



© Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н., 2026

Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения



Надыбина М.Н.✉, Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, Россия

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из наиболее тяжелых инвалидизирующих осложнений сахарного диабета (СД), которое выступает клиническим проявлением системного поражения организма, а не только локального дефекта стопы. Данный обзор литературы освещает глобальную и российскую эпидемиологию СДС, подчеркивая его ведущую роль в структуре нетравматических ампутаций и смертности. Ключевые патогенетические звенья СДС включают диабетическую периферическую нейропатию, хроническую гипергликемию, иммунную дисфункцию и локальные биомеханические факторы, формирующие хронические незаживающие язвы. В статье также описаны роль диабетической нейроостеоартропатии, скелетно-мышечных изменений стопы и повышенного подошвенного давления, нарушений кожного барьера и фаз заживления ран в формировании СДС, обуславливающих высокую частоту инфицирования и ампутаций. Особое внимание уделено влиянию на СДС коморбидных состояний, которые через механизмы системного воспаления и усиления протромботического состояния усугубляют течение этого синдрома и увеличивают риск основных нежелательных явлений в конечностях и смертности. Наряду с этим обсуждаются генетические и эпигенетические факторы, определяющие индивидуальную предрасположенность к развитию СДС и вариабельность заживления язв. В разделе терапии представлены современные подходы к стратификации риска СДС, а также принципы лечения диабетических язв стопы, включая необходимость сахароснижающей терапии и своевременной реваскуляризации при критической ишемии. Подчеркивается важность мультидисциплинарного ведения и регулярного скрининга стоп у пациентов с выраженной коморбидностью для снижения частоты ампутаций и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, диабетические язвы стопы, диабетическая периферическая нейропатия, заболелания периферических артерий, хроническая болезнь почек

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Для цитирования: Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения. FOCUS Эндокринология. 2026;7(1):76–88.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-10>



Comorbid aspects of diabetic foot syndrome: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment strategies

Margarita N. Nadybina ✉, Tatyana Yu. Demidova, Vladimir N. Obolenskiy

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most severe and disabling complications of diabetes mellitus (DM), representing a clinical manifestation of systemic involvement rather than merely a localized foot defect. This literature review highlights global and Russian epidemiology of DFS, emphasizing its central role in the prevalence of non-traumatic amputations and mortality. The key pathogenetic links of DFS include diabetic peripheral neuropathy, chronic hyperglycemia, immune dysfunction, and local biomechanical factors that contribute to the formation of chronic non-healing ulcers. The review also describes the roles of diabetic neuro-osteoarthropathy, musculoskeletal foot alterations, and elevated plantar pressure, alongside skin barrier impairment and disrupted wound healing phases, which account for high rates of infection and amputation. Special attention is paid to the impact of comorbidities on the clinical course of DFS; these conditions aggravate the syndrome through mechanisms of systemic inflammation and a prothrombotic state, thereby increasing the risk of major adverse limb events (MALE) and overall mortality. Furthermore, genetic and epigenetic factors determining individual predisposition to DFS and variability in ulcer healing are discussed. The therapeutic section presents modern approaches to DFS risk stratification and management principles for diabetic foot ulcers, including the necessity of glucose-lowering therapy and timely revascularization in cases of critical limb ischemia. The review emphasizes the need for a multidisciplinary approach and regular foot screening in patients with significant comorbidity to reduce amputation rates and improve quality of life.

Key words: diabetic foot syndrome, diabetic foot ulcers, diabetic peripheral neuropathy, peripheral artery disease, chronic kidney disease

The authors declare no conflict of interests.

Source of funding: None.

For citation: Nadybina MN, Demidova TYu, Obolenskiy VN. Comorbid aspects of diabetic foot syndrome: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment strategies. Focus Endocrinologia = FOCUS Endocrinology. 2026;7(1):76–88.

<https://doi.org/10.62751/2713-0177-2026-7-1-10>

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) — тяжелое инвалидизирующее осложнение сахарного диабета (СД), обусловленное поражением периферических нервов, артериального и микроциркуляторного русла и костно-суставного аппарата стопы, которое значительно повышает риск язвенно-некротических поражений и гангрены. Согласно определению международной рабочей группы по изучению диабетической стопы (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF), СДС включает одно или несколько следующих состояний: диабетическую периферическую нейропатию, заболевания периферических артерий, инфекцию стопы, язву стопы, нейроостеоартропатию, гангрену или ампутацию [1]. Язвы стоп — одни из наиболее распространенных проявлений СДС и основной причина нетравматических ампутаций в экономически развитых странах. Это серьезное осложнение диабета также является причиной снижения качества жизни и финансовых затрат для пациента и его семьи. Кроме того, оно накладывает значительное бремя на медицинские учреждения и системы здравоохранения всех стран мира, включая Россию.

Эпидемиология СДС

По данным мировых исследований, например систематического обзора и метаанализа Zhang P. et al. (2017), глобальная распространенность язв диабетической стопы достигает 6,3%, но при этом существенно различается в зависимости от географического региона: наиболее высокая их частота отмечена в Северной Америке (13,0%), самая низкая — в Океании (3,0%), в то время как в Африке, Азии и Европе наблюдаются средние показатели — 7,2, 5,5 и 5,1% соответственно. Язвы диабетической стопы чаще встречаются у мужчин (4,5%), чем у женщин (3,5%) и более распространены среди пациентов с СД 2 типа (СД2) (6,4%) в сравнении с СД 1 типа (СД1) (5,5%). Что касается общеклинических данных, то пациенты с язвами преобладают в старшей возрастной группе и характеризуются более длительным анамнезом диабета, стажем курения, а также часто сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) и диабетической ретинопатией [2]. Инфекционные осложнения развиваются примерно у 50–60% пациентов с язвами стопы и выступают мощным независимым фактором риска ампутации. Особенно возрастает риск ампутации при присоединении бактериальной инфекции. Согласно результатам популяционного когортного исследования Walsh J.W. et al. (2016), проведенного в Великобритании, 5-летняя смертность пациентов с язвами стопы примерно в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами без СДС. Особенно высокие показатели смертности выявлены у пациентов с инфицированными язвами и гангреной (50–70% за 5 лет), что указывает на критическую роль инфекционных осложнений в определении прогноза. Анализ причин смертей показал, что сердечно-сосудистые события (ишемическая болезнь сердца, инсульт, сердечная недостаточность) служили ведущей причиной

летальности в этой популяции — их частота оказалась примерно в 3–4 раза выше, чем в популяции диабетиков без язв стопы. В исследовании также была показана более высокая распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов с язвами, которая, несомненно, ускоряет системные кардиоваскулярные события. Этот факт подчеркивает не только местное, но и системное клиническое значение СДС, его влияние на общие сердечно-сосудистые исходы и выживаемость. Однозначно доказано существование общих патофизиологических механизмов, связывающих поражение нижних конечностей с системной эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением и протромботическим состоянием [3]. Инфекционные осложнения в ране возникают более чем у 40% пациентов с язвами диабетической стопы, значительно отягощают течение заболевания и имеют крайне неблагоприятный прогноз. При этом существенно повышается риск ампутации: почти половина пациентов, госпитализированных с инфицированной язвой стопы, в течение 1 года подвергаются данной операции. В среднем частота высоких ампутаций составляет 5–20%, низких ампутаций — 15–30%.

По данным Федерального регистра сахарного диабета Российской Федерации, СДС остается одним из наиболее значимых осложнений СД в нашей стране. Согласно актуальным результатам клинико-эпидемиологического мониторинга, опубликованным Дедовым И.И. с соавт. в 2023 г., частота СДС в России равна 2,9% среди пациентов с СД 1 типа (СД1) и 1,3% среди лиц с СД 2 типа (СД2). Несмотря на то что эти показатели несколько ниже глобальных значений (6,3% по данным вышеупомянутого метаанализа Zhang P. et al.), значительная абсолютная численность пациентов с СД в России — более 4,5 млн человек — превращает этот процент в серьезное бремя для системы здравоохранения.

