

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹Нуралин Р.Ш., ²Екибаев Т.Р., ¹Нуралы Д.Р.

¹Научно-клинический центр «Диабетическая стопа», Алматы,
e-mail: nuralin.rustem@mail.ru;

²НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы

Эндотелиальная дисфункция – это патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим повреждением клеток эндотелия и нарушением его функций. В связи с неспецифичностью и универсальностью проявлений эндотелиальной дисфункции при любых заболеваниях ее целесообразно рассматривать как целостное понятие, не ограничиваясь определенным спектром нарушений. В настоящее время имеются убедительные данные того, что эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете является ключевым звеном в развитии и прогрессировании диабетических осложнений. Целью исследования являлась оценка распространенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы. Проведено одно-моментное сравнительное когортное исследование 96 пациентов с сахарным диабетом обоих типов. Основная группа – 53 больных с синдромом диабетической стопы 1-4 стадий по Meggitt/Wagner и раневым процессом 1-3 фазы. Группа сравнения – 43 пациента с сахарным диабетом без диабетической стопы. Чрескожная транслуминальная ангиопластика была проведена 28 больным с сахарным диабетом. В статье представлены собственные данные о распространенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы с применением клинических и инструментальных маркеров. Проводилась диагностика диабетических микрососудистых осложнений (нефропатии, ретинопатии и нейропатии), ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и компьютерная фотоплетизмография сосудов с определением функции эндотелия. В результате исследований выявлено, что для пациентов с синдромом диабетической стопы характерны более выраженные клинические биомаркеры эндотелиальной дисфункции и достоверно сниженный показатель функции эндотелия. Показана взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с макро- и микрососудистыми осложнениями. Имеется достоверная взаимосвязь показателя функции эндотелия с тяжестью диабетической стопы, ангиопластикой и реперфузионным синдромом. Выдвинута гипотеза патогенетической классификации, необходимая для выбора эффективной стратегии профилактики и лечения диабетических осложнений.

Ключевые слова: диабет, диабетическая стопа, эндотелиальная дисфункция, диабетическая микроангиопатия

ENDOTHELIAL FUNCTION IN DIABETIC FOOT SYNDROME

¹Nuralin R.Sh., ²Ekibaev T.R., ¹Nuraly D.R.

¹Scientific and Clinical Center «Diabetic Foot», Almaty, e-mail: nuralin.rustem@mail.ru;

²Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty,

Endothelial dysfunction is a pathological condition characterized by progressive damage to endothelial cells and impairment of their functions. Due to the nonspecific and universal manifestations of endothelial dysfunction across various diseases, it is reasonable to consider it as a holistic concept rather than limiting it to a specific range of disorders. Currently, there is compelling evidence that endothelial dysfunction in diabetes mellitus plays a key role in the development and progression of diabetic complications. Target. The aim of the study was to assess the prevalence of endothelial dysfunction in patients with diabetic foot syndrome. A cross-sectional comparative cohort study was conducted involving 96 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. The main group included 53 patients with diabetic foot syndrome of stages 1–4 according to the Meggitt/Wagner classification and wound processes in phases 1–3. The comparison group consisted of 43 patients with diabetes mellitus without diabetic foot. Percutaneous transluminal angioplasty was performed in 28 diabetic patients. This article presents original data on the prevalence of endothelial dysfunction in patients with diabetic foot syndrome using clinical and instrumental markers. The diagnosis of diabetic microvascular complications (nephropathy, retinopathy, and neuropathy) was conducted, as well as duplex ultrasound scanning of the lower limb arteries and computer-based photoplethysmography of vessels to assess endothelial function. The results revealed that patients with diabetic foot syndrome exhibited more pronounced clinical biomarkers of endothelial dysfunction and significantly reduced endothelial function. A correlation was also shown between endothelial dysfunction and both macro- and microvascular complications. There was a statistically significant association between endothelial function indicators and the severity of diabetic foot, angioplasty, and reperfusion syndrome. A hypothesis of a pathogenetic classification was proposed, which is necessary for choosing an effective strategy for the prevention and treatment of diabetic complications.

