

# Современная тактика лечения пациентов с синдромом диабетической стопы

Согласно определению ВОЗ синдром диабетической стопы (СДС) – это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей стопы, которые связаны с неврологическими нарушениями и ухудшением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести у больных сахарным диабетом (СД). Это одно из наиболее социально значимых осложнений СД, которое развивается приблизительно у 10-15% пациентов с этим заболеванием, является причиной их ранней инвалидизации и преждевременной смерти и требует значительных экономических затрат.

Установлено, что риск ампутации нижней конечности у лиц с СДС в 25 раз выше, чем в общей популяции. Неминуемая после ампутации инвалидность ложится тяжелым бременем не только на семьи пациентов, но и на бюджет страны. Кроме того, послеоперационная смертность после ампутации в этой категории больных достигает 6%, а смертность в течение первых семи лет составляет около 50%. Поэтому предотвращение ампутации является едва ли не ключевой задачей в лечении пациентов с СДС. Но осуществима ли она? Есть ли эффективные методы лечения СДС, которые позволяют предотвратить или хотя бы отсрочить ампутацию у этой категории больных?

О современных возможностях в лечении СДС мы попросили рассказать одного из ведущих украинских специалистов в этой области, главного врача Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, представителя Украины в Международной рабочей группе по проблемам диабетической стопы при Международной диабетической федерации (IDF) и ВОЗ, кандидата медицинских наук Максима Борисовича Горобейко.

## Патогенез СДС

В развитии этого осложнения СД важную роль играют такие факторы, как диабетическая нейропатия (ДН), микро- и макроангиопатия, остеоартропатия, травмы и инфекция (рис. 1).

Макрососудистые осложнения – атеросклероз крупных и средних сосудов нижних конечностей и артериолосклероз – развиваются у пациентов с СД в результате действия тех же факторов риска, что и у лиц без нарушений углеводного обмена (курения, ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции и т.д.). Однако хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют тому, что атеросклеротическое поражение сосудов у больных СД возникает чаще и в более молодом возрасте.

Ключевым звеном в патогенезе патологии сосудов среднего и малого диаметра является хроническая гипергликемия, вызывающая оксидативный стресс, повреждение сосудистой стенки (гиперплазия эндотелия, утолщение базальной мембраны) и развитие эндотелиальной дисфункции. При этом угнетается продукция эндотелием вазодилаторов (простациклина, оксида азота) и усиливается выработка вазоконстрикторов и прокоагулянтов (тромбоксана, эндотелина). Результатом такого дисбаланса становятся вазоконстрикция, нарушения свертываемости крови и ее реологических свойств (повышение вязкости, усиление агрегации и адгезии тромбоцитов), что в итоге приводит к нарушению перфузии тканей нижних конечностей и гипоксии.

Механизмы развития еще одного звена патогенеза СДС – ДН – продолжают активно изучаться. Наиболее известны две теории развития поражения периферической нервной системы при СД – метаболическая и сосудистая, которые дополняют друг друга.

Согласно метаболической теории в основе патогенеза ДН лежит хроническая гипергликемия, негативное влияние которой на нервные волокна опосредуется целым рядом механизмов:

- активацией полиолового (сорбитолового) пути обмена глюкозы с накоплением внутри шванновских клеток сорбитола и фруктозы, которые плохо проникают через клеточную мембрану, в результате чего повышается внутриклеточное осмотическое давление и развивается отек миелиновой оболочки периферических нервов; длительный отек миелиновой оболочки нарушает контактные соединения аксонов и приводит к дегенерации нервного волокна;

- активацией протеинкиназы С и снижением поглощения миоинозитола клеткой вследствие полиолового шунта, что в свою очередь приводит к угнетению  $Na^+/K^+$ -АТФазы, задержке натрия и жидкости внутри шванновских клеток и отеку миелиновой оболочки;

- дефицитом миоинозитола непосредственно в результате гипергликемии с описанными выше последствиями;

- нарушением продукции и транспорта нейротрофических факторов;
- оксидативным стрессом и снижением активности антиоксидантной системы;

- нарушением обмена эссенциальных жирных кислот с последующим снижением продукции вазоактивных субстанций и нарушением эндоневрального кровотока;

– неэнзиматическим гликозилированием белков и др.

