Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения?

¹Бреговский В.Б., ¹Карпова И.А., ²Алексеева Е.С.

¹Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр ГКДЦ №1, Санкт-Петербург
(директор — к.м.н. И.А. Карпова)

²ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии, Санкт-Петербург
(директор — член-корр. РАМН Е.В. Шляхто)

В последние годы не ослабевает интерес к нарушениям микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом в свете их возможной роли в развитии самой полинейропатии, а также синдрома диабетической стопы. В представленном обзоре рассмотрены результаты исследований, посвященных изучению особенностей кожной микроциркуляции в нижних конечностях у больных с диабетической полинейропатией и ее взаимосвязи с нейрогенной и эндотелиальной дисфункцией. Отдельно обсуждаются вопросы взаимосвязи ухудшения микроциркуляции в зонах повышенного плантарного давления у больных, получающих заместительную почечную терапию. Проведен анализ результатов доказательных исследований, посвященных медикаментозной коррекции нарушений микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроангиопатия, микроциркуляция, полинейропатия

Disturbances of skin microcirculation in lower extremities in diabetes mellitus: a pathophysiological phenomenon or an object for therapy?

¹Beregovsky V.B., ¹Karpova I.A., ²Alekseeva E.S.

¹Sankt-Peterburg Territorial Diabetological Centre, Sankt-Peterburg

²Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology, Sankt-Peterburg

Functional microcirculatory abnormalities in the foot have been given much attention in the recent years for their potential pathogenetic role in the development of diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome. This paper reviews data on the disturbances of skin microcirculation in lower extremities with reference to the role of neuropathy and endothelial dysfunction in this pathology. Possible relationships between end-stage renal disease, high plantar pressure and compromised skin microcirculation are discussed. The influence of several drugs on foot skin microcirculation and prospects for their use for therapeutic purposes are considered.

Key words: diabetes mellitus, microangiopathy, microcirculation, polyneuropathy

Проблема диабетической микроангиопатии как одного из осложнений сахарного диабета (СД) до настоящего времени является актуальной ввиду ее определяющей роли в инвалидизации и смертности больных СД. Если роль и характер изменений в микроциркуляторном русле органов-мишеней при диабетической ретинопатии, нефропатии и, в меньшей степени, при нейропатии, изучены достаточно подробно, то представления о вкладе диабетической микроангиопатии в формирование синдрома диабетической стопы нельзя считать полными.

Предположения об особых, неатероматозных, но носящих окклюзирующий характер поражениях микрососудистого русла в стопах у больных СД высказывались еще в 50-х гг. XX века [1]. Однако только в 1984 г. было убедительно доказано отсутствие окклюзионного поражения на уровне микроциркуляторного русла [2]. В то же время, при СД имеются определенные нарушения микрогемодинамики, которые могут быть охарактеризованы как изменения ауторегуляции сосудистого тонуса и кровотока, а также повышение проницаемости сосудистой стенки. Наиболее интенсивные исследования микроциркуляции были выполнены в 80–90-е гг. XX века при помощи лазерной доплеровской флоуметрии.

Регуляция кровообращения в микроциркуляторном русле контролируется как нейрогенными, так и гуморальными механизмами.

Нейрогенная регуляция сосудистого тонуса обеспечивается ноцицептивными С-волоками. При повреждении кожи стимуляция этих волокон приводит к антидромному проведению

импульса и секреции субстанции Р и брадикинина, которые вызывают вазодилатацию в зонах повреждения (реактивную гиперемию, или так называемое нейрогенное воспаление). В состоянии покоя у здоровых лиц при температуре комфорта только 10–15% кожного кровотока осуществляется через капилляры, а остальная кровь перфузируется через артерио-венозные шунты, поддерживая терморегуляцию [3, 4]. Регуляция величины шунтового кровотока осуществляется симпатическими волокнами: при снижении импульсации по ним происходит раскрытие артерио-венозных шунтов. Впервые этот эффект был описан у симпатэктомированных собак [5]. Нейрогенные механизмы участвуют также в регуляции микроциркуляции в ортостазе. Повышение тонуса веноулярного аппарата в ортостазе активируется местным симпатическим аксон-рефлексом с небольшим (примерно 20%), также симпатическим центральным компонентом [6, 7].