Пациенты с диабетическими трофическими язвами стоп составляют 6–10% всех госпитализированных лиц с СД, что подчеркивает их высокую потребность в стационарной помощи. Критически важным показателем при этом является увеличение продолжительности госпитализации: средняя длительность пребывания пациентов с язвами стопы в стационаре на 60% превышает таковую у лиц без нарушений целостности кожных покровов, что отражает сложность ведения таких пациентов, необходимость длительного лечения, перевязок и контроля инфекционных осложнений [4].

СДС разделяется на три формы: нейропатическая, ишемическая и нейроишемическая. Диагностическое определение СДС в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов подразумевает обязательное наличие язвы нижних конечностей; диагноз снимается только при ее заживлении либо после выполнения ампутации.

Обязательным элементом исследования язвы служит ее оценка по классификации Вагнера (градации 0–5), позволяющая определить глубину поражения и риск

осложнений. Классификация Вагнера включает 5 степеней, где степени 0–1 – это предъязвенные дефекты и поверхностные изменения кожи, степень 2 – глубокая инфицированная язва, степень 3 – развитие остеомиелита, степени 4–5 – гангрена пальца или всей стопы. Данная градация критически важна для стратификации хирургического риска и выбора тактики ведения больного (консервативная терапия, дренирование, ампутация). Среди постоянных хронических форм СДС выделяется только диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП), известная также как стопа Шарко. Такое определение подчеркивает, что СДС – это не только дефект целостности кожных покровов, но и процесс, определяющий наиболее неблагоприятные исходы.

В нашей стране, по данным анализа Федерального регистра сахарного диабета (2016), включавшего 81 регион, распространенность СДС составила 4,7% при СД1 и 1,9% при СД2. При этом среди больных с СД2 наблюдался рост новых зарегистрированных случаев СДС в год: с 13,2 до 14,2 случая на 10 тыс. человек населения относительно 2013 г. Средний возраст развития СДС увеличился примерно на 2 года, а длительность диабета к моменту СДС возросла на 3–4 года в зависимости от типа (СД1: 15,4 → 19,0 лет; СД2: 7,4 → 10,1 года). Среди различных форм СДС в России преобладающей оказалась нейропатическая с трофической язвой (41,6% для обоих типов СД); на втором месте находится нейроишемическая форма, частота которой достигает 28,3% случаев при СД1 и 32,4% при СД2. Примечательно, что наибольшая встречаемость этой формы СДС наблюдается у пациентов с длительным стажем диабета. На ДНОАП приходится 17,9 и 7,4%, а на ишемическую форму СДС – 12,2 и 18,5% случаев при СД1 и СД2 соответственно [5].

Такая структура СДС говорит о том, что у большинства пациентов доминирует нейропатическая язвенная форма синдрома, в развитии которой играют роль поражение нервных волокон, позднее обращение к врачу и травматизация стоп. Вместе с тем существенная доля нейроишемических и ишемических форм СДС отражает выраженный вклад в развитие заболевания атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и окклюзии крупных сосудов, особенно при СД2, когда ишемический компонент выражен значительно сильнее, чем при СД1. Сравнительно меньшая частота стопы Шарко означает, что пациенты часто попадают в регистр уже на стадии образования язв либо после переломов/деформаций стопы, а не на начальной стадии нейропатии; это косвенно свидетельствует о недостаточной ранней стратификации риска и скрининге поражений стоп.

Ампутация остается наиболее тяжелым последствием СДС: по данным Галстяна Г.Р. с соавт., ее частота в данной группе больных в 17–45 раз выше, чем в общей популяции России, что демонстрирует масштаб этого инвалидизирующего осложнения. Авторы подчеркивают, что спасение нижних конечностей у пациентов с СД в России требует реализации комплексного мультидис-

циплинарного подхода, объединяющего эндокринологов, ангиохирургов, инфекционистов и травматологов, и демонстрируют, что при надлежащей организации помощи ампутации могут быть предотвращены в значительной части случаев [6].

По данным анализа вышеупомянутого Федерального регистра сахарного диабета, частота ампутаций в России в год на 10 тыс. взрослых больных выросла с 10,5 до 12,4 при СД1 и с 9,6 до 10,9 при СД2 с выраженной межрегиональной вариабельностью. Например, в некоторых регионах вообще не были зарегистрированы ампутации (Магаданская область, республики Дагестан, Северная Осетия-Алания и Тыва), тогда как в г. Севастополе, а также в Липецкой и Саратовской областях было зарегистрировано более 250 таких операций [5].

Таким образом, синдром СДС представляет собой не локальное осложнение СД, а клиническое проявление системного поражения организма с высоким риском язв, ампутаций и смерти. Именно поэтому имеющаяся статистика вызывает озабоченность и настороженность, ведь при доступности сосудистых вмешательств, контроле факторов риска и организации кабинетов диабетической стопы столь высокая доля нейроишемических/ишемических форм СДС означает, что без системных мер мы по сей день получаем пациентов уже с тяжелой стадией синдрома, сопутствующей сосудистой патологией и высоким риском ампутаций сразу при поступлении. Дальнейшее изложение будет посвящено разбору ключевых патогенетических механизмов СДС и их интеграции с коморбидными состояниями пациента.

Патогенетические механизмы развития СДС

СДС – мультифакториальное осложнение СД, в основе которого лежит сложное взаимодействие нескольких ключевых патогенетических механизмов: метаболических, микро- и макрососудистых, иммунологических и механических факторов, которые в конечном итоге приводят к хроническим незаживающим ранам на нижних конечностях. Большую роль в возникновении всех форм СДС играют периферическая нейропатия и ангиопатия, дисбаланс цитокинов, опорно-двигательные нарушения, иммунная дисфункция, нарушение процессов репарации в ранах стопы, а также общеклинические факторы риска, образ жизни и генетическая предрасположенность. Понимание вклада каждого из этих компонентов – необходимый шаг для последующей стратификации риска и выбора тактики ведения пациентов с выраженной коморбидностью. Лишь в небольшой доле случаев язвы у пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями артерий нижних конечностей являются чисто ишемическими; обычно они болезненны и могут возникнуть даже после минимальной травмы. Однако большинство язв относятся либо к чисто нейропатическим, либо к смешанным нейроишемическим. У соответствующих пациентов симптомы могут отсутствовать из-за дистальной поли-

нейропатии, несмотря на тяжелую окклюзию сосудов и ишемию нижних конечностей, поэтому нейропатия рассматривается как основной фактор развития СДС.

Периферическая нейропатия как центральное звено патогенеза

Основными факторами развития СДС выступают диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) и ангиопатия. ДПН – наиболее распространенное неврологическое осложнение СД, которое характеризуется диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон и в половине случаев может протекать бессимптомно. Дистальная симметричная полинейропатия является ее наиболее частой формой, которая поражает нижние конечности и распространяется проксимально – от пальцев стопы к вышележащим участкам конечности [7].

Поражение периферических нервов при СД обусловлено в первую очередь хронической гипергликемией. Избыточное поступление глюкозы в клетки эндотелия и нервной ткани влечет за собой активацию полиолового пути окисления глюкозы с образованием сорбитола и инозитола, которые повреждают нервные волокна. Более того, при хронической гипергликемии происходит дисрегуляция гексозаминового пути утилизации глюкозы под действием свободных радикалов, в результате чего активируются альтернативные пути ее метаболизма и образуются токсичные метаболиты. Образование конечных продуктов гликирования (КПГ) и их накопление в нейронах и эндотелиоцитах сосудов в совокупности вызывают развитие нейропатии и ангиопатии, поражение сосудов, кровоснабжающих нервные волокна (так называемых *vasa nervorum*). В дальнейшем оксидативный стресс и дислипидемия приводят к прогрессированию ДПН [8]. Гипергликемия также вызывает дисфункцию и нарушение трофики нервных волокон.

