

**На правах рукописи**

**Семенова Дарья Александровна**

**ДЕРМАТОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ,  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

14.01.02. - эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва - 2013**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН и РАМН Дедов И.И.)

**Научный руководитель:**

**Токмакова Алла Юрьевна,**  
доктор медицинских наук

**Научный консультант:**

**Матушевская Елена Владиславовна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Бирюкова Елена Валерьевна,**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры эндокринологии и диабетологии  
ГБОУ ВП «Московский Государственный  
медико-стоматологический Университет»  
МЗРФ им. Евдокимова

**Смирнова Ольга Михайловна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник отделения  
программного обучения и лечения ФГБУ  
«Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России

**Ведущая организация:**

кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России

Защита состоится «   » \_\_\_\_\_ 2013 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного Совета  
Доктор медицинских наук

**Е.В. Суркова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Дерматопатии - одно из распространенных осложнений сахарного диабета. В большинстве опубликованных исследований сообщается, что поражения кожи наблюдаются у 30-50% пациентов с сахарным диабетом. Однако, если учитывать такие стертые признаки, как изменения сосудов и дериватов кожи, частота их достигает 100% (Майкл Т. МакДермотт, 2010).

Наиболее тесно ассоциирован с нарушением углеводного обмена липоидный некробиоз (ЛН) - воспалительное заболевание, для которого характерна дегенерация коллагена. При измерении уровня препрандиальной гликемии при ЛН нарушения углеводного обмена диагностируется в 60% случаев (Shaw Kenneth M., Cumminas Michael, 2012).

В последние годы дерматоз стал чаще регистрироваться в клинической практике, что может объясняться резким ростом заболеваемости сахарным диабетом в общей популяции. При сахарном диабете 1 типа, по литературным данным, ЛН отмечается в 0,3% - 6,5%, при сахарном диабете 2 типа - в 0,1-3%. (Ahmed I, 2006).

В 13-35% случаев у пациентов с очагами ЛН происходит формирование хронических раневых дефектов (Kalus AA, Chien AJ, Olerud JE, 2008), лечение которых требует значительных затрат. Есть указания на то, что липоидный некробиоз часто сочетается с микрососудистыми осложнениями сахарного диабета (диабетической ретинопатией и диабетической нефропатией) и является неблагоприятным прогностическим фактором течения основного заболевания (Leal Hernández M, Abellán Alemán J, Vicente Martínez R, et al., 2004). При длительном существовании язв при ЛН описаны случаи злокачественного перерождения (плоскоклеточной карциномы) (Lim, 2006).

Непредсказуемость течения ЛН с возможностью генерализации процесса или формированием хронических раневых дефектов придает проблеме важное медико-социальное значение. В тоже время этиология и патогенез ЛН недостаточно изучены. На сегодняшний день не существует общепринятых алгоритмов диагностики заболевания. Для окончательной верификации используется инвазивная процедура - эксцизионная биопсия кожи с последующей гистологической оценкой полученного материала.

На сегодняшний день недостаточен объем результатов исследований клинических особенностей пациентов с хроническими раневыми дефектами на фоне ЛН. Не известны предикторы, позволяющие на начальных этапах определить вероятность неблагоприятного течения дерматоза, отсутствует структурированный подход к организации динамического наблюдения за больными с СД и ЛН.

В связи с вышеизложенным, представляется целесообразным углубленное изучение патогенетических и клинических особенностей поражений кожи у лиц с СД 1 и 2 типа на модели ЛН с использованием современных лабораторно-инструментальных методов. Актуальными являются разработка алгоритмов

диагностики дерматоза, выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания, определение клинико-диагностических групп пациентов и оптимизация терапевтических подходов.

### **Цель работы**

Изучить патогенетические и клинические особенности поражений кожи у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа для определения наиболее эффективных методов ранней диагностики и прогнозирования течения дерматоза.

### **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность дерматопатий при СД в Московской популяции пациентов.
2. Выполнить комплексное клиническое обследование больных с СД и ЛН и на основе полученных данных выявить наиболее значимые факторы патогенеза дерматоза.
3. Оценить частоту развития и клинические особенности течения хронических раневых дефектов у пациентов с липоидным некробиозом и СД 1 и 2 типа.
4. Изучить состояние иммунитета у больных СД и ЛН, установить возможную взаимосвязь иммунологических и клинических особенностей ЛН.
5. Изучить структурные особенности кожи у пациентов с СД и ЛН
6. На основании сочетания факторов, детерминирующих течение ЛН, разработать методику формирования клинико-диагностических групп для оптимизации динамического наблюдения за данной категорией пациентов.