Одним из проявлений диабетической полинейропатии нижних конечностей является поражение симпатических волокон, которое может достигать степени аутосимпатэктомии. Вклад нейрогенных механизмов в разные проявления микроангиопатии, по-видимому, неодинаков, и, если в отношении шунтового кровотока и постуральной вазоконстрикции они имеют основное значение, то в формировании реактивной гиперемии их роль относительно невелика и, по-видимому, не превышает 30% [8]. Наибольшее значение для индуцированной повреждением гиперемической реакции имеют вещества, секретируемые эндотелием.

Эндотелий является важнейшим органом, секретирующим множество субстанций, регулирующих процессы коагуляции,

пролиферации, апоптоза, вазоконстрикции и вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция при СД характеризуется ослаблением вазодилатации и относительным преобладанием вазоконстрикции, усилением пролиферативного потенциала, гиперкоагуляцией и увеличением проницаемости сосудистой стенки. Применительно к обсуждаемой теме главным проявлением эндотелиальной дисфункции является уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Основной причиной снижения вазодилатации является нарушение синтеза NO в эндотелии. Дефицит NO связан с активацией протеинкиназы C, избыточным синтезом вазоконстрикторных простаноидов, активацией сорбитолового пути утилизации глюкозы и, соответственно, альдозоредуктазы, оксидативным стрессом, гликированием и др. Большое значение в снижении вазодилатации имеют и нарушения в синтезе брадикинина, гиперполяризующего фактора, простагландинов [9].

Известно, что структурные изменения в микрососудах кожи представлены утолщением базальной мембраны, которая не уменьшает просвет сосуда. Изменения в базальной мембране ассоциированы не только с повышенной проницаемостью, но и с нарушением процессов адгезии, пролиферации, дифференциации, экспрессии генов и т.д. Возможно также, структурные аномалии являются препятствием нормальному пассажу нутриентов из кровотока в ткани, а также могут нарушать вазомоторику, делая сосуд более ригидным и не способным к вазодилатации [10].

Повышение шунтового кровотока и тканевая гипоксия

Считается, что объем шунтового кровотока у больных с полинейропатией может достигать более 95%, что приводит к своеобразному «феномену обкрадывания» капилляров, т.е. происходит перераспределение кровотока в пользу шунтового, поэтому капиллярная перфузия снижается. Предполагается, что капиллярная гипоперфузия способствует развитию гипоксии, препятствует регенерации, замедляя процесс заживления диабетических язв и, возможно, имеет значение в процессе их образования [11, 12]. Представление о наличии тканевой гипоксии при «феномене обкрадывания» поддерживают не все исследователи. Так, измерение тканевой экстракции кислорода в артериолах и венах кожи не выявило достоверных различий в ее величине между больными СД и контрольной группой, хотя у больных СД отмечался повышенный шунтовой кровоток. В других работах при сравнении кожного кровотока у больных СД I типа (СД1) с полинейропатией и без нее было показано, что при наличии полинейропатии определяется увеличение кожной температуры, величины шунтового кровотока, увеличение числа видимых (функциональных) капилляров и повышение скорости кровотока по ним [13–16]. Подобные противоречия могут объясняться как методическими особенностями исследований, так и особенностями обследованных пациентов. В частности, из практического опыта хорошо известно, что у одних пациентов преимущественно поражаются «малые» волокна, и в этих случаях можно ожидать гиперперфузию (крайний вариант — артропатия Шарко), у других пациентов с удовлетворительной пульсацией артерий стоп и тяжелым сенсомоторным дефицитом стопы на ощупь холодные, и суммарный кожный кровоток, по-видимому, не повышен.