Keywords: diabetes, diabetic foot, endothelial dysfunction, diabetic microangiopathy

Введение

Сегодня сахарный диабет (СД) входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний. Каждые 20 секунд в мире пациенту с СД производится ампутация нижней конечности. До 70% всех

ампутаций на земном шаре связано с СД. Около 85% таких операций можно было бы предотвратить при адекватном лечении и информированности пациентов [1; 2].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это патологическое состояние, характеризую-

щееся прогрессирующим повреждением клеток эндотелия и нарушением его функций. ЭД имеет вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную формы, но накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют об ЭД как типом и неспецифическом звене патогенеза при различных состояниях и заболеваниях, при которых она проявляется комбинированной формой [3; 4]. СД является таким типичным заболеванием, поэтому ЭД целесообразно рассматривать как целостное понятие, не ограничиваясь определенным спектром его нарушений, которое выявляется с помощью оценки эндотелийзависимой вазодилатации [5; 6]. Имеются убедительные доказательства того, что комбинированная ЭД при СД является ключевым звеном в развитии и прогрессировании диабетических осложнений [7; 8]. Таких, как диабетическая нефропатия (ДН), диабетическая ретинопатия (ДР), кардиомиопатия, нейропатия, макроангиопатия и пр. [9-11].

В настоящее время не существует «золотого стандарта» для оценки функции эндотелия. В связи с неспецифичностью и универсальностью проявлений ЭД при любых заболеваниях выделение индивидуальных спектров ЭД, типичных для конкретного заболевания, проблематично. Для рутинного исследования функции эндотелия наиболее целесообразно использовать доступные и неинвазивные методы, которые имеют хорошую специфичность, воспроизводимость и чувствительность. Поэтому применение методов диагностики ЭД с помощью компьютерной фотоплетизмографии сосудов, основанной на эндотелийзависимой вазодилатации, имеют основание быть в клинической практике врача [6; 12; 13].

Таким образом, изучение состояния ЭД с применением компьютерной фотоплетизмографии при СД имеет потенциальное значение для профилактики и лечения сосудистых и деструктивных осложнений при СД.

Цель работы: оценить распространенность эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное сравнительное когортное исследование, в котором принимали участие 96 пациентов с СД I и II типа, 47 (48,95%) мужчин и 49 (51,05%) женщин. Преобладали больные СД II типа – 91 (94,8%) чел. Длительность течения СД составляла от 1 года до 25 лет. Основная группа была 53 больных с СД и группа сравнения – 43 пациента с СД без СД. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, дли-

тельности СД. В исследование включались пациенты с СДС I-IV стадиями (B. Meggitt, F.W. Wagner) и раневым процессом в I-III фазе (альтерация, экссудация, пролиферация, регенерация). Чрескожная транслуминальная ангиопластика (ЧТА) с применением рентгенпозитивных контрастных средств была проведена 28 (29,2%) больным СД с преобладающим ишемическим компонентом в нижних конечностях, из них у 22 (41,5%) пациентов с СДС и у 6 (14%) больных СД без СДС, прочих реваскуляризирующих операций не было.

Форма диабетической нейропатии нижних конечностей (ДПНК) устанавливалась при наличии характерных жалоб (парестезии, которые проявляются ощущением «ползания мурашек», снижение чувствительности, онемение в ногах, боли, «синдром беспокойных ног», зябкость ног, гипестезия – проявляется выпадением чувствительности по типу «чулок» и «перчаток» и др.).

Оценку степени тяжести периферической нейропатии проводили в соответствии со шкалой НДС (нейропатический дисфункциональный счет), разработанной R.J. Young в 1986 году и рекомендованной к использованию исследовательской группой Neurodiab при «Европейской ассоциации по изучению диабета» (EASD) [14].

Всем пациентам проводилась циклоскопия глаз, консультация офтальмолога для верификации диабетической ретинопатии. Состояние глазного дна оценивалось с использованием классификации диабетической ретинопатии. Диагностику диабетической нефропатии проводили согласно классификации стадий хронической болезни почек (ХБП) у больных СД по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии [14]. СКФ рассчитывали по стандартной формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Формула CKD-EPI является приоритетной, так как лучше соотносится с референтными методами определения СКФ и не требует приведения к стандартам площади тела 1,73 м², что исключает погрешность у людей с избыточной массой тела. Гликированный гемоглобин (HbA1c) определяли с помощью теста HbA1c, который был сертифицирован в соответствии с «Программой стандартизации гликогемоглобина» (National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)) и нормализован до контрольных значений.