Эти механизмы обуславливают сегментарную демиелинизацию нейронов, дегенерацию и атрофию аксонов, нарушение аксонального транспорта.

Согласно сосудистой теории повреждение нервных волокон при СД является следствием диабетической микроангиопатии – поражения эндоневральных сосудов (vasa nervorum) с развитием невральной гипоксии и энергетического дисбаланса в нервных клетках.

Обсуждается также участие аутоиммунных механизмов в патогенезе ДН.

В результате описанных выше патологических изменений нервных волокон развивается сенсорная, вегетативная и моторная нейропатия, которые в той или иной степени принимают участие в патогенезе СДС. Нарушения регуляции кровообращения и потоотделения, развивающиеся при диабетической вегетативной (автономной) нейропатии, проявляются сухостью кожи, ее легкой травмируемостью, образованием гиперкератозов и трещин. При сенсорной нейропатии снижается или даже исчезает болевая чувствительность, в результате чего повреждения кожи стоп или травмы долгое время остаются незамеченными пациентами и приводят к образованию язвенного дефекта. Моторная нейропатия вызывает атрофию и слабость мышц стопы, сгибательную деформацию пальцев, изменение походки, вследствие чего повышается давление на отдельные участки стопы, что также способствует формированию язвы.

Определенную роль в патогенезе СДС играют и диабетическая остеоартропатия, так как деформация стопы приводит к появлению гиперкератозов и нарушению кровообращения.

Перечисленные выше факторы (ишемия, гиперкератозы, сухость и повышенная травмируемость кожи стопы, деформация стопы с повышением давления на ее отдельные участки, нарушения болевой чувствительности, травмы и др.) приводят к формированию плохо заживающей и трудно поддающейся лечению язвы стопы. Ее образованию и прогрессированию способствуют плохо подобранная обувь, низкая приверженность пациента рекомендациям врача, неадекватная оценка больным своего состояния и т.д.

Язвенный дефект стопы может легко инфицироваться, при этом риск ампутации нижней конечности существенно возрастает.

## Клиническая картина СДС

Клиническая картина СДС зависит от того, какой патологический процесс преобладает – нейропатия или ангиопатия. Если преобладают проявления ДН, то мы говорим о нейропатической форме СДС, если ангиопатия – об ишемической. У значительного количества пациентов имеет место смешанная (нейроишемическая) форма заболевания с выраженными проявлениями ангиопатии и нейропатии.

Наиболее частыми проявлениями нейропатической формы СДС являются нейропатическая язва и остеоартропатия. Нейропатические язвы, как правило, локализируются



М.Б. Горобейко

на участках стопы, испытывающих наибольшее давление, то есть на подошве и в межпальцевых промежутках. При этой форме СДС цвет и температура кожных покровов не изменены, пульсация артерий стоп сохранена, однако снижены все виды периферической чувствительности. Важно помнить, что даже при наличии ангиопатии болевой синдром у таких пациентов может отсутствовать.

При ишемической форме СДС кожа на стопах холодная, бледная или цианотичная, реже имеет розовато-красный оттенок из-за расширения поверхностных капилляров. Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов – на кончиках пальцев и краевой поверхности пятки. Пульс на артериях стопы, подколенных и бедренных артериях ослаблен или не пальпируется. Пациенты, как правило, предъявляют жалобы на боли в ногах и перемежающуюся хромоту.

## Стратификация пациентов с СДС по степени тяжести заболевания

Лечебная тактика при СДС зависит от степени выраженности нарушений иннервации и кровообращения нижних конечностей и гнойно-некротических поражений стопы.