Внутрикапиллярная гипертензия и недостаточность постуральной вазоконстрикции

Хорошо известна склонность к формированию отеков нижних конечностей у больных СД без проявлений нефропа-

тии, сердечной недостаточности и т.д., которая иногда достигает степени «нейропатических отеков». Причинами отеочного синдрома может быть повышение проницаемости сосудов и внутрикапиллярная гипертензия как следствие ряда гемодинамических расстройств и недостаточности постуральной вазоконстрикции [17].

Повышение проницаемости сосудов при СД ассоциируется с гликированием белков мембран эндотелиоцитов и базальной мембраны, уменьшением содержания гликозаминогликанов (гепарансульфата, дерматансульфата, ламинина) и потерей связанного с ними отрицательного заряда внутренней поверхности эндотелия. Установлено, что длительная гипергликемия приводит к уменьшению скорости репликации новых эндотелиоцитов и к их ускоренной гибели, что также способствует увеличению проницаемости [9, 11].

Прямые доказательства внутрикапиллярной гипертензии у молодых больных СД1, которая усиливалась при декомпенсации диабета, были получены при помощи микроангиографии капилляров ногтевого ложа [18]. При небольшой продолжительности заболевания (1–2 года) достижение стойкой нормогликемии сопровождается снижением перегрузки капиллярного русла объемом и нормализацией эндотелиальной функции [19]. В условиях хронической гипергликемии и при увеличении длительности СД более 10 лет достижение регресса патологических изменений только за счет компенсации затрудняется, а у многих больных и вовсе невозможно [17, 20, 21]. Причиной этого является не только нарушение функции эндотелия, но и стойкая внутрикапиллярная гипертензия в ортостазе, связанная с недостаточностью ортостатической вазоконстрикции, способность к которой снижена в сравнении с пациентами без полинейропатии в 4–5 раз [22, 23]. Сочетанием ослабленной постуральной вазоконстрикции и патологического шунтирования кожного кровотока объясняют и значительное повышение парциального давления кислорода (trO_2) в вертикальном положении у лиц с нейропатией, хотя клиническая роль таких изменений не ясна [24]. По-видимому, нарушения постуральной вазоконстрикции имеют значение не только для формирования невропатических отеков и выраженного отеочного синдрома при артропатии Шарко. Склонность к отеку стоп в сочетании со снижением капиллярного кровотока в наибольшей степени выражена у лиц с язвенными дефектами стоп в анамнезе [25]. Подобные нарушения могут иметь критическое значение при сдавливании стопы обувью. Кроме того, нельзя исключить, что тканевой отек самостоятельно нарушает вазомоторику, в частности, уменьшает способность к адекватному приросту кровообращения при травме или воспалении.

Уменьшение реактивной гиперемии

Несмотря на то, что структурные и функциональные нарушения микроциркуляции в коже в состоянии покоя и базальной потребности в кровотоке могут быть весьма выражены, свое клиническое значение они проявляют в основном в ситуациях, требующих повышенного кровообращения (травма, инфекция и т.п.). Реактивная гиперемия считается одним из важнейших свойств микроциркуляторного русла, необходимым для создания объема кровотока, достаточного для обеспечения возросших потребностей органа или ткани в условиях повышенной функциональной нагрузки или воспаления. Увеличение кровотока определяется способностью прекапилляров к вазодилатации и возможностью «раскрытия» плазматических капилляров до диаметра, способного пропустить эритроциты [4]. Для изучения реактивной гиперемии применяют постокклюзионные методики, нагревание кожи, а также укол иглой или электрофорез с ацетилхолином. Снижение прироста местного кровотока в ответ на гиперемический стимул было

выявлено у больных СД без осложнений (что отражает компонент эндотелиальной дисфункции), а также у пациентов с диабетической полинейропатией, у которых эти изменения были более выраженными [26–28]. Уменьшение реактивной гиперемии характерно не только для больных с СД1, но и при СД2 типа (СД2) [18]. Данная закономерность не зависит от характера применяемой аппаратуры и способа индукции гиперемии и подтверждена в более поздних исследованиях [24, 29, 30].