Компьютерная фотоплетизмография (ФПГ) проводилась всем пациентам с СД при помощи аппарата «Элдар» ЗАО Инженерно-медицинский центр «Новые Приборы» (Россия) с программным обеспечением

Eldar-Endo. При проведении ФПГ программа определяет среднее значение индекса отражения на усредненной пульсовой волне. Показатель функции эндотелия (ПФЭ) – величина изменения индекса отражения

$$\text{ПФЭ} = ((\text{ИО исх.} - \text{ИО 3 мин.}) / \text{ИО исх.}) \times 100\%$$

Также всем пациентам для определения характера поражения магистральных артерий производилось ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) артерий нижних конечностей. С компьютерным анализом и оценкой подвздошного, бедренного и подколенного сегментов в режиме ДС с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) в соответствии со стандартным протоколом.

Пациенты СДС имели следующие формы: ишемическую – 8 (15,1%) больных, нейроишемическую – 26 (49,1%), нейропатическую – 15 (28,3%) больных, нейроостеоартропатическую – 4 (7,5%) пациента. У больных основной группы гнойно-деструктивные изменения развивались в пределах стопы (более 90% случаев).

При распределении больных с СДС по степени поражения авторы использовали классификацию В. Meggitt/F.W. Wagner (1981), что позволило систематизировать проявления гнойно-некротических осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных СДС
по степени тяжести
(В. Meggitt/F.W. Wagner, 1981)

Степень тяжести	СДС (n=53)	
	Абс. число	%
0 степень	0	0
1 степень	7	13,2
2 степень	11	20,8
3 степень	31	58,5
4 степень	4	7,5

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, требованиями кодекса надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством. Перед проведением лечения от пациентов получали письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, версия 7.0, IBM SPSS Statistics v.22 (SPSS Inc., США); Statistica (StatSoft Inc. версия 6,0, США). В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных

(ИО) в ходе пробы с реактивной гиперемией на третьей минуте постокклюзионного кровотока (ИО 3 мин.) по сравнению с исходным значением. Величина ПФЭ может колебаться от -10 до +50:

различий между двумя группами вычислялся t-критерий Стьюдента. При всех методах подсчета различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи двух переменных применялся коэффициент корреляции r Пирсона, величина которого варьируется в пределах от -1.0 до +1.0. Рассчитывался коэффициент вероятности (Р). Графические данные представлены с использованием компьютерной программы Microsoft Power Point.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов с СДС состояние углеводного обмена показало выраженную декомпенсацию СД согласно показателям среднего уровня гликозилированного гемоглобина ($10,9 \pm 2,3\%$). 12 (22,6%) пациентов основной группы и 21 (48,8%) группы сравнения страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$). Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у 17 (32,1%) пациентов СДС в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 14 (26,4%) – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Больше половины больных СДС имели тяжелую форму диабетической полинейропатии (ДПНК) – 38 (71,7%). Клиническая картина ДПНК была следующей: среди субъективных нарушений у 36 (67,9%) пациентов наблюдался болевой синдром различной степени выраженности и локализации. Для 18 (33,9%) больных были характерны боли диффузного характера в симметричных участках нижних конечностей, преимущественно в ночное время с тенденцией к усилению в покое. Парестезии, как проявление диабетической нейропатии, встречались у 41 (77,4%) пациента; у 17 (32,1%) они проявлялись чувством покалывания, у 26 (49,1%) ползания мурашек, у 46 (86,8%) онемения, у 23 (43,4%) жжения. Парестезии локализовались на симметричных участках стоп. В группе обследованных исходный показатель по шкале НСС составил 4,81 балла. Анализ средних показателей НДС обнаружил, что нарушений функции нервных волокон в основной группе на 29,8% больше, чем в группе сравнения. А наибольший балл НДС имеют нарушения болевой и температурной чувствительности (табл. 2).

Таблица 2

Оценка выраженности нарушений функций нервных волокон, в баллах НДС, в основной группе и группе сравнения (n=96)

Показатели	СДС (n=53) (M±m)	СД без СДС (n=43) (M±m)
Температурная чувствительность	4.12±2.9	2.97±1.2*
Болевая чувствительность	4.52±2.3	3.29±1.1*
Вибрационная чувствительность	3.67±1.8	2.25±0.7**
Тактильная чувствительность	2.95±1.7	2,07±0.8*
Коленные рефлексы	1.22±0.6	1.04±0.9**
Ахилловы рефлексы	1.74±0.8	1.17±0,9**
НДС	18.22±6.3	12.79±5.6**