ДПН развивается, как правило, не ранее чем через 5 лет от дебюта СД1, но к моменту постановки диагноза СД2 уже присутствует у пациента. Она включает три компонента: сенсорный (потеря защитной чувствительности), моторный (слабость внутренних мышц стопы, развитие деформаций) и автономный (нарушение потоотделения, сухость кожи). Влияние всех трех компонентов на связь с СДС хорошо изучено:

- хроническая гипергликемия вызывает сегментарную демиелинизацию и дегенерацию аксонов, что клинически проявляется прогрессирующим снижением болевой, температурной, тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Потеря всех видов защитной чувствительности и, как следствие, отсутствие боли при травмах и ожогах могут приводить к формированию длительно не заживающих ран стопы. При этом имеют значение не только травмы в быту, но и незначительные повреждения кожи, например, из-за неподходящей узкой обуви;
- изменения опорно-двигательного аппарата включают атрофию внутренней мускулатуры стопы, ограничение подвижности суставов, клювовидную или

молоткообразную деформацию пальцев, а также изменение формы стопы и биомеханики голеностопного сустава. Все эти факторы впоследствии приводят к аномальной биомеханической нагрузке на стопу, к избыточному механическому напряжению в наиболее уязвимых областях, утолщению кожи, образованию мозолей и образованию язв;

- автономная нейропатия определяет развитие ангидрога – состояния, при котором кожа становится сухой, неэластичной, склонной к трещинам и повреждениям, что создает условия для присоединения инфекции [9].

В совокупности сенсорные, моторные и автономные проявления ДПН лишают стопу защитной чувствительности, изменяют биомеханику и структуру мягких тканей, формируя предпосылки для скрытой травматизации и хронических язв. Именно поэтому ранняя диагностика нейропатии и коррекция гликемического контроля должны рассматриваться как отправная точка профилактики СДС еще до появления клинических дефектов.

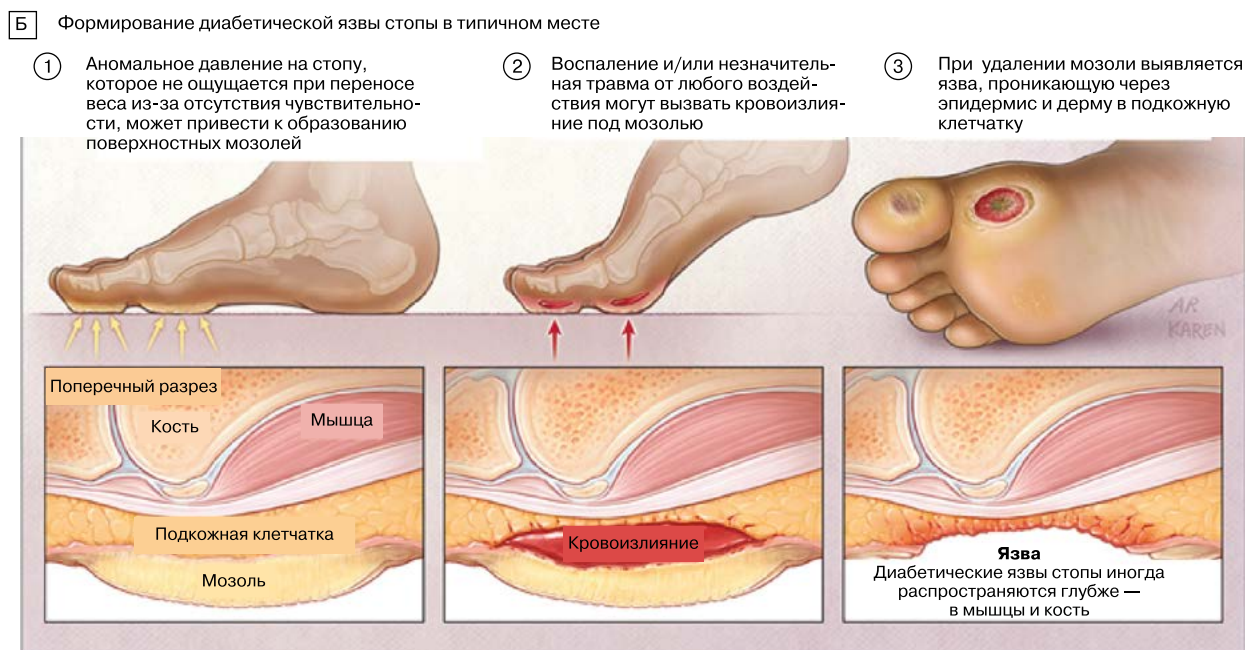
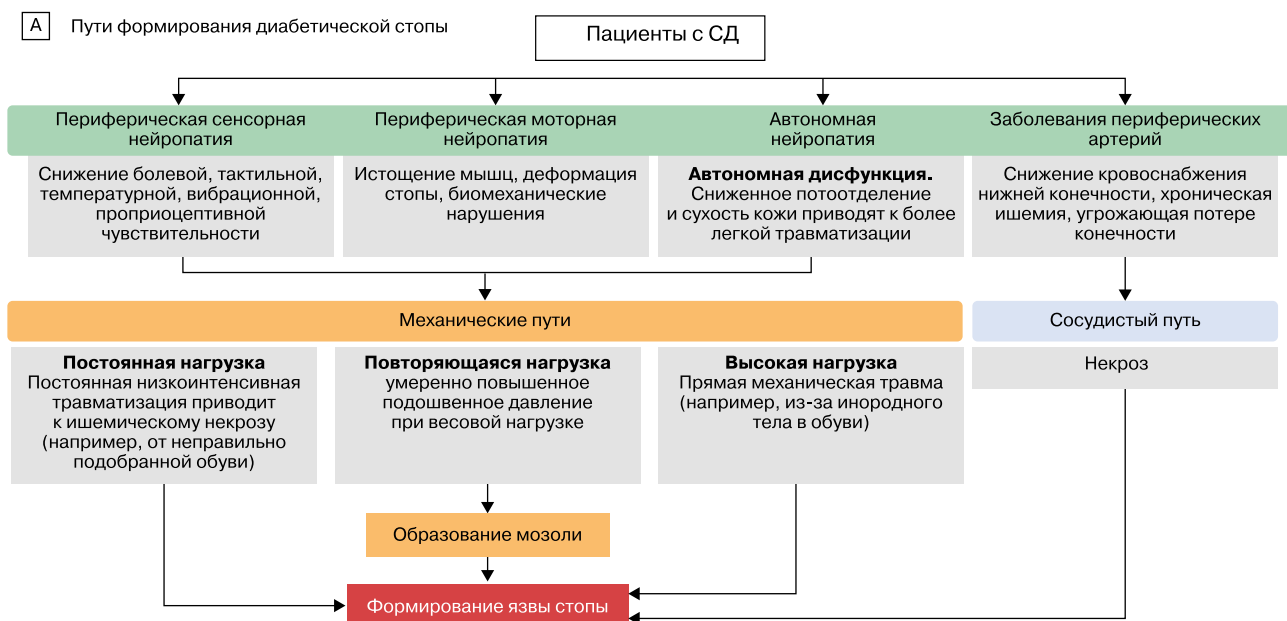
Однако даже при выраженной нейропатии исход язвы во многом зависит от состояния макроциркуляторного русла, и это подчеркивает роль периферической ангиопатии как второго ключевого звена патогенеза.

Периферическая ангиопатия

Развитие СДС тесно связано с макрососудистыми осложнениями, в том числе с поражением периферических артерий нижних конечностей, которое значительно чаще встречается у людей с СД, по сравнению с общей популяцией. Согласно данным IWGDF, заболевания периферических артерий (ЗПА) встречаются у 50% пациентов с язвами стоп и являются важным фактором риска нарушения заживления ран, гангрены и ампутации нижних конечностей [1]. Процесс заживления раны напрямую зависит от полноценного кровообращения в нижней конечности и стопе. Однако из-за хронической гипергликемии при СД происходит снижение перфузии тканей, и нарушается образование новых сосудов. Ангиопатия и нарушение ангиогенеза играют ключевую роль в патогенезе СДС, способствуя гипоксии и нарушению репарации.

Ампутация как наиболее тяжелое последствие незаживающих осложненных язв стопы входит также в понятие «основные неблагоприятные события, связанные с нижними конечностями» (Major Adverse Limb Events, MALE), которые определяются как совокупность острой ишемии конечностей, крупных сосудистых ампутаций, а также угрожающей жизни ишемии, приводящей к срочной реваскуляризации. Известно, что пациенты с СД и ЗПА, у которых значения гликированного гемоглобина (HbA1c) превышают 10%, наиболее часто подвержены MALE [10].