Наиболее удобной для применения в рутинной клинической практике классификацией степени тяжести СДС, которая помогает в выборе оптимальной схемы лечения конкретного пациента, является классификация PEDIS. В отличие от широко используемой ранее классификации Вагнера (позже в модификации Армстронга) она охватывает все патогенетические звенья СДС.

Данная стратификационная система по своей идее схожа с онкологической классификацией TNM, в которой каждая буква с индексом характеризует отдельные параметры распространенности злокачественного процесса и которая широко используется для планирования лечения, определения прогноза и оценки результатов лечения.

Согласно классификации PEDIS предусмотрена оценка:

P (perfusion) – кровоснабжения нижней конечности;

E (extent/size) – размера дефекта тканей (язвы/раны) стопы;

D (depth/tissue loss) – глубины поражения тканей стопы;

I (infection) – наличия и выраженности инфекционного процесса;

S (sensation) – чувствительности.

## P (perfusion) – кровоснабжение нижней конечности

Для оценки степени ишемии нижних конечностей при облитерирующих заболеваниях сосудов хирурги чаще всего используют классификацию Фонтейна. Но применять эту классификацию, основанную на субъективных ощущениях пациента, при СДС нельзя ввиду наличия у большинства пациентов с СД нейропатии. Так, у некоторых больных с СДС даже тяжелая периферическая ишемия может протекать бессимптомно из-за нарушения болевой чувствительности, в то время как у других из-за болевой нейропатии будет отмечаться повышенная болезненность, не соответствующая степени ишемии.

Для оценки перфузии нижних конечностей у пациентов с СДС рабочая группа TASK предложила следующую классификацию.

I стадия – отсутствие клинических проявлений ишемии в комбинации с одним из критериев:

- пальпаторно определяется пульсация на дорсальной артерии стопы или задней тиббиальной артерии;



Рис. 1. Патогенез СДС



– лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ – отношение систолического артериального давления (САД) на тибальных артериях на уровне средней трети голени к САД на плечевой артерии) – 0,9-1,1;

– индекс соотношения САД на плече и большом пальце стопы >0,6;

– показатель чрескожного напряжения кислорода на стопе ( $\text{tcpO}_2$ ) >60 мм рт. ст.

II стадия – симптомы или признаки периферической ангиопатии, но без критической ишемии нижних конечностей (наличие как минимум одного из нижеперечисленных критериев):

– перемежающаяся хромота;

– ЛПИ <0,9, но САД на голени >50 мм рт. ст.;

– индекс соотношения САД на плече и большом пальце стопы <0,6, но САД на большом пальце стопы > 30 мм рт. ст.;

–  $\text{tcpO}_2$  – 30-60 мм рт. ст.;

– другие симптомы или результаты неинвазивных методов исследования, которые указывают на периферическую ангиопатию (но не критическую ишемию нижних конечностей).

III стадия – критическая ишемия нижних конечностей (наличие как минимум одного из критериев):

– САД на голени <50 мм рт. ст.;

– САД на большом пальце стопы <30 мм рт. ст.;

–  $\text{tcpO}_2$  <30 мм рт. ст.

#### E (extent/size) – размер язвы/раны

Степень выраженности язвенно-некротического процесса оценивают по двум показателям – размеру (E) и глубине (D) дефекта тканей стопы. Размер язвы/раны следует определять только после проведения некрэктомии, при этом краем дефекта необходимо считать окружающую его здоровую ткань.

Для определения размеров язвы используют сетчатые трафареты, метод калькуляции (умножение максимального диаметра дефекта мягких тканей на перпендикулярный ему размер), специальную компьютерную программу обработки цифровых изображений, позволяющую точно и быстро определить размер язвенного дефекта по фотографии.

#### D (depth/tissue loss) – глубина поражения тканей стопы

Глубину дефекта также оценивают после проведения первичной хирургической обработки раны, используя следующие критерии:

– I стадия – поверхностная язва, затрагивающая все слои кожи, но без пенетрации других структур;

– II стадия – глубокая язва, при которой в патологический процесс вовлечены фасции, мышцы или сухожилия;

– III стадия – вовлечены все структуры стопы, в том числе кости и/или суставы (по данным рентгенографии, КТ или МРТ).