Результаты исследований о параллелизме нарушений микроциркуляции и вероятности развития язвенных дефектов стоп противоречивы. По одним данным, у больных с высоким риском синдрома диабетической стопы недостаточность постуральной вазоконстрикции, феномен капиллярного обкрадывания и недостаточность реактивной гиперемии были выражены в большей степени, чем у больных с полинейропатией, но без высокого риска. Напротив, в более позднем исследовании не удалось показать взаимосвязи между риском, нарушениями микроциркуляции и функцией малых волокон. При этом оксигенация кожи у больных с язвенными дефектами стоп и отсутствием макроангиопатии нижних конечностей не страдала и не отличалась от таковой у больных с нейропатией и без осложнений СД [31, 32].

Как известно, значительную роль в развитии трофических язв стоп, особенно при полинейропатии, играют нарушения биомеханики. Благодаря исследованиям последних лет получены данные, позволяющие объяснить взаимодополняющее действие повышенной нагрузки и нарушений микроциркуляции в патогенезе развития язвенных дефектов стоп.

Нарушения микроциркуляции и плантарное давление

Теоретически, любая нагрузка на стопу, превышающая уровень внутрикапиллярного давления, т.е. более 6–7 килопаскалей (кПа), должна приводить к прекращению кровотока в месте приложения этой нагрузки [33]. Воздействие внешнего давления при ходьбе на кожную микроциркуляцию в стопах приводит к периодическому прекращению кожного кровотока. Так, у здоровых добровольцев давление в 40 кПа полностью прекращало кожный кровоток в подошве. Прекращение воздействия сопровождалось реактивной гиперемией в виде восьмикратного увеличения кровотока. Интересно, что при увеличении нагрузки в диапазоне от 40 до 80 кПа отмечалась линейная взаимосвязь между величиной давления и приростом кровообращения после снятия нагрузки, однако при давлении более 80 кПа реактивная гиперемия резко уменьшалась [34]. Установлено также, что эндотелийзависимая вазодилатация в областях высокого плантарного давления (область плюснефаланговых суставов) у больных СД была существенно снижена в сравнении с областями меньшего давления [35]. С учетом того, что величина плантарного давления в определенных областях стопы у больных с высоким риском развития трофической язвы нередко превышает 700–1000 кПа, можно предположить, что воздействие столь высокой нагрузки на фоне описанных выше нарушений микроциркуляции приводит к развитию местной ишемии и формированию некроза в условиях адекватного магистрального кровоснабжения. Очевидно, что только лишь высокая нагрузка в сочетании с нарушениями микроциркуляции – не единственная причина развития язвенных дефектов у больных без магистральных окклюзий, тем более что «пороговое» значение нагрузки, с которым ассоциировано формирование повреждения, до настоящего времени не установлено. По-видимому, имеет значение их сочетание с рядом других факторов: уменьшением эластичности тканей стопы вследствие гликирования, изменением состояния репаративных систем, состоянием кожи, состоянием макрогемодинамики, наличием отеков, характером обуви, физической активностью больного и др.

