanishevsky A.V., Shayakhmetov R.E., Matveev I.S. Treating diabetic foot syndrome at the General Surgery Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2021;3(3):20–29. (In Russ.) [https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3\(5\)-20-29](https://doi.org/10.53652/2782-1730-2021-2-3(5)-20-29).
- Andersen S.T., Witte D.R., Andersen H., Lauritzen T., Jorgensen M.E., Jensen T.S. et al. Risk Factors for presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2586–2594. <https://doi.org/10.2337/dc18-1411>.
- Рисман Б.В., Ивануса С.Я., Янишевский А.В., Шаяхметов Р.Э. Современные подходы в лечении синдрома диабетической стопы. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(3):19–26. <https://doi.org/10.17816/rmmar.393>.
- Rismann B.V., Ivanusa S.Ya., Yanishevsky A.V., Shayakhmetov R.E. Modern approaches in treatment of diabetic foot syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(3):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/rmmar.393>.
- Майлян М.Э., Пугачев М.И., Шустов С.Б., Салухов В.В., Ливарский П.А. Особенности интерлейкинового статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского универ-*



- схема им. И.И. Мечникова. 2022;14(2):23–34. <https://doi.org/10.17816/mechnikov107281>.
- Mailyan M.E., Pugachev M.I., Shustov S.B., Salukhov V.V., Livarsky P.A. Features of interleukin status in patients with type 1 diabetes mellitus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022;14(2):23–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov107281>.
24. Крюков Е.В., Кучмин А.Н., Уманская Е.П., Нагорный М.Б., Шевелев А.А. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее медикаментозной коррекции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021;23(2):165–174. <https://doi.org/10.17816/brmma64995>.
- Krukov E.V., Umanskaya E.P., Kuchmin A.N., Nagorny M.B., Shevelev A.A. The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):165–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma64995>.
25. Зеленина Т.А., Земляной А.Б., Салухов В.В., Исмаилов Д.Д. Сахарный диабет и инфекционные заболевания. *Медицинский вестник МВД*. 2023;1(3):30–39. [https://doi.org/10.52341/20738080\\_2023\\_122\\_1\\_30](https://doi.org/10.52341/20738080_2023_122_1_30).
- Zelenina T.A., Zemlianoi A.B., Salukhov V.V., Ismailov D.D. Diabetes and infectious diseases. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2023;1(3):30–39. (In Russ.) [https://doi.org/10.52341/20738080\\_2023\\_122\\_1\\_30](https://doi.org/10.52341/20738080_2023_122_1_30).
26. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x>.
27. Бреговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? *Сахарный диабет*. 2011;14(3):49–53. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6224>.
- Bregovsky V.B., Karpova I.A., Alekseeva E.S. Disturbances of skin microcirculation in lower extremities in diabetes mellitus: a pathophysiological phenomenon or an object for therapy? *Diabetes Mellitus*. 2011;14(3):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6224>.
28. Schreuder S.M., Nieuwoudorp M., Koelemay M.J.W., Bipat S., Reekers J.A. Testing the sympathetic nervous system of the foot has a high predictive value for early amputation in patients with diabetes with a neuroischemic ulcer. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000592. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000592>.
29. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- Salukhov V.V., Khalimov Yu.S., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
30. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., Ситкин И.И., Прякина К.Ю., Митиш В.А., Доронина Л.П. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):74–80. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253>.
- Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Bondarenko O.N., Sitkin I.I., Pryakhina K.Yu., Mitish V.A., Doronina L.P. Arterial diseases of lower extremities in diabetic patients: current state and prospects of therapy. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253>.
31. Зайцева Е.Л., Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Галстян Г.Р. Роль нейрогуморальных факторов в персистенции асептического воспаления костной ткани у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):485–491. <https://doi.org/10.14341/DM20225>.
- Zaitseva E.L., Kalandiya M.M., Tokmakova A.Yu., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Galstyan G.R. The role of neurohumoral factors in the persistence of aseptic bone inflammation in patients with diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):485–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM20225>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, А.Б. Земляной

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов, А.Б. Земляной

Написания текста – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов, А.Б. Земляной

Сбор и обработка материала – Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов

Обзор литературы – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов, А.Б. Земляной

Перевод на английский язык – Т.А. Зеленина

Анализ материала – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, А.Б. Земляной

Статистическая обработка – Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов

Редактирование – В.В. Салухов, А.Б. Земляной

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Т.А. Зеленина, Д.Д. Исмаилов, А.Б. Земляной

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Aleksandr B. Zemlianoi

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov, Aleksandr B. Zemlianoi

Text development – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov, Aleksandr B. Zemlianoi

Collection and processing of material – Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov, Aleksandr B. Zemlianoi

Translation into English – Tatiana A. Zelenina

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Aleksandr B. Zemlianoi

Statistical processing – Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov

Editing – Vladimir V. Salukhov, Aleksandr B. Zemlianoi

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Tatiana A. Zelenina, Daniil D. Ismailov, Aleksandr B. Zemlianoi

### Информация об авторах:

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Зеленина Татьяна Александровна**, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>; SPIN-код: 2382-8579; [tzelenina@mail.ru](mailto:tzelenina@mail.ru)

**Исмаилов Даниил Денисович**, курсант, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>; SPIN-код: 3254-0524; [ismailovdd@yandex.ru](mailto:ismailovdd@yandex.ru)

**Земляной Александр Борисович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры гнойной хирургии, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>; SPIN-код: 8820-0367; [ales9@bk.ru](mailto:ales9@bk.ru)

### Information about the authors:

**Vladimir V. Salukhov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) of Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Tatiana A. Zelenina**, Cand. Sci. (Med.), Lecture of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) of Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6208-0972>; [tzelenina@mail.ru](mailto:tzelenina@mail.ru)

**Daniil D. Ismailov**, Medical Student of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4970>; [ismailovdd@yandex.ru](mailto:ismailovdd@yandex.ru)

**Aleksandr B. Zemlianoi**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5438-0075>; [ales9@bk.ru](mailto:ales9@bk.ru)