### **Научная новизна**

Впервые у пациентов с липоидным некробиозом и сахарным диабетом 1 и 2 типов проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование. Получены оригинальные данные о патогенетических механизмах развития дерматоза, взаимосвязи иммунных нарушений со степенью тяжести поражений кожи. Впервые, на основании сопоставления результатов УЗ-сканирования кожи и данных гистоморфологического исследования, сформулированы диагностически значимые признаки ЛН. Разработан комплекс информативных методик контроля ЛН, позволяющий оценивать состояние больного в динамике.

## **Практическая значимость**

На основании проведенного дерматологического, иммунологического, УЗ-морфометрического и гистологического исследований выработаны унифицированные алгоритмы диагностики липоидного некробиоза. Разработана система документирования течения заболевания. По результатам комплексного клинко-иммунологического обследования определены предикторы неблагоприятного течения ЛН. Полученные результаты позволили сформулировать принципы выделения клинко-диагностических групп пациентов с ЛН, разработать дифференцированные подходы к лечению дерматоза.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При обследовании когорты пациентов с дерматологическими заболеваниями была выявлена ассоциация нарушений углеводного обмена и ряда дерматозов (инфекционных заболеваний кожи, диабетической дерматопатии, рубеоза, липоидного некробиоза, acanthosis nigricans).
2. У пациентов с СД1 типа раневые дефекты наблюдаются реже, характеризуются большей площадью и более длительным течением, по сравнению с пациентами с СД 2 типа. У больных СД1 и ЛН было выявлено статистически значимое снижение оксигенации пораженной зоны, обусловленное нарушением кожной микроциркуляции. Значимым фактором риска развития хронических ран у пациентов с СД2 и ЛН по данным УЗДС и инфракрасной термометрии является нарушение венозного оттока.
3. Изучение иммунологического статуса лиц с СД 1 и 2 типов и ЛН показало, что риск развития хронических раневых дефектов выше при уровне CD95+ менее 300 или более 600. Была выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем экспрессии и интенсивностью флуоресценции TLR 2 и TLR 4 на моноцитах и степенью поражения кожи. Полученные результаты позволяют рассматривать данные показатели состояния иммунитета как предикторы неблагоприятного течения заболевания.
4. УЗ-сканирование кожи является достаточно информативным неинвазивным методом диагностики ЛН, позволяющим во многих случаях избежать проведения биопсии кожи у данной категории пациентов.
5. Предложенная бальная оценка выраженности ЛН и деление пациентов на клинко-диагностические группы позволяет эффективно осуществлять мониторинг течения дерматоза у лиц с СД, а также своевременно корректировать терапевтическую тактику

### **Апробация работы и публикации**

Материалы диссертации доложены на VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013 г), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012 г.), 48<sup>ой</sup> Научно-практической конференции Европейской ассоциации по изучению диабета (Берлин, Германия, 2012 г.).

Апробация диссертации проведена на межотделенческой научной конференции в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России 19 июня 2013 г. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, из них 5 статей в журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

### **Объем и структура работы.**

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста; состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 16 рисунками и 7 таблицами. Библиография из 241 наименований: 65 работы отечественных и 176 работ зарубежных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Исследование состоит из двух частей.

В первой части работы выполнялось аналитическое ретроспективное исследование. Был проведен эпидемиологический анализ архивных данных пациентов, обратившихся в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России с 2000 по 2010 год.

Вторая часть работы выполнена в дизайне проспективного открытого рандомизированного исследования с параллельными группами, в которое были включены пациенты с сахарным диабетом, находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении в ФГБУ Эндокринологический Научный Центр МЗРФ в период с 2010 по 2012 год.

### **Объект исследования.**

В первой части исследования ретроспективно оценивались нозологические формы дерматозов и состояние углеводного обмена 1100 пациентов на основании данных историй болезни.

Во второй части исследования было обследовано 110 пациентов с СД, в возрасте от 18 до 75 лет, которые, согласно клинической ситуации, были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 55 пациентов с СД и ЛН (37 с СД1 и 18 с СД2), вторую группу (контрольную) составили 55 пациентов с СД без поражений кожи (36 с СД1 и 19 с СД2). Рандомизация контрольной группы осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в Статистика 6.0, со стратификацией по полу и типу СД.

Из основной группы 20 пациентов было прослежено в течение 2 лет, 26 - в течение 1,5 лет, 9 - в течение 1 года. Пациенты контрольной группы обследовались однократно.