Нарушения кожной микроциркуляции при гемодиализе

Известно, что риск развития язвенного дефекта стопы у больных СД значительно возрастает при хронической почечной недостаточности и, в первую очередь, при гемодиализе, причем нередко язвенный дефект выглядит как ишемический некроз, в то время как пульсация артерий стопы не ослаблена. До недавнего времени патогенетические механизмы подобных случаев не были разработаны, что даже дало основание считать этот феномен необъяснимым [36]. Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что в значительной степени более легкое развитие некроза у больных, получающих гемодиализ, обусловлено изменениями системной гемодинамики во время и после процедуры диализа на фоне прогрессирующих нарушений кожной микроциркуляции. Так, на основании данных спектрофотометрии у больных СД, получавших гемодиализ, было установлено значительное снижение кожного кровотока через 30 минут после сеанса в сравнении с лицами, не имевшими СД. Авторы пришли к выводу об усилении негативного влияния диабетической нейропатии на кожную микроциркуляцию при диализе [37]. В ряде работ показано значительное уменьшение кожной перфузии во время связанного с диализом падения системного артериального давления, и, как следствие, снижением давления в артериях голени до уровня, соответствующего критической ишемии, а также уменьшением величины trO_2 [38–40]. Эта закономерность наблюдалась не только у больных с доказанными окклюзиями артерий нижних конечностей, но также и у пациентов с удовлетворительным магистральным кровотоком. На основании этих данных предложена гипотеза, согласно которой стопы больного СД, получающего гемодиализ, как минимум трижды в неделю оказываются в условиях транзиторной критической ишемии. Гипоперфузия капилляров, характерная для нейропатии, в сочетании с падением системного и регионарного давления в артериях голени приводит к снижению механической и биологической толерантности кожи к травме, и развитию некроза в месте минимального повреждения кожи. Таким образом, в представленной теории микроциркуляторных расстройств являются фоном, на котором реализуются неблагоприятные эффекты нарушений системной гемодинамики.

Нарушения микроциркуляции и заживление ран и язвенных дефектов стоп

На первый взгляд, негативное влияние микроангиопатии на процесс заживления очевидно, однако исследований, подтверждающих это положение, нет. При проведении биопсии кожи стоп у больных СД2 было показано, что, несмотря на наличие микрососудистой дисфункции, свойственной нейропатии, процесс заживления не отличался от такового у здоровых лиц контрольной группы [41]. Ограничением этой работы служит ее методика, т.к. течение раны (биопсия) и нарушения микроциркуляции в ней явно должны отличаться от таковых при язвенном дефекте. К сожалению, до настоящего времени вывод о взаимосвязи микроангиопатии и заживления основан на косвенных доказательствах. Кроме того, «пороговое» значение показателей микроциркуляции (например, величины капиллярного кровотока), которое было бы критичным для заживления, до настоящего времени не установлено.

Фармакотерапия нарушений микроциркуляции

Вопрос о целесообразности медикаментозной терапии нарушений микроциркуляции при СД, особенно у лиц с синдромом

мом диабетической стопы, является дискутабельным. С учетом патогенеза нарушений микроциркуляции в нижних конечностях при СД в условиях удовлетворительного магистрального кровотока применение вазодилаторов представляется нецелесообразным. Объектом лечения должны быть эндотелиальная дисфункция и нейропатия. Однако в свете сосудисто-метаболической теории развития микроангиопатии и сложной взаимосвязи различных патогенетических механизмов, любой препарат, действующий на эндотелиальную функцию, теоретически будет влиять и на нейрональную дисфункцию, и наоборот. Подтверждением этому являются результаты многих работ.

Первыми препаратами, обладавшими подобным двойным действием, были ингибиторы альдозоредуктазы. Достоверный прирост реактивной гиперемии и улучшение нейрональной функции у больных с полинейропатией отмечены и при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в негипотензивных дозах. В экспериментальных моделях терапии лизиноприлом сопровождалась полным восстановлением электронейрофизиологических параметров [42]. Применение рамиприла, лизиноприла, трандалоприла, эналаприла и периндоприла приводило к 1,5–2-кратному увеличению пост-окклюзионной реактивной гиперемии, что сопровождалось улучшением электрофизиологических и некоторых клинических параметров функции периферических нервов [29, 43–45]. Применение антагонистов рецепторов к ангиотензину II у больных СД также достоверно улучшало показатели микроциркуляции и эндотелиальной функции [46]. В этой работе было показано значительное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации при комбинированной терапии ирбесартаном с альфа-липоевой кислотой, в сравнении с результатом монотерапии ирбесартаном, что может указывать на самостоятельное влияние альфа-липоевой кислоты на эндотелий.