Если по визуальной оценке язва не распространяется за пределы кожи, но имеются клинические признаки инфекции более глубоких слоев (абсцесс мягких тканей, остеомиелит), то она расценивается как глубокая.

#### I (infection) – инфекционный процесс

I стадия – отсутствие симптомов инфекционного процесса.

II стадия – инфекционный процесс распространяется только на кожу и подкожную жировую клетчатку, без вовлечения более глубоких слоев стопы и без признаков генерализации процесса. Необходимо наличие двух или более признаков воспаления: локализованный отек или индурация, эритема вокруг язвы от 0,5 до 2 см, гиперчувствительность или болезненность, локальная гипертермия, гнойное отделяемое. При этом должны быть исключены другие причины воспалительного процесса (травма, подагра, острая нейроостеоартропатия Шарко, перелом, тромбоз, венозизация и др.).

III стадия – эритема вокруг язвы > 2 см с наличием одного или более перечисленных выше местных признаков воспаления или распространение инфекции глубже подкожной жировой клетчатки (абсцесс, остеомиелит, септический артрит, фасциит и др.). Однако при этом отсутствуют признаки генерализации инфекционного процесса.

IV стадия – любая инфекция стопы с признаками генерализации инфекционного процесса. Необходимо наличие двух и более признаков: температура тела >38°C или <36°C, ЧСС >90 уд/мин, частота дыхания >20/мин,  $\text{PaCO}_2$  <32 мм рт. ст., лейкоцитоз >12 тыс./мл или лейкопения <4000/мл,

сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону незрелых форм.

#### S (sensation) – нарушения чувствительности

I стадия – сохранена защитная чувствительность на конечности, определяется наличие чувствительности методами, описанными ниже.

II стадия – потеря защитной чувствительности на конечности, определяется как отсутствие тактильной чувствительности при исследовании 10 г монофиламентом в 2 из 3 точек на плантарной поверхности стопы или вибрационной чувствительности при исследовании камертоном 128 Гц или вибрационным генератором.

#### Лечение СДС

Лечение СДС обязательно должно быть комплексным и направленным на все основные звенья патогенеза. Очень важно достичь и поддерживать компенсацию СД, а также целевые значения артериального давления и липидного спектра крови. Это позволяет предупредить или по крайней мере замедлить прогрессирование диабетической нейро- и ангиопатии. Обязательно проводится патогенетическая терапия ДН, мероприятий, направленных на восстановление кровотока в нижних конечностях, лечение диабетической ангиопатии, инфекционных осложнений, а также местное лечение ран.

Важно помнить, что комплексное лечение СДС должно проводиться на фоне разгрузки пораженной конечности, которая достигается с помощью применения костылей, специальной ортопедической обуви, кресла-каталки, постельного режима.

#### Восстановление кровотока в нижней конечности и лечение диабетической ангиопатии

Коррекция нарушений перфузии нижних конечностей при СДС чрезвычайно важна не только для устранения болевого синдрома, но и для заживления язвы/раны, вероятность которого четко коррелирует с показателями кровотока (рис. 2).

Наиболее эффективным методом восстановления кровотока в нижних конечностях являются реконструктивные и эндоваскулярные оперативные вмешательства на сосудах (тромбэндартерэктомия, шунтирование, баллонная ангиопластика, стентирование).

Если хирургическая реваскуляризация невозможна, рекомендуется фибринолитическая терапия (урокиназа в дозе 0,5-1 млн ед./сут) под контролем уровня фибриногена.