Атеросклероз как основная причина окклюзии периферических сосудов прогрессирует через множественные механизмы – оксидативный стресс, формирование КПГ, дисфункцию эндотелия и повышенную проницаемость сосудов. Первопричиной этих измене-



Примечание: СД – сахарный диабет.

ний при СД можно считать хроническую неконтролируемую гипергликемию. Немаловажный вклад вносят и макрофаги, которые превращаются в насыщенные липидами пенистые клетки, проникают в медиальную оболочку артерий и образуют липидное ядро зрелой атеросклеротической бляшки. В то же время пролиферация гладкомышечных клеток и отложение коллагена обуславливают образование волокнистой оболочки на бляшке. Совокупность этих факторов усугубляет атеросклероз и негативно сказывается на перфузии тканей и заживлении ран на стопе. Кроме того, СД способствует развитию протромботического состояния, повышая агрегацию тромбоцитов и снижая фибринолитическую активность, что влечет за собой тромбоз артериол и ка-

пилляров и ухудшает перфузию в ишемизированных тканях. Стоит отметить, что пациенты с СД наиболее предрасположены к разрыву бляшки и неблагоприятным последствиям в нижней конечности [9].

Таким образом, диабет-ассоциированная макро- и микрососудистая патология не только инициирует ЗПА, но и делает раны крайне резистентными к лечению вследствие гипоксии, протромботического состояния и нарушения ангиогенеза. В клинической практике это проявляется более высокой частотой MALE, гангрены и ампутаций, особенно у пациентов с плохим гликемическим контролем и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Общие механизмы развития язв при СДС представлены на *рисунке 1*.

Как уже было отмечено, хроническая гипергликемия – ключевой фактор формирования как диабетической периферической нейропатии, так и периферической ангиопатии, включая поражение макро- и микрососудистого русла. Она инициирует каскад нарушений на разных уровнях организма: накопление КПП, активацию прооксидантных путей метаболизма, дисфункцию эндотелия и развитие хронического системного воспаления. На этом фоне развиваются не только периферическая нейропатия и ангиопатия, но и прогрессирующие биомеханические и костно-суставные деформации, которые также осложняют процессы репарации и регенерации в ране. Стойкая гипергликемия приводит к утолщению базальной мембраны капилляров, что ухудшает обмен кислородом и нутриентами между кровью и тканями, способствуя гипоксии в местах изъязвления. Кроме того, КПП уменьшают выработку оксида азота (NO) в эндотелии; в результате этого происходят снижение вазодилатации и ухудшение перфузии тканей, замедляющие заживление язвы. Известно также, что при СД снижается количество и функция эндотелиальных клеток-предшественников, которые имеют решающее значение для восстановления и регенерации сосудов [8].

Важно более детально рассмотреть роль персистирующей гипергликемии в запуске метаболических нарушений, а также ее связь с системой воспалительных маркеров, так как именно хроническое воспаление формирует фон, на котором реализуются сосудистые осложнения и прогрессирует поражение нижних конечностей.

Воспалительные маркеры и иммунная дисфункция

Иммунная дисфункция у пациентов с СД значительно повышает восприимчивость к инфекциям раневых дефектов стопы, чтократно повышает риски неблагоприятного исхода и ампутаций. Известно, что у пациентов с СД снижены основные функции нейтрофилов, такие как хемотаксис, фагоцитоз, выделение антимикробных пептидов; все это уменьшает клиренс бактерий в ране. Дисфункция Т-клеток и задержка апоптоза нейтрофилов пролонгируют воспаление и способствуют некрозу тканей. Для пациентов с СД в целом характерно провоспалительное и прооксидативное состояние, однако наличие у них СДС отражается в гораздо большем окислительном стрессе и повышенном соотношении нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и тромбоцитов к нейтрофилам (PLR). Современные исследования показали, что значения NLR и PLR у пациентов с диабетическими язвами стоп выше по сравнению с пациентами без СДС, а следовательно, эти показатели могут служить важными косвенными маркерами хронического воспаления и неблагоприятного исхода [12].

Другие ключевые воспалительные цитокины, напрямую ассоциированные с СДС, – высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), ади-

понектин, мочевая кислота (МК), а также общеклинические маркеры, такие как HbA1c, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), общий холестерин и триглицериды. В исследовании Huang X. et al. (2023) было доказано, что высокий показатель соотношения МК к HbA1c (>39,07) ассоциирован с повышенным риском смертности от всех причин у пациентов с диабетическими язвами стопы, особенно в когорте лиц старше 60 лет. На каждый 1% увеличения этого соотношения уровень смертности возрастал в 3,45 раза [13]. В работе Li M. et al. (2023) высокий уровень МК ассоциировался с повышенной 2-летней смертностью в целом у пациентов с СДС. Средний уровень МК в группе выживших составил 311,6 мкмоль/л, тогда как у умерших – 383,8 мкмоль/л ($p = 0,044$). Однако стоит отметить, что МК не вошла в итоговый набор ключевых предикторов ампутации, поскольку ее прогностическая ценность для этого исхода была ниже по сравнению с другими факторами (протеинурией, числом тромбоцитов, уровнем альбумина крови) [14].

Ангиогенез в норме при заживлении тканей включает действие цитокинов и факторов роста, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), фактора роста фибробластов-1 (fibroblast growth factor, FGF), индуцируемого гипоксией фактора-1α (Hypoxia-Inducible Factor, HIF-1α) и фактора роста стромальных клеток-1 (Stromal-Derived Factor, SDF-1). Их взаимодействие играет решающую роль в оксигенации тканей, клеточном восстановлении и росте новообразованных кровеносных сосудов. Однако у пациентов с диабетом нарушен ответ на гипоксию, и дисбаланс этих цитокинов приводит к изменению механизма заживления ран. Снижение уровня всех факторов роста служит основной причиной резистентности к лечению диабетических язв стопы. VEGF является одним из ключевых факторов, экспрессия которого снижается при стойкой гипергликемии, в результате чего нарушаются формирование коллатералей, репарация сосудов и задерживается регенерация тканей в местах изъязвлений стопы [9]. Снижение функции эндотелиальных клеток-предшественников и недостаточное развитие капиллярной сети дополнительно ограничивают сосудистую регенерацию. Преобладание трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), ангиостатина, эндостатина, тромбоспондина-1 и других молекул также нарушает ангиогенез и заживление ран [15].

Биомеханические и скелетно-мышечные факторы

На этом фоне любые локальные биомеханические и костно-суставные нарушения стопы быстрее трансформируются в клинически значимые язвы, что подчеркивает необходимость комплексной оценки как метаболических, так и механических факторов риска, играющих важную роль в развитии СДС. Гликирование коллагена в сухожилиях и связках, особенно в ахилловом сухожилии, вызывает при СД синдром ограниченной подвижности суставов, что изменя-

ет распределение плантарного давления и предрасполагает к формированию язв. Основным механизмом патогенеза заключается в том, что КПП образуют поперечные шивки между коллагеновыми волокнами, и это приводит к дезорганизации волокон, потере их гибкости, ограничению подвижности и скольжения сухожилия, а также снижению амплитуды движений сустава. Более того, происходит смещение синтеза от коллагена I типа к коллагену III типа, который преобладает как маркер хронического повреждения. Совокупность этих факторов обуславливает хроническую тендинопатию и увеличение жесткости ахиллова сухожилия. Клинически это проявляется ограничением дорсифлексии голеностопного сустава и усиленным подошвенным сгибанием [16]. Наличие мозолей, ограниченная подвижность суставов и скорость ходьбы также могут способствовать изменению биомеханики, неправильному распределению подошвенного давления и риску развития нейроишемических поражений и язв стопы.

К скелетно-мышечным факторам, связанным с высоким подошвенным давлением и влияющим на биомеханику стопы, относят ограничение движений голеностопного сустава и большого пальца, когтевидную и молоткообразную деформацию пальцев стопы, а также наличие ДПН и высокий индекс массы тела. Известно, что пациенты с факторами, влияющими на биомеханику стопы, имеют более высокие значения подошвенного давления, а значит, и наибольшую предрасположенность к развитию СДС. Именно поэтому выявление клинических факторов, повышающих риск развития СДС и ампутаций, должны быть первоочередной задачей для врачей.