Значительное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации в сравнении с плацебо было получено и при терапии больных с диабетической полинейропатией рубоксистаурином (ингибитор протеинкиназы C), которое сопровождалось клиническим улучшением по шкале NTSS-6. Плотность малых волокон в биоптатах кожи в этой работе не возросла [47].

Хорошо известно также и о значительном улучшении эндотелиальной функции при гипотилипидемической терапии. Опубликованы данные об одновременном улучшении показателей нейрональной функции и параметров микроциркуляции

у больных с диабетической полинейропатией на фоне терапии статинами [48, 49].

Следует отметить, что эффект всех перечисленных препаратов в отношении эндотелия и нейропатии был в основном инструментально-лабораторным и ни в одной работе не достиг уровня клинической значимости. Исключением являются исследования Freemantle Diabetes Study и FIELD. В первом продемонстрировано уменьшение вероятности развития полинейропатии при терапии статинами или фибратами [50]. Во втором показан нейропротективный эффект и достоверное снижение числа ампутаций, не связанных с макроангиопатией, при длительной терапии микронизированным фенофибратом [51]. Так как причины снижения частоты ампутаций при терапии фенофибратом в исследовании FIELD не могут быть объяснены с позиций современных представлений о профилактике ампутаций, необходимо дополнительное изучение этого вопроса в специально спланированном исследовании.

Таким образом, нарушения микроциркуляции в нижних конечностях при СД изучены достаточно подробно, однако их вклад в формирование синдрома диабетической стопы продолжает быть предметом исследований. Особое значение в этом плане должно придаваться оценке нарушений микроциркуляции в области трофической язвы, в сравнении с кожей того же региона стопы, где расположена язва. Кроме того, для понимания роли микроциркуляции в заживлении язв необходимы работы по мониторингованию состояния местного кровотока в процессе заживления трофического дефекта. Также ощущается дефицит убедительных данных о влиянии применения препаратов, действующих на нейрональную и эндотелиальную функцию, на жесткие конечные точки (сохранность конечности), а также на промежуточные конечные точки (заживление язвы). Поэтому в настоящее время попытки медикаментозной коррекции нарушений микроциркуляции в условиях сохранного магистрального кровотока для профилактики синдрома диабетической стопы и для его лечения представляются недостаточно обоснованными и поэтому преждевременными. Тем не менее, применение по соответствующим показаниям гипотензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии является важнейшим компонентом комплексного лечения больного с синдромом диабетической стопы, прежде всего, с позиций снижения вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Goldenberg S., Alex M., Joshi R. et al. Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus // *Diabetes*. – 1959. – № 8. – P. 261–273.
2. LoGerfo F., Coffman J. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – № 311. – P. 1615–1619.
3. Coffmann J. Total and nutritional blood flow in the finger // *Clin. Sci.* – 1972. – № 42. – P. 243–250.
4. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. – М.: Мир. – 1996. – Т. 2. – P. 520–524.
5. Cronenwett J., Lindenauer S. Direct measurement of arteriovenous blood flow after lumbar sympathectomy // *Surgery*. – 1977. – № 82. – P. 82–89.
6. Flynn M., Tooke J. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? // *Diabet Med.* – 1992. – № 8. – P. 320–329.
7. Hassan A., Tooke J. Mechanism of the postural vasoconstrictor response in human foot // *Clin. Sci.* – 1988. – № 75. – P. 379–387.
8. Hamdy O., Abou-Elenin K., LoGerfo F., et al. Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy // *Diab. Care*. – 2001. – № 24. – P. 344–349.
9. Dinh T. Microvascular changes in the diabetic foot // *The diabetic foot*. 2 ed. 2006: 131–147.
10. Parving H., Viberti G., Keen H. et al. Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy // *Metabolism*. – 1983. – № 32. – P. 943–949.
11. Boulton A., Connor H., Cavanagh P. The foot in diabetes. Wiley // Chichester. – 1994.
12. Токмакова А.Ю. Диабетическая нейропатия // *Современные концепции клинической эндокринологии*. М. – 1997. – P. 62–72.
13. Purewal T., Watkins P., Edmonds M. Capillary steal does not impair skin oxygenation in the diabetic neuropathic foot // *Abstracts of 32nd EASD annual meeting*. – 1994: A203 (№783).
14. Young M., Bennet J., Litherth S., et al. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy // *Clinical Science*. – 1996. – № 90. – P. 183–187.
15. Netten P., Wollersheim H., Thien T., et al. Skin microcirculation of the foot in diabetic neuropathy // *Clin Sci*. – 1996. – № 91. – P. 559–565.
16. Forst T., Pfitzer A. Comparison of thermoregulatory av-shuntflow and nutritive capillary flow in the diabetic foot // *Abstracts of 32nd EASD annual meeting*. – 1996. – № A4 (№6).
17. Rayman G., Hassan A., Tooke J. Blood flow in the skin of the foot related to the posture in diabetes mellitus // *Br. Med. J.* – 1986. – № 292. – P. 87–91.
18. Sandeman D., Shore A. Capillary pressure in insulin dependent diabetics: the influence of disease duration, complications and glycaemic control // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – № 327. – P. 760–764.
19. Tymms D., Tooke J. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on microvascular blood flow in diabetes mellitus // *Int. J. Microcirc Clin. Exp.* – 1988. – № 7. – P. 347–356.
20. Tooke J., Lins P., Ostergren J., et al. Skin microvascular autoregulatory response in Type I diabetes: the influence of duration and control // *Int. J. Microcirc Clin. Exp.* – 1985. – № 4. – P. 249–256.