Следует помнить, что при СД воспалительный процесс на стопе не имеет четких границ, отделяющих его от интактных тканей, грануляционный вал выражен слабо, поэтому при наличии острого воспаления существует риск развития вторичных артериальных тромбозов. Поэтому в схему лечения пациентов с СДС включают препараты, снижающие риск тромбозомболических осложнений – антиагреганты и антикоагулянты, преимущественно низкомолекулярные гепарины (НМГ). Особого внимания заслуживает препарат нового поколения бемипарин (Цибор), который отличается от других представителей своего класса самой низкой молекулярной массой (3600 Да), наивысшей селективностью в отношении Ха-фактора свертываемости крови (соотношение анти-Ха/анти-Па активности 8:1) и наибольшим периодом полувыведения.

Эти свойства обеспечивают высокую антитромботическую эффективность Цибора при минимальном риске геморрагических осложнений и удобный режим применения (1 раз в сутки).

Комплексное лечение диабетической ангиопатии у пациентов с СДС включает ангиопротекторные (актовегин) и улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (пентоксифиллин) препараты. Существенно снижает риск прогрессирования ангиопатии и ампутации отказ пациента от курения.

Патогенетическая и симптоматическая терапия ДН

Патогенетически обоснованным и доказавшим свою эффективность в широкомасштабных рандомизированных клинических исследованиях методом лечения ДН является применение препаратов  $\alpha$ -липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК), которая воздействует практически на все звенья патогенеза этого осложнения СД (рис. 3). В нашей

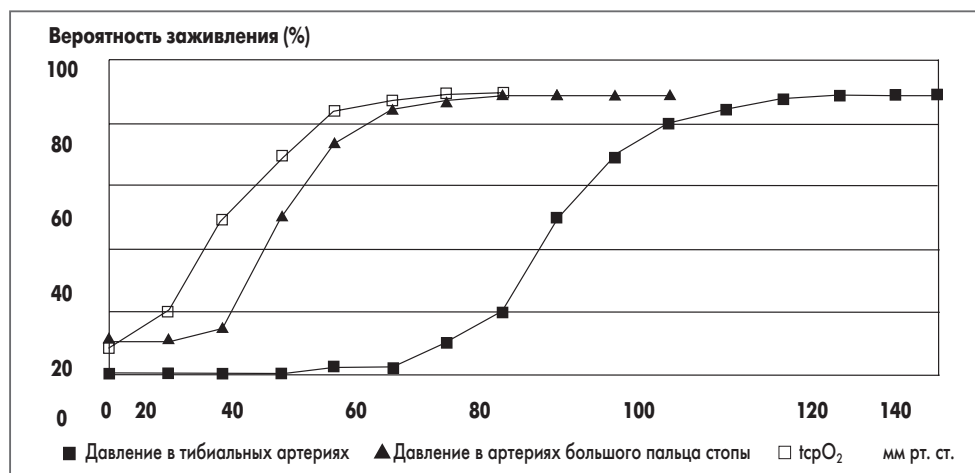


Рис. 2. Вероятность заживления раны в зависимости от показателей кровотока в нижней конечности

клинике мы много лет успешно применяем препарат АЛК Берлитион.

На фоне терапии АЛК уменьшается выраженность боли, жжения, ощущения онемения и «ползания мурашек» в конечностях и других симптомов ДН и, что очень важно, замедляется ее прогрессирование. Лечение начинают с внутривенного капельного введения АЛК (в частности, препарата Берлитион) в суточной дозе 600 мг в течение 10-20 дней, после чего рекомендуется длительный (до 3 мес) курс перорального приема препарата (при болевой форме ДН в дозе 1800 мг/сут, при безболевого – 600-900 мг/сут).

В схему лечения ДН включают также витамины группы В.

При болевой форме ДН назначают симптоматические средства для купирования болевого синдрома и повышения качества жизни больных: трициклические антидепрессанты, ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (например, Дексалгин 50 мг (2 мл) внутримышечно или внутривенно в течение 2-3 дней, затем Дексалгин по 1 табл. (25 мг) 2-3 раза в сутки в течение 10-14 дней).

Важное место в лечении ДН занимают также препараты, улучшающие микроциркуляцию и снижающие вязкость крови, фибринолитики, НМГ (Цибор).