Примечания: *- p<0.01 в сравнении с показателями группы сравнения;

** - p<0.05 в сравнении с показателями группы сравнения.

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 3

Выделительная функция почек (ХБП) в основной группе и группе сравнения (n=96)

СКФ (мл/мин./1,73 м²)		СДС (n=53)		СД без СДС (n=43)	
		Кол-во	%	Кол-во	%
Высокая или оптимальная (C1)	>90	8	15,1	25	58,1
Незначительно снижена (C2)	60-89	17	32,1	10	23,3
Умеренно снижена (C3a)	45-59	12	22,6	4	9,3
Существенно снижена (C3б)	30-44	7	13,2	2	4,7
Резко снижена (C4)	15-29	4	7,5	1	2,3
Терминальная почечная недостаточность (C5)	<15	5	9,4	1	2,3

Источник: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 4

Результаты циклоскопии в основной группе и группе сравнения (n=96)

Диабетическая ретинопатия	СДС (n=53)		СД без СДС (n=43)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Без патологии	15	28,3	22	51,2
Непролиферативная	16	30,2	11	25,6
Препролиферативная	13	24,5	9	20,9
Пролиферативная	9	17,0	1	2,3

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Анализ показателей СКФ у исследуемых выявил, что ХБП имела у более половины пациентов с СДС – у 34 (64,2%) пациентов, из них у 17 (32,1%) – СКФ <60 мл/мин./1,73 м². Программный гемодиализ получали 5 больных (9,4%) – в 5 раз больше, чем в группе сравнения. По данным СКФ, в основной группе отмечалось

на 50,6% больше поражений почек, чем в группе сравнения (табл. 3). Особенно он был повышенным у 28 пациентов с СД обеих групп, перенесших ЧТА, и в среднем СКФ (мл/мин./1,73 м²) составило 66,4, из них у 22 больных после ЧТА основной группы и 6 пациентов, перенесших ЧТА группы сравнения, среднее СКФ (мл/мин./1,73 м²)

составляло 64,95 и 71,8 соответственно. Данные показатели можно обосновать развитием контрастиндуцированной нефропатии после ЧТА.

Проведенный анализ данных циклоскопии выявил ДР у 38 (71,7%) пациентов с СДС, это на 22,8% больше чем у больных с СД без СДС. В основной группе удельный вес пациентов с пролиферативной ретинопатией был достоверно выше, чем в группе сравнения, где изменения на глазном дне были выражены не столь значительно. Тяжелые формы ДР в основной группе встречались на 18,3% больше, чем в группе сравнения (табл. 4).

При анализе вышеизложенных данных можно сделать вывод о достоверно более высоком удельном весе пациентов с выраженными стадиями ДПНК (71,7%), ДР (71,7%) и ДН (64,2%) в группе с СДС, в сравнении с больными в группе с СД без СДС: 46,5%, 35,8% и 41,9% соответственно ($p < 0.05$).

Анализ результатов ультразвукового ДС с ЦПК магистральных артерий нижних конечностей показал, что при СДС поражение стенок артерий было выявлено у всех пациентов (100%). В большинстве случаев у 47 (88,7%) больных отмечалось утолщение интимы и меди (ИМ) и повышенная эхогенность всех слоев стенки, а также полное исчезновение дифференцировки на слои с множественными гиперэхогенными включениями, которые сливались между собой в подколенных и берцовых артериях. В стенках большеберцовых артерий на границы ИМ визуализировали фрагментарно расположенные гиперэхогенные включения размером до 1–3 мм, как проявления склероза Менкеберга – у 28 (52,8%) больных СДС. Гемодинамически значимые стенозы выявили у 18 (33,96%) пациентов, при этом дистальнее стенозов в артериях

регистрировали коллатеральный тип кровотока. Из них у 8 (15,1%) обследованных наблюдали окклюзию артерий нижних конечностей 1–3 сегментов. В окклюзированных участках просвет сосуда не окрашивался при ЦДК. Гемодинамически незначимые стенозы диагностированы у 16 (30,2%) больных. В этих случаях во всех артериях нижних конечностей регистрировали магистральный кровоток.

Проведенный анализ показателей компьютерной ФПГ периферических артерий у исследуемых выявил, что ЭД имела у большей части пациентов с СДС – 84,9% ($n=42$) пациентов, из них у 43,4% ($n=23$) ПФЭ имел критические значения. По данным ПФЭ в основной группе отмечалось на 23,4% больше, чем в группе сравнения (табл. 5).