21. Shore A., Price K., Tripp J., et al. Impaired microvascular hyperaemic response in children with diabetes mellitus // Clin. Sci. – 1989. – № 76. – P. S20:15.
22. Dellera A., Cacciatori V., Bellavere F., et al. Assessment of skin blood flow and venoarteriolar response by laser doppler flowmetry in neuropathic diabetic patients // Abstracts of 30th Annual Meeting of EASD. – 1994. – P. A180 (№691).
23. Aso Y., Inukai T., Takemura Y. Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser doppler flowmetry // Diab. Care. – 1997. – № 20. – P. 1324–1328.
24. Iwase M., Imoto H., Murata A. et al. Altered postural regulation of foot skin oxygenation and blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus // Exp. Clin. End. Diab. – 2007. – № 115. – P. 444–447.
25. Nabuurs-Franssen M., Houben A., Tooke J. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes // Diabetologia. – 2002. – № 45. – P. 1164–1171.
26. Rayman G., Williams S., Spacer P. Impaired microvascular hyperaemic response to minor skin trauma in type I diabetes // Br.Med.J. – 1986. – № 292. – P. 1295–1298.
27. Балаболкин М.И. Использование лазерного доплеровского расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий // Проблемы эндокринологии. – 1994. – № 6. – С. 19–22.
28. Jorneskog G., Brismar K., Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications // Diabetologia. – 1995. – № 38. – P. 474–480.
29. Бреговский В.Б. Клинико-патогенетические аспекты нарушений микроциркуляции в нижних конечностях при инсулинзависимом сахарном диабете с проявлениями диабетической полинейропатии и их коррекция ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. – 1998.
30. Баранцевич Е.Р., Алексеева Е.С. Оценка микроциркуляции у больных с диабетической полиневропатией. Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике // Труды научно-практической конференции. СПб. – 2004. – С. 10–11.
31. Zimny S., Dessel F., Ehren M. et al. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diab. Care. – 2001. – № 24. – P. 1810–1814.
32. Krishnan S., Baker N., Carrington A., Rayman G. Comparative roles of microvascular and nerve function in foot ulceration in type 2 diabetes // Diab. Care. – 2004. – № 27. – P. 1343–1348.
33. Cavanagh P., Ulbrecht J., Caputo G. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus. In: The diabetic foot / Ed. Bowker J., Pfeifer M. 6th ed. Mosby. – 2001. – P. 139.
34. Meinders M., de Lange A., Netten P. et al. Microcirculation in the footsole as a function of mechanical pressure // Clin. Biomech. – 1996. – № 11. – P. 410–417.
35. Newton D., Bennett S., Fraser J. Pilot study of the effects of local pressure on microvascular function in the diabetic foot // Diabet. Med. – 2005. – № 22. – P. 1487–1491.
36. Edmonds M., Foster A., Sanders L. Necrosis and renal impairment. In: A practical manual of diabetic foot care. 2 ed. – 2005. – P. 148–149.
37. Beckert S., Sundermann K., Wolf S. et al. Haemodialysis is associated with changes in cutaneous microcirculation in diabetes mellitus // Diabet. Med. – 2009. – № 26. – P. 89–92.