В соответствии с Российскими и зарубежными рекомендациями (Скрипкин, 1999; Patsatsi A, 2011), диагноз липоидного некробиоза ставился на основании характерной клинической картины. Основные элементы при ЛН представлены бляшками и пятнами от желтовато-красного до бурого цвета, с четкими границами, незначительно возвышающимися по периферии. Поверхность элемента гладкая, блестящая, может наблюдаться легкое шелушение, в центральной части атрофия с характерным блеском и наличием множественных телеангиэктазий.

### **Методы исследования**

Проводился сбор анамнеза и физикальное обследование. Уровень компенсации углеводного обмена определялся по гликированному гемоглобину (HbA1c) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления на аппарате D-20 («Bio-Rad Laboratories», США). Проводился скрининг поздних осложнений СД (анализ МАУ, СКФ, по формуле MDRD, прямая офтальмоскопия, оценка состояния периферического кровотока и иннервации). Уровень маркера апоптоза CD 95+ определяли на проточном цитометре FACSCalibur с использованием моноклональных антител («Becton, Dickinson and Company», США). Уровень экспрессии TLR2, TLR3 и TLR4 на моноцитах и нейтрофилах измеряли на проточном цитометре FACSCalibur («Becton, Dickinson and Company», США). Мониторинг напряжения кислорода кожи ( $TcpO_2$ ) осуществляли на аппарате оксимонитор «ТСМ-30» («Radiometer», Дания). Термометрия кожи голени осуществлялась электронным термометром DT 635 («A and D company Ltd», Япония). УЗ-сканирование кожи проводили на аппарате Voluson 730 («General Electric», США) высокочастотным линейным датчиком (20 МГц). Световая микроскопия биоптатов кожи проводилась на аппарате Leica DM1000 («Leica», Германия).

При разработке системы бальной оценки течения ЛН, были использованы принципы, положенные в основу разработки шкал при других дерматологических заболеваниях: SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*, 1993; 186(1): 23-31.), PASI (psoriasis area severity index- система оценки тяжести псориаза) (Dayal S, 2010).

### **Методы статистического анализа**

Для описания признаков, распределение которых соответствует нормальному, приведены значения среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm sd$ ), в альтернативном случае для описания использовались медиана и квартили  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . Для сравнения количественных признаков применялись непараметрические методы (u-критерий Манна-Уитни). В случае сравнения нескольких групп использовался критерий Крускала-Уоллиса. Анализ связи признаков определялся методом Спирмена, для описания

использовался коэффициент ранговой корреляции  $r$ . Для сравнения качественных признаков применялся точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат. Для сравнения частот бинарного признака в двух группах был применен метод отношения шансов и 95% доверительный интервал. Оценка влияния различных факторов на исследуемую переменную проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Нулевая гипотеза ( $H_0$ ) отвергалась при  $p \leq 0,05$ .

*Мощность исследования.* На основании предварительных данных, объем групп, требуемый для выявления 20% разницы толщины дермы в участках ЛН по сравнению со здоровой кожей по УЗ морфометрии должен составить не менее 20 пациентов ( $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,90$ ). На основании данных литературы, объем групп, требуемый для выявления повышения уровня TLR2 на моноцитах периферической крови на 25 % должен составить не менее 30 пациентов (15 основной группы, 15 контрольная группа) ( $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,90$ )

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Распространенность дерматопатий при сахарном диабете

При анализе данных 1100 амбулаторных карт было выявлено, что возраст пациентов варьировал от 18 до 75 лет, средний возраст составлял  $49 \pm 11,8$  лет. Большая часть больных относилась к возрастной группе от 40 до 60 лет (54 %). СД был выявлен у 110 (10%) всех обследованных, из них СД 2 типа – в 90% случаев, СД1 - в 10% случаев. Демографические и клинические данные пациентов с СД представлены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и клинические данные пациентов с дерматопатиями и сахарным диабетом

	Всего	СД1	СД2
Число обследованных	110	12	98
Пол (М/Ж)	50/60	5/7	45/53
Возраст (M±sd), лет	58,1± 15,42	28,2±10,57	61±12,3
Возраст дебюта СД (M±sd), лет	47,6±12,1	22,6±7,2	50,8±10,2

Средняя длительность диабета у пациентов с дерматозами составляла  $10,5 \pm 14,1$  лет, уровень HbA1c -  $9,6 \pm 2,1\%$ , то есть в данной выборке преобладали пациенты с длительным декомпенсированным СД 2 типа.