В среднем ПФЭ у пациентов с СДС был на 26,9% ниже, чем у больных СД без СДС, что составило 11,04% и 15,1% соответственно. Величина ПФЭ у пациентов с СД обеих групп, после ЧТА ($n=28$), в среднем составила 4,8%, из них у больных с СДС, перенесших ЧТА ($n=22$), ПФЭ в среднем был 3,7%. В группе СД без СДС после ЧТА ($n=6$) ПФЭ в среднем составил 9%, что на 40,4% ниже, чем у больных группы сравнения без ЧТА. У 13 (59,1%) пациентов основной группы, перенесших ЧТА, наблюдались признаки реперфузионного синдрома, которые проявлялись клиникой ухудшения местного течения раневого процесса, увеличением некротической ткани на стопе и появлением дигитального некроза пальцев стопы. ПФЭ у данной категории больных в среднем составлял -0,38%. Вполне возможно, что данные показатели объясняются как наличием комбинированного ЭД при СДС, так и цитотоксическим воздействием рентгенпозитивных контрастных средств на эндотелий.

Таблица 5

Результаты компьютерной фотоплетизмографии
в основной группе и группе сравнения ($n=96$)

Показатели функции эндотелия	СДС ($n=53$)		СД без СДС ($n=43$)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Нормальная	11	20,8	19	44,2
Незначительно снижена	15	28,3	13	30,2
Умеренно снижена	11	20,8	8	18,6
Существенно снижена	9	17,0	2	4,7
Резко снижена < 0	7	13,1	1	2,3

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 6

Показатели функции эндотелия у пациентов СДС в зависимости от тяжести гнойно-некротического процесса (n=53)

Степень тяжести	СДС (n=53)	
	Количество	ПФЭ (%)
0 степень	0	0
1 степень	7	27,9
2 степень	11	17,8
3 степень	31	6,9
4 степень	4	-5,4
5 степень	0	0

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Подтверждается достоверное сочетание микроангиопатий у пациентов с СДС: ДР с ДН ($r=0,89$, $P=0,0001$), ДПНК и ДР ($r=0,82$, $P=0,0001$), ДН с ДПНК ($r=0,81$, $P=0,0001$), которые, как известно, имеют общий патогенетический характер. Также в основной группе установлена весьма высокая прямая связь ПФЭ с наличием ДПНК ($r=0,91$, $P=0,0001$), ДР ($r=0,902$, $P=0,0000$), ДН ($r=0,905$, $P=0,0000$). Установлена очень высокая прямая связь между величинами ПФЭ и СКФ ($r=0,85$, $P=0,0001$). Имеется весьма тесная прямая связь величин ПФЭ с результатами ультразвукового ДС с ЦПК магистральных артерий нижних конечностей ($r=0,89$, $P=0,0001$), что не противоречит проведенным исследованиям и подтверждает патогенез развития ангиопатий. Также присутствует заметная корреляция ПФЭ с состоянием после ЧТА ($r=0,65$, $P=0,0002$) и высокая связь ПФЭ с частотой случаев реперфузионного синдрома ($r=0,88$, $P=0,0001$), но данные показатели из-за ограниченного количества требуют дальнейшего подтверждения. Имеется достоверная обратная связь ПФЭ с тяжестью СДС ($r=-0,96$, $P=0,0001$): чем тяжелее гнойно-некротический процесс, тем более снижен ПФЭ (табл. 6).

Развитие ЭД у пациентов с СДС имеет свои отличительные особенности и носит мультифакторный характер [15-17]. Как известно, гипергликемия запускает комплекс патологических реакций, включая окислительный стресс, неферментативное гликозилирование и воспаление, которые в итоге приводят к повреждению эндотелия [18-20]. При СДС инфекционный процесс и прямо, и косвенно провоцирует ЭД. Это происходит из-за непосредственного