38. Hinchliffe R., Kirk B., Chipchase S. et al. Study of the effect of haemodialysis on transcutaneous oxygen tension (TcPO₂) in the lower limb of patients with diabetes // IV Meeting of DFSG. Greece. – 2005. – № 97.
39. Бублик Е.В., Галстян Г.Р. Эпидемиология и патогенетические факторы синдрома диабетической стопы у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализе // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 10–17.
40. Бублик Е.В., Галстян Г.Р., Мельниченко Г.А. и соавт. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 32–39.
41. Rayman G., Baker N., Krishnan S. Wound healing and microvascular responses in the foot skin of Type 2 diabetic subjects with neuropathy // IV Meeting of DFSG. Greece. – 2005. – № 20.
42. Cameron N., Cotter M., Robertson S. Rapid reversal of a motor nerve conduction deficit in streptozotocin-diabetic rats by the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril // Acta Diabetol. – 1993. – № 30. – P. 46–48.
43. Reja A., Tesfaye S., Harris N. et al. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? // Diabetic Med. – 1995. – № 12. – P. 307–309.
44. Haak E., Haak T., Kusterer K., et al. Microvascular effects of Ramipril in patients with type-I-Diabetes mellitus. Abstracts of 31st EASD annual meeting. – 1995. – № A49.
45. Malik R., Williamson S., Abbott C. et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: a randomised controlled trial // Lancet. – 1998. – № 352. – P. 1978–1981.
46. Sola S., Mir M., Cheema F. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // Circulation. – 2005. – № 25. – P. 343–348.
47. Cassellini C., Barlow P., Rice A. et al. A 6-month, randomized, doublemasked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C- β inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy // Diab. Care. – 2007. – № 30. – P. 896–902.
48. Li M., Nishimura H., Kusano K. et al. Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-induced restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy // Circulation. – 2005. – № 112. – P. 93–102.
49. Tretjakovs P., Jurka A., Stifts A. et al. The effect of atorvastatin on cutaneous vasomotor responses in type 2 diabetes patients with LDL-hypercholesterolemia // III Joint Meeting of DFSG and NEURODIAB. Germany. – 2004. – № 76.
50. Davis T., Yeap B, Davis W., et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: The Freemantle Diabetes Study // Diabetologia. – 2008. – № 51. – P. 562–566.
51. Rajamani K., Colman P., Li L. et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial // Lancet. – 2009. – № 373. – P. 1780–1788.

Бреговский Вадим Борисович

д.м.н., врач кабинета «Диабетическая стопа», Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр ГКЦ №1, Санкт-Петербург

E-mail: podiatr@inbox.ru

Карпова Ирина Альбертовна

к.м.н., зав. Санкт-Петербургским территориальным диабетологическим центром ГКЦ №1, главный диабетолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

Алексеева Екатерина Сергеевна

н.с. отдела эндокринологии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»