Согласно рекомендациям IWGDF, высокое подошвенное давление – важный независимый фактор риска развития СДС, поэтому для снижения риска возникновения язв стопы пациентам рекомендуется поддерживать максимальное давление в обуви на уровне <200 кПа [1]. Более ранние исследования продемонстрировали, что люди с пиковым давлением на подошву >650 кПа подвергаются в 6 раз большему риску образования язв, чем люди с более низкими значениями этого показателя [17].

Зоны стопы, подверженные повышенной нагрузке и наибольшему риску язвообразования, включают подошвенную поверхность переднего отдела стопы (головки плюсневых костей и межпальцевые промежутки), кончики и тыльно-дистальные поверхности пальцев, а также пяточную область. Под головками 1-й и 2-й плюсневых костей формируется максимальное плантарное давление, и часто возникает гиперкератоз, за которым могут быть незаметны кожные повреждения и новообразованные язвы. Дистальные отделы пальцев (особенно молоткообразные/когтеобразные), межпальцевые пространства из-за деформации, трения и сдавления внутри обуви также сильно подвержены появлению мозолей, под которыми часто формируются

язвы. Что касается пяточной области, то она особенно уязвима у лежачих или малоподвижных больных в условиях постоянного давления. Если же максимальное избыточное давление при ходьбе оказывается на тыльную поверхность стопы, то в этой зоне возникает гиперемия как предъязвенное изменение кожи.

Известно, что у пациентов с СД2 по данным ультразвукового исследования наблюдается значительное уменьшение толщины внутренних мышц стопы, подошвенной фасции и кожи подошвы ($p < 0,05$), что приводит к повышенному давлению на подошву и высокому риску осложнений. Стоит отметить, что эти функциональные изменения стопы могут присутствовать у пациента значительно раньше клинических проявлений ДПН, а значит, они определяют течение заболевания и риски осложнений [18].

Роль ДНОАП в прогрессировании СДС

ДНОАП, или стопа Шарко, – это относительно безболезненная, прогрессирующая, деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, сопровождающаяся неврологическим дефицитом. Современные научные публикации подтверждают, что ДНОАП при СД значительно повышает риск формирования язв стопы, а также присоединения инфекции и развития остеомиелита, что отражается в целом на высоких показателях ампутаций и инвалидизации. Так, ежегодный риск развития язв стопы у пациентов с ДНОАП составляет 17%. Риск ампутации нижних конечностей у таких пациентов с изъязвлением в 12 раз выше по сравнению с пациентами со стопой Шарко без изъязвления [19]. Один из основных факторов развития ДНОАП – изменение биомеханики стопы, как было описано выше, поэтому единственным эффективным методом ее лечения служит индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП) Total Contact Cast для снижения давления на подошву и язвенный дефект. Немаловажное значение имеют особенности костного метаболизма в патогенезе стопы Шарко, а именно дисбаланс остеобластов/остеокластов и чрезмерная остеокластическая активность. Дело в том, что при ДНОАП на молекулярном уровне снижается количество нейротропного пептида, связанного с геном кальцитонина (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP), который в норме ингибирует активность остеокластов. В результате у таких пациентов выше риск костных деформаций стопы и изъязвлений. Также большую роль играет повышенный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , нарушение внутриклеточных сигнальных путей, накопление КПП и другие факторы, которые также способствуют локальной активации остеокластов, усиленной резорбции кости и нарушению минерализации костного матрикса [19].

Таким образом, биомеханическая перегрузка, деформация пальцев и стопы, утолщение сухожилий и формирование стопы Шарко создают устойчивые зоны избыточного плантарного давления и хронической травматизации. При наличии нейропатии и ишемии эти локальные факторы становятся триггером для

образования хронических незаживающих язв, вторичного инфицирования и неблагоприятных клинических исходов.

Кожные изменения

Нарушения кожного барьера и локального заживления ран дополняют общую картину патогенеза СДС и объясняют, почему даже небольшие повреждения кожи у коморбидного пациента могут иметь фатальные последствия. Дерматологическая целостность – важнейшая функция кожи человека. Заживление ран – хорошо скоординированный и сложный механизм, нарушение которого может приводить к серьезным последствиям, например к развитию хронических ран и ампутации. Персистенция язв при СДС обусловлена комплексом факторов: хроническое воспаление, гипергликемия и иммунная дисфункция создают среду, неблагоприятную для регенерации тканей и нарушают все фазы заживления ран, а именно воспаление, пролиферацию и ремоделирование. Кожные проявления, ассоциированные с сопутствующими ЗПА, такие как диабетическая дермопатия, гиперкератоз, холодные конечности и дистрофия ногтей на ногах, также предрасполагают к повреждениям кожного покрова и присоединению инфекции. Нарушение хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов в ране снижает эффективность бактериального клиренса и дополнительно повышает риск колонизации ран патогенными бактериями [8].

В настоящее время активно изучается взаимосвязь между кожными и желудочно-кишечными микробами. Ученые утверждают, что любые изменения в местной кожной и желудочно-кишечной микрофлоре могут положительно или отрицательно влиять на заживление ран, прямо или косвенно воздействуя на различные факторы – уровень оксигенации тканей, артериальное давление, воспаление и иммунную систему [20]. Передовые методы лечения ран, такие как использование факторов роста, биоактивных повязок, терапия отрицательным давлением и стволовыми клетками, могут способствовать более быстрому восстановлению и регенерации тканей и активно используются в лечении пациентов в целях спасения конечности [9].

Клинические факторы риска

В контексте коморбидной эндокринопатии критическое значение приобретает сочетание СДС с традиционными факторами риска. К последним относятся такие сопутствующие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дислипидемия, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ХБП. Совокупность этих факторов через общие механизмы (такие как системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, протромботическое состояние) значительно ухудшает прогноз СДС.

Наличие АГ у пациентов с ЗПА и СДС рассматривается как независимый фактор, повышающий риск

как первичных ампутаций, так и повторных хирургических вмешательств на конечностях. Своевременно назначенное фармакологическое лечение, например ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), позволяет увеличить частоту спасения конечностей и улучшить исходы у пациентов с ЗПА высокого риска.

Дислипидемия выступает одним из ключевых модифицируемых предикторов MALE. Прогрессирование атеросклероза и ЗПА влечет за собой сниженную перфузию тканей и способствуют развитию хронических сосудистых осложнений СД и тяжелому течению СДС. Известно, что со снижением уровня ЛПНП у пациентов уменьшается частота неблагоприятных событий в нижних конечностях. В связи с этим высокоинтенсивная терапия статинами рассматривается как основа лечения, достоверно уменьшающая риск MALE и способная поддерживать в долгосрочной перспективе проходимость уже реваскуляризированных сегментов. Biscetti F. et al. акцентируют внимание на том, что низкая приверженность врачей и пациентов к гиплипидемической терапии определяет недостаточную реализацию протективного эффекта в отношении сосудов и предрасполагает к тяжелому осложненному течению ЗПА [10].

Длительность и контроль диабета, курение, предшествующие травмы также могут предопределять исход СДС. Средняя длительность диабета до развития СДС составляет 15–19 лет при СД1 и 7–10 лет при СД2. Исследования демонстрируют, что уровень HbA1c выше 7% в течение 3 и более лет существенно увеличивает риск ДПН и образования язв. Вариабельность гликемии играет не менее важную роль, чем уровень HbA1c, и тоже ассоциирована с развитием болевой периферической нейропатии и СДС. Исследования с 15-летним периодом наблюдения свидетельствуют, что пожилой возраст связан с повышенным риском СДС, и это может объясняться прогрессирующим характером диабета и его осложнений [21]. Мужской пол, инсулинотерапия, курение, семейный анамнез СД, ожирение, дислипидемия, отсутствие физической активности и сопутствующие осложнения диабета, такие как диабетическая ретинопатия и нефропатия, также ассоциированы с более высоким риском развития СДС [22]. В частности, ожирение увеличивает плантарное давление, а курение ускоряет атеросклероз, уменьшая периферическую циркуляцию и повышая риски образования язв и ранней ампутации.