деструктивного воздействия патогенных микроорганизмов и их бактериальных компонентов на эндотелий, а также влияния на эндотелиоциты выделяемых ими провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые стимулируют процессы адгезии, трансмиграции иммунных клеток, повышение активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), а также активизация тромбоцитов еще больше усиливает воспалительную реакцию [21]. При ишемии конечностей при СД основным событием в повреждении эндотелия становится циркуляторная гипоксия, приводящая к истощению запасов кислорода и высокоэнергетических субстратов клетки, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат (КФ) [17]. Также необходимо иметь в виду период реперфузии, которая начинается сразу же после восстановления кровотока в зоне гипоксически поврежденных тканей нижней конечности и характеризуется неспособностью клеток как раньше метаболизировать кислород, что связано с развитием в фазу ишемии дисфункции митохондрий и замедлением процессов синтеза АТФ. В результате чего переизбыток кислорода метаболизируется митохондриями клеток с образованием АФК и АФА, что и лежит в основе реперфузионного повреждения [22-24]. Таким образом, если рассматривать в данном аспекте уже известные механизмы патогенеза повреждения эндотелия при СДС, то целесообразно предложить следующую гипотезу патогенетической классификации ЭД, которую можно будет разделить на четыре типа: гипергликемический (метаболический), воспалительный (инфекционно-токсический), ишемический и реперфузионный тип (как следствие реваскуляризации конечности). Это в дальнейшем позволит подбирать более эффективную тактику и стратегию лечения и профилактики диабетических осложнений с учетом механизма нарушения функций эндотелиальных клеток.

Выводы

1. Компьютерная фотоплетизмография сосудов конечностей является достаточно информативным методом диагностики в выявлении ЭД у пациентов с СД. Повреждение эндотелия у пациентов с СДС сочетается с выраженными изменениями периферических артерий, поэтому возможность комплексной оценки сосудистого русла конечности по данным ультразвукового исследования и ФПГ позволяет расширить объем полученных данных, что непосредственно повлияет на тактику лечения пациентов с СДС.

2. Выраженность микрососудистых осложнений СД и нарушения эндотелия имеют достоверную взаимосвязь. Для пациентов с СДС характерны достоверно ($p < 0.05$) сниженный ПФЭ, на 27,8% более выраженные клинические биомаркеры ЭД, чем у больных СД без СДС, а также высокая связь ПФЭ с ДР, ДН и ДПНК.

3. Имеется достоверная обратная связь ПФЭ со степенью тяжести СДС. Отмечается связь ЧТА с ПФЭ и частотой реперфузионного синдрома, но данное наблюдение требует дальнейшего изучения в более обширных и рандомизированных исследованиях.

4. Патогенез эндотелиальной дисфункции при СДС многокомпонентный, и некоторые его аспекты нуждаются в дальнейшем изучении. Но с учетом известного патогенеза ЭД при СДС можно предложить гипотезу патогенетической классификации ЭД: гипергликемический тип, воспалительный, ишемический тип и реперфузионный, что крайне важно для выбора тактики и стратегии профилактики и лечения диабетических осложнений.

Список литературы.