Рис. 3. Биологическая роль АЛК (Д. Бустаманте и соавт., 2001).

#### Лечение инфекционных осложнений

При наличии инфекционного процесса, а также в послеоперационном периоде показана системная антибактериальная терапия. До получения результатов бактериологического исследования биоптата (исследование отделяемого из раны малоинформативно) и антибиотикограммы проводится эмпирическая антибиотикотерапия. С этой целью используют препараты широкого спектра действия, обладающие природной активностью в отношении возбудителей, наиболее часто выделяемых при гнойно-некротических поражениях у больных СД. После получения результатов микробиологического исследования проводится коррекция назначений, но обязательно с учетом динамики общего состояния пациента и локальных проявлений.

Выбор антибиотика для эмпирической терапии инфекционных осложнений при СДС зависит от степени их тяжести. При нетяжелых инфекциях назначают полусинтетические пенициллины или цефалоспорины I поколения. Если в предшествующие 3 мес проводился курс антибактериальной терапии, то препаратами выбора являются фторхинолоны или защищенные аминопенициллины, при медикаментозной аллергии – клиндамицин,

фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол. При нетяжелых инфекциях антибиотики применяют, как правило, перорально.

При тяжелых инфекциях стопы назначают цефалоспорины II-III поколения или защищенные аминопенициллины, если в последние 3 мес проводилась антибиотикотерапия – цефалоспорины III-IV поколения или комбинацию фторхинолонов и клиндамицина. Препараты назначают парентерально с дальнейшим переводом пациента (при стабилизации состояния) на пероральный прием антибиотиков (ступенчатая терапия).

При генерализованной инфекции рекомендуется длительное внутривенное введение карбапенемов, клиндамицина, аминогликозидов, при подозрении на наличие метициллинрезистентного стафилококка – применение комбинации гликопептидов (или линезолида) с цефалоспорином III-IV поколения (или фторхинолонами) и метронидазолом.

#### Разгрузка

Многочисленные исследования последнего времени показали высокую эффективность разгрузки нижней конечности. Разгрузка достигается использованием специальной обуви (в том числе стелек или иммобилизационных систем (как съемных, так и постоянных)). Разгрузка предотвращает повторную травматизацию раневой поверхности, уменьшает очаги повышенного давления на ткани ноги. Надо помнить, что принципиальная разница между ведением больного с диабетом или без него после сосудистой операции заключается в том, что больного с диабетом нельзя сразу же ставить на ноги, активизировать его, а скорее наоборот, надо максимально разгрузить конечность.

#### Местное лечение ран/язв

Местное лечение язв при СДС обязательно должно начинаться с щадящей хирургической обработки раны с удалением нежизнеспособных тканей, иссечением участков гиперкератоза, оценкой глубины поражения с помощью зонда и адекватным дренированием гнойных затеков.

Местное лечение необходимо проводить в соответствии с фазами раневого процесса. В первой фазе (фаза экссудации) необходимо уменьшить выраженность воспаления и титр микроорганизмов в ране, для чего проводят ультразвуковую обработку раны и применяют антисептики, например накладывают повязки с поливинилпирролидоном йода, серебром и активированным углем. Местное применение антибиотиков неэффективно.

Во второй фазе (образования грануляционной ткани) для защиты раны от вторичного инфицирования, высыхания и механического повреждения используют различные раневые покрытия (гидрогели, гидроколлоиды, коллагеновые и целлюлярные повязки). Это лечение проводится уже на амбулаторном этапе.

В третьей фазе (эпителизации и организации рубца) используют повязки, стимулирующие эпителизацию и способствующие блокированию матричных металлопротеаз (ферментов, вызывающих инактивацию факторов роста и их рецепторов, а также деградацию матричных белков, нарушая тем самым процессы регенерации и способствуя длительному течению раневого процесса). Смена повязки на этом этапе проводится редко.

Следует помнить, что местное лечение язв эффективно только при достаточном кровоснабжении стопы.

Подготовила Наталья Мищенко