ХБП – один из ключевых органных предикторов неблагоприятных исходов для нижних конечностей у пациентов с СД и периферическим атеросклерозом. Общие механизмы взаимосвязи СДС и ХБП включают системное воспаление, влияние уремических токсинов, эндотелиальную дисфункцию, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, анемию и тканевую гипоксию. Кроме того, ХБП также выступает как независимый

фактор неблагоприятных исходов реваскуляризации, ампутаций и повторных MALE, поскольку вносит выраженный вклад в системный кальциноз интимы и меди артерий. Клинические последствия, такие как прогрессирование язв, риск инфицирования, ампутаций, смертности, MALE/MAFE, при ХБП обретают огромное значение. Важная роль отводится и снижению уровня при ХБП фетуина А – белка-ингибитора кальцификации, который в норме оказывает защитное действие на сосуды. Его дефицит при ХБП облегчает отложение кальция и фосфатов в сосудистой стенке и усугубляет сосудистое поражение [10].

Современные литературные обзоры, посвященные взаимосвязи ХБП и СДС, говорят о том, что у 40% пациентов с СД развивается ХБП, а у 19–34% – язвы стопы. У пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации чаще встречается ДНП и анамнез язв, чем при нормальной почечной функции, даже при сопоставимом гликемическом контроле. При этом у больных с терминальной почечной недостаточностью и на диализе в 7,5 раза повышаются риски ампутации по сравнению с людьми без диабета. Более того, сопутствующая альбуминурия ассоциирована не только с развитием язв, но и с повышением внутрибольничной летальности и общей смертности пациентов с СДС [23].

ХБП и СДС имеют ряд общих патофизиологических особенностей, основа которых ЗПА. Так, сопутствующее диабету поражение периферических артерий нижних конечностей и почечных артерий вследствие нефропатии рассматривается как заболевание с единым патогенезом. Также доказано влияние на прогрессирование ДПН уремических токсинов, ухудшающих заживление ран и повышающих риск инфицирования. Таким образом, ХБП является независимым предиктором ампутаций и смертности у пациентов с диабетическими язвами, а пациенты с СД и терминальной ХБП на диализе относятся к наиболее тяжелой категории подиатрического риска. Этот риск во многом опосредован через поражение периферических артерий и уремическое воспаление. Поэтому особую практическую значимость имеют контроль протеинурии, правильный выбор антигипертензивной и сахароснижающей терапии для поддержания кардиоренального баланса и благоприятного предсказуемого течения СДС.

НАЖБП служит связующим звеном между дислипидемией и атеросклерозом периферических артерий, поскольку хроническое воспаление в печени поддерживает постоянно повышенный уровень циркулирующих цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α), значительно увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). А при наличии СДС в сочетании с ишемией нижних конечностей образуются стойкие рефрактерные язвы, которые становятся основной причиной ампутации конечности и даже смерти пациентов. НАЖБП и СДС связаны общими системными меха-

низмами, которые служат предпосылками повреждения нервов и артерий стопы: это инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного обмена, гипергликемия. Во-первых, НАЖБП сопровождается системной инсулинорезистентностью и проявляется увеличением печеночного глюконеогенеза, гипергликемией, гиперинсулинемией. Также стоит отметить роль печени как источника провоспалительных цитокинов, высокий уровень которых ассоциирован с более тяжелым течением СДС. Особенно активно при НАЖБП гепатоциты и клетки Купфера продуцируют ФНО- α , ИЛ-6 и другие цитокины, формируя низкоинтенсивное системное воспаление. Повреждение эндотелия, нарушение вазодилатации через снижение выработки NO способствуют гиперкоагуляции и являются ключевыми факторами ухудшения микроциркуляции в *vasa nervorum* и тканях стопы [24].

Индексы фиброза (такие как NAFLD fibrosis score и FIB-4), по данным исследований, значимо выше у пациентов с ДПН. Kim K. et al. акцентируют внимание на том, что именно фиброз печени, а не сам по себе стеатоз, может быть связан с развитием ДПН у пациентов с СД2, и подчеркивают необходимость более пристального скрининга нейропатии у больных СД2 с НАЖБП и высокими индексами фиброза [25].

Таким образом, ССЗ и НАЖБП формируют основу кардио-рено-метаболического профиля пациента с диабетом. Совокупность этих состояний усиливает системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и протромботическое состояние. Практическую значимость обретают коррекция массы тела и метаболического статуса, а также гепатопротекторная терапия, воздействующая одновременно на НАЖБП и общий сердечно-сосудистый риск. В целом длительность диабета, декомпенсация углеводного обмена, сопутствующие заболевания, такие как ожирение, АГ, дислипидемия, НАЖБП, ХБП и ЗПА, вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование СДС, влияя на заживление раневых дефектов и на выбор тактики лечения врачом.

Генетические и эпигенетические факторы риска СДС

Клиническое течение СДС неоднородно у разных пациентов, что объясняется различиями не только в вышеупомянутых факторах риска, но и генетической предрасположенностью и эпигенетическими модификациями. Понимание этих особенностей дает возможность объяснить вариабельность течения СДС у пациентов и в перспективе использовать молекулярные маркеры для более точной стратификации риска и персонализации профилактики.

Крупное когортное исследование 8909 пациентов с СД2 в Китае показало связь семейного анамнеза диабета с осложнениями диабетической стопы. Так,

наличие СД у родственников первой степени родства было положительно ассоциировано с повышенным риском СДС, и чем большее число родственников пациента страдает диабетом, тем выше эта ассоциация. Особое внимание исследователи уделяют феномену материнской трансмиссии при СД2, который объясняется материнским генетическим вкладом. Пациенты, чьи матери страдали СД, имели статистически значимо более высокий риск диабетических осложнений стопы. Те же авторы приводят данные о том, что полиморфизмы генов *MAPK14*, *TNFRSF11B*, *MCPI*, *VEGF*, *TNF-α* и *OPG* ассоциированы с осложненным течением СДС [26].

Эпигенетические модификации представляют собой важное связующее звено между факторами образа жизни, экспрессией генов и их общим влиянием на СДС. Эпигенетические изменения – это наследуемые модификации генов, которые не связаны с изменениями в последовательности ДНК. Они включают метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию посредством некодирующих РНК, в частности микроРНК.

Метилирование ДНК имеет существенное значение в регуляции заживления диабетических ран. Исследования показали, что у пациентов с язвами диабетической стопы наблюдаются aberrантные паттерны метилирования ДНК в генах, ассоциированных с заживлением ран, ангиогенезом и сборкой внеклеточного матрикса. Причина в том, что в гипергликемической среде экспрессия DNMT1 (ДНК-метилтрансферазы 1) повышена, что приводит к гиперметилированию промоторов генов противовоспалительных макрофагов (M2) и способствует их подавлению. Из-за невозможности перехода в противовоспалительное состояние макрофаги продолжают вырабатывать провоспалительные цитокины и поддерживать персистирующее воспаление.

Интересно, что накопление КППГ, напротив, вызывает гипометилирование промотора гена MMP9 (матриксной металлопротеиназы-9) в кератиноцитах, что определяет его избыточную экспрессию и нарушение миграции кератиноцитов, а значит, влияет на динамику заживления раны. Этот факт свидетельствует, что гипергликемия может как увеличивать, так и уменьшать метилирование различных генов. Значительно более низкий уровень метилирования ДНК также обнаружен в фибробластах, взятых из ран стопы пациентов с СДС, по сравнению с пациентами без этого синдрома.

Метилирование ДНК играет ключевую роль в процессе метаболической памяти. Это концепция, согласно которой интенсивный контроль гликемии в течение ряда лет оказывает долгосрочное положительное действие даже после декомпенсации и ухудшении показателей глюкозы крови. И напротив, эпигенетические паттерны, связанные с хронической гипергликемией, поддерживают и стимулируют прогрессию

заболеваний и осложнений даже после улучшения гликемического контроля. Кроме того, эти паттерны могут передаваться по наследству и детерминировать развитие осложнений у потомства. Эпигенетические изменения происходят как в половых клетках, так и в тканях плода. Например, материнская гипергликемия, ожирение или метаболические нарушения во время беременности индуцируют так называемое внутриутробное программирование через механизмы метилирования ДНК и модификации гистонов, что определяет предрасположенность человека к СД и его осложнениям во взрослом возрасте [27].