- Нуралин Р.Ш., Нуралы Д.Р., Екибаев Т.Р., Ашимов Н.Т. Применение клеточной терапии в комбинированном лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей // Национальная ассоциация ученых. 2023. № 97-2. С. 19-25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-kletочноy-terapii-v-kombinirovannom-lechenii-diabeticheskoy-angiopatii-nizhnih-konechnostey> (дата обращения: 28.07.2025). DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97.844.
- Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Шаяхметов Р.Е. Современные подходы при хирургическом лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. № 24(4). С. 801–812. URL: <https://journals.rcsi.science/1682-7392/article/view/134079> (дата обращения: 28.07.2025). DOI: 10.17816/btrmmal12591.
- Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек, КРСУ, 2008. 372 с. ISBN: 978-9967-05-448-6. URL: <https://j.twirpx.link/file/2812359/> (дата обращения: 28.07.2025).
- Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. № 13(4). С. 4-11. URL: https://www.microcirc.ru/jour/article/view/303/237?locale=ru_RU (дата обращения: 28.07.2025). DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11.
- Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н., Сусли А.Б. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики // Эндокринология. 2017. Т. 22. № 2. С. 171-181. URL: <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/download/74/65> (дата обращения: 25.07.2025).
- Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019. № 18(2). С. 19-27. URL: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/412/335> (дата обращения: 25.07.2025). DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
- Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // Фундаментальные исследования. 2011. № 7. С. 248-252. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26768> (дата обращения: 06.07.2025).
- Воробьева И.В., Гигинеишвили Д.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Обзор // Офтальмология. 2012. № 9(3). С. 9-13. URL: https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/146?locale=ru_RU (дата обращения: 16.07.2025). DOI: 10.18008/1816-5095-2012-3-9-13.
- Сизиков В.И., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Быкова И.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007. № 10(1). С. 46-48. URL: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/5915?locale=ru_RU (дата обращения: 16.07.2025). DOI: 10.14341/2072-0351-5915.
- Arya A., Rana S., Gupta S., Singh L. Endothelial Dysfunction: An Evolving Target in Diabetic Nephropathy // Molecular Enzymology and Drug Targets. 2016. Vol. 2. № 1. DOI: 10.21767/2572-5475.10012.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-kak-tsentralnoe-zveno-patogeneza-hronicheskikh-bolezney> (дата обращения: 25.07.2025). DOI: 10.17750/KMJ2015-659.
- Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. № 16(1). С. 4-15. URL: https://www.microcirc.ru/jour/article/view/96?locale=ru_RU (дата обращения: 06.07.2025). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 1. С. 34–41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endotelialnoy-disfunktsii-patogeneticheskaya-rol-i-diagnosticheskoe-znachenie-obzor-literatury> (дата обращения: 24.07.2025).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилева З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск // Сахарный диабет. 2021. № 24(1S). С. 1-148. URL: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12802/10067?locale=ru_RU (дата обращения: 06.07.2025). DOI: 10.14341/DM12802.
- Palella E., Cimino R., Pullano S.A., Fiorillo A.S., Gulletta E., Brunetti A., Foti D.P., Greco M. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control // Int J Environ Res Public Health. 2020, Jan 1. Vol. 17(1). № 300. DOI: 10.3390/ijerph17010300. PMID: 31906326. PMCID: PMC6982208.
- Gero D. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. In: Lenasi H, editor. Endothelial dysfunction-old concepts and new challenges. London: Intechopen, 2018. P. 179–210. DOI: 10.5772/intechopen.71433.
- Ahmad S., Siddiqui Z., Rehman S., Khan M.Y., Khan H., Khanum S., Alouffi S., Saeed M. A glycation angle to look into the diabetic vasculopathy: cause and cure // Curr Vasc Pharmacol. 2017. Vol. 15(4). P. 352–364. DOI: 10.2174/1570161115666170327162639. PMID: 28356033.

18. Kohata Y., Ohara M., Nagaike H., Fujikawa T., Osaka N., Goto S., Fukase A., Kushima H., Hiromura M., Terasaki M., Mori Y., Fukui T., Ouchi M., Suzuki T., Hirano T., Yamagishi SI. Association of hemoglobin A1c, 1,5-anhydro-D-glucitol and glycated albumin with oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study // *Diabetes Ther.* 2020. Vol. 11(3). P. 655–665. DOI: 10.1007/s13300-020-00772-7. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31997224. PMCID: PMC7048877.
19. Ravi R., Ragavachetty Nagaraj N., Subramaniam Rajesh B. Effect of advanced glycation end product on paraoxonase 2 expression: Its impact on endoplasmic reticulum stress and inflammation in HUVECs // *Life Sci.* 2020. Vol. 246. № 117397. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117397. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32032646.
20. Sena C.M., Carrilho F., Seif R.M. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes: targeting inflammation. In: Lenasi H, editor. *Endothelial dysfunction-old concepts and new challenges*. London: Intechopen, 2018. P. 231–249. DOI: 10.5772/intechopen.76994.
21. Hack C.E., Zeerleder S. The Endothelium in Sepsis: Source of and a Target for Inflammation. // *Critical Care Medicine*. 2001. Vol. 29. P. S21–S27. DOI: 10.1097/00003246-200107001-00011. PMID: 11445730.
22. Gilliland C., Shah J., Martin J.G., Miller M.J. Jr. Acute Limb Ischemia // *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017 Dec. Vol. 20(4). P. 274–280. DOI: 10.1053/j.tvir.2017.10.008. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29224661.
23. Засимович В.Н., Иоскевич Н.Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза // *Новости хирургии*. 2017. Т. 25. № 6. С. 632–642. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/reperfuzionno-reoksigenatsionnyy-sindrom-kak-problema-rekonstruktivnoy-hirurgii-arteriy-pri-hronicheskoy-ishemii-nizhnih> (дата обращения: 24.07.2025).
24. Небылицин Ю.С., Лазуко С.С., Кутько Е.А. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей // *Вестник ВГМУ*. 2018. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-ishemii-reperfuzii-nizhnih-konechnostey> (дата обращения: 24.07.2025).