МикроРНК представляют собой класс эпигенетических регуляторов, играющих важную роль в патогенезе СДС. Согласно данным исследований, экспрессия микроРНК-155 значительно повышена в периферической крови и тканях раневых дефектов стопы пациентов с СДС по сравнению с больными СД без осложнений, что отрицательно коррелирует со скоростью заживления язв через 8 нед. Наблюдалось более тяжелое течение СДС при оценке по Вагнеру и повышение воспалительных маркеров (СРБ, количество лейкоцитов, $p < 0,05$). Повышенная экспрессия микроРНК-155 в клетках вносит вклад в персистенцию воспаления, а также усугубляет миграцию и пролиферацию кератиноцитов, тем самым препятствуя реэпителизации ран, и, как следствие, служит независимым фактором риска СДС и потенциальным биомаркером для его диагностики и оценки прогноза [28].

В исследовании Pichu S. et al. (2021) было обнаружено, что экспрессия HIF-1α значительно снижена в сыворотке и тканях пациентов с СДС ($p < 0,005$), а экспрессия микроРНК-210, напротив, повышена по сравнению с группой СД2 без осложнений и контрольной группой ($p < 0,05$). Авторы объясняют такие результаты тем, что в условиях СДС микроРНК-210 экспрессируется чрезмерно и, в свою очередь, подавляет активацию HIF-1α-зависимых путей. Это вызывает нарушение гипоксического ответа на воспаление в ранах стопы у пациентов с СДС. Таким образом, микроРНК-210 может служить маркером ранней диагностики СДС для прогнозирования исходов и предотвращения ампутаций. Добавим, что в этом исследовании у пациентов с СДС оказались повышены уровни ИЛ-6 и ФНО-α [29].

Известно, что и множество других микроРНК тесно вовлечено в механизмы воспаления, ангиогенеза, реэпителизации, ремоделирования на всех стадиях заживления диабетических язв. Например, в диабетических ранах снижены концентрации микроРНК-146a, микроРНК-21, что негативно сказывается на адекватном воспалительном ответе и реэпителизации. Концентрация антиангиогенных микроРНК-26a и микроРНК-15b, напротив, повышена. Таким образом, микроРНК выступают мощными регуляторами клеточных ответов на всех стадиях заживления ран и представляют собой перспективные терапевтические мишени [30].

Совокупность данных о генетических полиморфизмах, паттернах метилирования ДНК и профиле микроРНК демонстрирует, что риск СДС и особенно заживления язв во многом определяются не только классическими факторами риска. Это открывает возможности для таргетной терапии и использования молекулярных маркеров как инструментов прогнозирования и лечения.

На этом фоне современный подход к терапии СДС должен учитывать не только локальное состояние раны и сосудов, но и потенциальные молекулярные мишени, что находит отражение в современных и перспективных терапевтических стратегиях.

Современные и перспективные терапевтические стратегии

В настоящий момент ключевым прогностическим инструментом для оценки морфологического поражения тканей стопы, перфузии нижних конечностей и тяжести инфекционного процесса при СДС служит классификация WIfI (Wound – рана, Ischemia – ишемия, foot Infection – инфекция стопы), разработанная для стратификации риска потери конечности в течение 1 года и оценки потенциальной пользы реваскуляризации. Результаты оценки по этой шкале напрямую определяют тактику ведения пациента: при низком риске потери конечности врач фокусируется на консервативном лечении (разгрузка стопы, местное лечение раны), в то время как при высоком риске приоритет отдается реваскуляризации (эндоваскулярной или открытой) для снижения ампутационного риска (с учетом коморбидности).

Поддержание гликемического контроля – один из базовых подходов к лечению СДС – также корректируется в зависимости от результатов WIfI: например, коморбидность (ССЗ, ХБП) увеличивает необходимость кардиоренальной протекции и назначения препаратов из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с целью устойчивого гликемического контроля и улучшения прогноза.

Хирургическая обработка раны антисептиками на водной основе является основой лечения язвенных дефектов при СДС и направлена на устранение фибрина и некротизированных тканей из раны. Обязательно еженедельное наложение асептических повязок для создания оптимальной заживляющей среды. Разгрузка конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast также считается «золотым стандартом» в лечении невропатической формы СДС. При отсутствии заживления раны за **4 нед.** полноценного лечения применяется адьювантная терапия: местное введение факторов роста, терапия плюрипотентными стволовыми клетками, применение препаратов на основе эпидермального ростового фактора с регулярной оценкой динамики [31].

Антибактериальная терапия

При инфекционных осложнениях СДС гораздо более характерны именно низкие ампутации на уровне пальцев или стопы. Такая высокая распространенность хирургических вмешательств обусловлена микробной инвазией в глубокие слои тканей и кость, развитием остеомиелита, а также выраженным локальным и системным воспалением, превышающим способность иммунной системы контролировать инфекцию в условиях диабетического иммунодефицита. Поэтому раннее выявление микробной колонизации, адекватная антибактериальная терапия, хирургическое дебридирование и контроль гликемии критически важны для предотвращения ампутации.

Антибактериальная терапия (АБТ) лежит в основе лечения инфекционных осложнений СДС, которые клинически диагностируются по наличию местного отека тканей, гиперемии, гипертермии и гнойного отделяемого. В 80–90% случаев инфекционные осложнения являются полимикробными: чаще всего в ране доминируют *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, энтерококки, стрептококки и другие виды патогенов. Выбор АБТ осуществляется исходя из степени тяжести раневой инфекции по результатам бактериологического исследования образца ткани. При выявлении остеомиелита проводится удаление пораженной кости с последующей АБТ [32].

Хирургическое лечение СДС строится по принципу максимально дистального вмешательства с целью функционального сохранения конечности; срочное вмешательство показано при тяжелой инфекции, абсцессах, некротизирующем фасциите. Как уже было сказано ранее, ЗПА значительно ухудшают заживление раны и выживаемость, поэтому своевременная реваскуляризация (открытое шунтирование или эндоваскулярная хирургия), направленная на восстановление артериального кровотока в стопе, повышает шансы сохранения конечности. Базовый скрининг включает пальпацию пульса на тыльной артерии стопы, однако этот метод требует дополнения неинвазивными тестами: например, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0,9 свидетельствует о снижении кровотока в артериях нижних конечностей. Стоит отметить, что при кальцинозе медиальной оболочки артерий у больных СД ЛПИ часто ложно завышен, поэтому предпочтительна дополнительная оценка пальце-плечевого индекса (ППИ), а также транскутанная оксиметрия (TcPO₂). Пороговые значения ППИ составляют ≥30 мм рт. ст., TcPO₂ – ≥25 мм рт. ст. При наличии диабетической язвы и выраженной ишемии (лодыжечное давление <50 мм рт. ст. или пальцевое давление <30 мм рт. ст., TcPO₂ <25 мм рт. ст.) ставится диагноз критической ишемии нижней конечности с немедленным направлением пациента к сосудистому хирургу [31].

У пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, угрожающей ампутацией, отсроченная реваскуляризация ассоциирована с замедленным за-

живлением ран, а ожидание более 14 дней до реваскуляризации нижних конечностей сопряжено с большей частотой высокой ампутации по сравнению с более ранней реваскуляризацией [11]. Поэтому решение о методе реваскуляризации принимается в кратчайшие сроки с учетом тяжести ишемии, данных WIfI и общего операционного риска. При этом целью вмешательства служит восстановление перфузии для заживления язвы и предотвращения ампутации.

Заключение

СДС представляет собой многофакторное осложнение СД, которое ассоциировано не только с локальными изменениями на уровне стопы, но и с системными метаболическими нарушениями в организме. В его патогенезе задействованы множественные механизмы, что требует комплексного подхода к лечению с учетом коморбидного профиля пациента. Результаты проведенного нами обзора литературы демонстрируют взаимосвязь ДПН, макро- и микроангиопатии, иммунной дисфункции и биомеханических нарушений, которые на фоне хронической гипергликемии приводят к образованию и прогрессированию диабетических язв стопы.

На тканевом уровне при этом одновременно происходит повреждение нервов, сосудов и опорно-двигательного аппарата стопы, вызывающее нарушение болевой чувствительности и способствующее травматизации стопы при незначительных минимальных воздействиях. Активация воспалительных процессов, недостаточное кровоснабжение в ране и хроническая гипергликемия создают неблагоприятный метаболический фон, при котором замедляется заживление язвенных дефектов.

Коморбидные состояния (ХБП, НАЖБП, ИБС, АГ, дислипидемия) выступают не только фоновыми факторами, но и активными предикторами риска нежелательных явлений в конечностях и летальности через общие механизмы развития эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Литература/References

- Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3269. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3269>
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine* vol. *Ann Med*. 2017;49(2):106–16. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
- Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;33(11):1493–98. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Diabetes Registry for 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н. с соавт. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в российской федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. [Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal Diabetes Registry (2013–2016). *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2018;21(3):170–177 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9688>
- Галстян Г.Р., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бондаренко О.Н., Джемилева З.Н., Дороница Л.П. с соавт. Спасение нижних конечностей у больных сахарным диабетом: невозможное возможно. Сахарный диабет. 2025;28(1):56–67. [Galstyan GR, Artemova EV, Barduyugov PS, Bondarenko ON, Djemilova ZN, Doronina LP et al. Saving lower limbs in patients with diabetes mellitus: The impossible is possible. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2025;28(1):56–67 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM13245>
- Song K, Chambers AR. *Diabetic Foot Care*. 2025 Sep 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31971750.
- Deng H, Li B, Shen Q, Zhang C, Kuang L, Chen R et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. *J Diabetes*. 2023;15(4):299–312. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13372>
- Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, Misakyan Y, Gargaloyan A, Gonzalez E et al. Diabetic foot ulcers: Pathophysiology, immune dysregulation, and emerging therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2025;13(5):1076. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051076>

10. Biscetti F, Cecchini AL, Rando MM, Nardella E, Gasbarrini A, Massetti M, Flex A. Principal predictors of major adverse limb events in diabetic peripheral artery disease: A narrative review. *Atheroscler Plus*. 2021;46:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2021.10.003>
11. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers: A review. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):62–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578>
12. Serban D, Papanas N, Dascalu AM, Kempfer P, Raz I, Rizvi AA et al. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in diabetic foot ulcer and potential new therapeutic targets. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024;23(2):205–16. <https://doi.org/10.1177/15347346211057742>
13. Huang X, Deng L, Huang J, Sun J, Wang Q, Mo J et al. The ratio of serum uric acid to glycosylated haemoglobin as a predictor of all-mortality in elderly patients with diabetic foot ulcers: A longitudinal cohort study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:2779–90. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S423017>
14. Li M, Tang F, Lao J, Yang Y, Cao J, Song R et al. Multicomponent prediction of 2-year mortality and amputation in patients with diabetic foot using a random survival forest model: Uric acid, alanine transaminase, urine protein and platelet as important predictors. *Int Wound J*. 2023;21(2):e14376. <https://doi.org/10.1111/iwj.14376>
15. Huang K, Mi B, Xiong Y, Fu Z, Zhou W, Liu W et al. Angiogenesis during diabetic wound repair: From mechanism to therapy opportunity. *Burns Trauma*. 2025;13:tkae052. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkae052>
16. Vaidya R, Lake SP, Zellers JA. Effect of diabetes on tendon structure and function: not limited to collagen crosslinking. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;17(1):89–98. <https://doi.org/10.1177/19322968221100842>
17. Chuter VH, Spink MJ, David M, Lanfing S, Searle A. Clinical foot measurements as a proxy for plantar pressure testing in people with diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2021;14(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00494-4>
18. Kumar CG, Rajagopal KV, Hande HM, Maiya AG, Mayya SS. Intrinsic foot muscle and plantar tissue changes in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(6):850–57. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12254>
19. Johnson-Lynn SE, McCaskie AW, Coll AP, Robinson AHN. Neuroarthropathy in diabetes: Pathogenesis of Charcot arthropathy. *Bone Joint Res*. 2018;7(5):373–78. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.75.BJR-2017-0334.R1>
20. Patel BK, Patel KH, Huang RY, Lee CN, Mochhala SM. The gut-skin microbiota axis and its role in diabetic wound healing—a review based on current literature. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2375. <https://doi.org/10.3390/ijms23042375>
21. Tai CH, Hsieh TC, Lee RP, Lo SF. Prevalence and Medical Resource of Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study for 2001–2015 in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 16;18(4):1891. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041891>
22. Piran N, Farhadian M, Soltanian AR, Borzouei S. Diabetic foot ulcers risk prediction in patients with type 2 diabetes using classifier based on associations rule mining. *Sci Rep*. 2024 Jan 5;14(1):635. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47576-w>
23. Bonnet JB, Sultan A. Narrative review of the relationship between CKD and diabetic foot ulcer. *Kidney Int Rep*. 2021;7(3):381–88. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.018>
24. Kelly TJ, Dashek RJ, Arnold WD, Rector RS. Emerging links between nonalcoholic fatty liver disease and neurodegeneration. *Semin Liver Dis*. 2023;43(1):77–88. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1762585>
25. Kim K, Oh TJ, Cho HC, Lee YK, Ahn CH, Koo BK et al. Liver fibrosis indices are related to diabetic peripheral neuropathy in individuals with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2021;11(1):24372. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03870-z>
26. Xiong XF, Wei L, Xiao Y, Han YC, Yang J, Zhao H et al. Family history of diabetes is associated with diabetic foot complications in type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):17056. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74071-3>
27. Park LK, Maione AG, Smith A, Gerami-Naini B, Iyer LK, Mooney DJ et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies a metabolic memory profile in patient-derived diabetic foot ulcer fibroblasts. *Epigenetics*. 2014 Oct;9(10):1339–49. <https://doi.org/10.4161/15592294.2014.967584>
28. Xu M, Li Y, Tang Y, Zhao X, Xie D, Chen M. Increased expression of miR-155 in peripheral blood and wound margin tissue of type 2 diabetes mellitus patients associated with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:3415–28. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S376292>
29. Pichu S, Vimalraj S, Viswanathan V. Impact of microRNA-210 on wound healing among the patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254921>
30. Ozdemir D, Feinberg MW. MicroRNAs in diabetic wound healing: Pathophysiology and therapeutic opportunities. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(3):131–37. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.08.002>
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025;28(5S):1–175. [Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYu. 12th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2025;28(5S):1–175 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2025S5>
32. Cortes-Penfield NW, Armstrong DG, Brennan MB, Fayman M, Ryder JH, Tan TW, Schechter MC. Evaluation and management of diabetes-related foot infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):e1–e13. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad255>

Рукопись получена 24.10.2025 Рецензия получена 13.03.2026 Принята к публикации 01.04.2026

Received: 24.10.2025 Revision Received: 13.03.2026 Accepted: 01.04.2026

ВКЛАД АВТОРОВ

Надыбина М.Н. – сбор и анализ литературы, планирование и написание обзора.

Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Margarita N. Nadybina – Literature search and analysis, study conceptualization, manuscript writing.

Tatiana Yu. Demidova, Vladimir N. Obolensky – Study conceptualization, manuscript editing, final approval of the manuscript.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Надыбина Маргарита Николаевна ✉ – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет). Адрес: Российская Федерация, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-1711>; Scopus Author ID: 57219236724; eLibrary SPIN: 8675-6076; e-mail: mita0098@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Оболенский Владимир Николаевич – к.м.н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>

AUTHORS INFO

Margarita N. Nadybina ✉ – assistant at the department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-1711>; Scopus Author ID: 57219236724; eLibrary SPIN: 8675-6076; e-mail: mita0098@gmail.com

Tatiana Yu. Demidova – Dr. Sci (Med.), professor, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Vladimir N. Obolensky – Cand. Sci (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>