Структура заболеваний кожи среди всех обследованных приведена на рис. 1



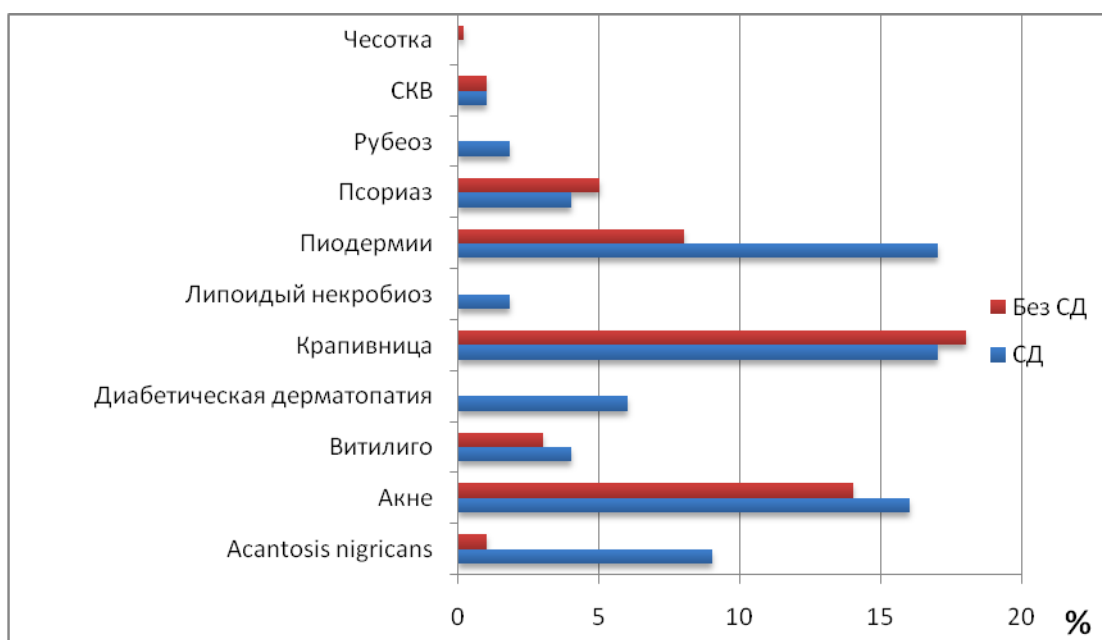


Рис.1. Частота встречаемости заболеваний кожи у обследованных пациентов (n=1100)

Распространенность дерматопатий была одинаковой среди мужчин и женщин. Не было выявлено статистически значимых отличий частоты дерматозов у пациентов с СД 1 и 2 типа. У большинства пациентов (70%) выявлено комбинированное поражение кожи (более, чем одно заболевание).

У пациентов с СД преобладали инфекционные поражения кожи - 41,2%, у пациентов без нарушений углеводного обмена данная патология регистрировалась статистически значимо реже - 15% ( $p=0,000001$ , точный критерий Фишера). Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями кожи у лиц с СД являлись микозы – 30%, вторыми по распространенности были бактериальные инфекции - пиодермии 17(16%).

Задачей исследования также являлась оценка распространенности заболеваний кожи, считающихся специфичными для нарушения углеводного обмена. Сопоставление частот дерматозов с помощью точного критерия Фишера в группе больных с СД и лиц с нормальным углеводным обменом позволило установить статистически значимые различия. Диабетическая дерматопатия была отмечена у 7 пациентов с СД (6%), рубеоз - у 2 (1,8%), ЛН - у 2 (1,8%). У пациентов без СД данные заболевания не были выявлены. Различия были статистически значимы ( $p=0,0000004$ ,  $p=0,01$  и  $p=0,01$  соответственно). Acanthosis nigricans был зафиксирован у 10 (9%) пациентов с СД, что было статистически значимо выше ( $p=0,0005$ ), чем у пациентов без СД - 11 (1%). Таким образом, инфекционные заболевания кожи, диабетическая дерматопатия, рубеоз, ЛН и acanthosis nigricans могут рассматриваться как маркеры нарушенного углеводного обмена.

### Изучение дерматопатий при сахарном диабете на модели ЛН.

Наиболее специфичным поражением кожи при СД является ЛН. В связи с развитием хронических раневых дефектов в очагах ЛН дерматоз является серьезной медико-социальной проблемой, поэтому именно это заболевание изучалось во второй части исследования.

Клиническая характеристика обследованных пациентов приведена в табл. 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов

Клинические характеристики	ЛН+СД		СД1	СД2
	СД 1	СД 2		
Число обследованных	37	18	36	19
Пол (М/Ж)	6/31	2/16	7/29	4/15
Возраст (М±sd), лет	27,5± 8,4	63,2±6,4	29,6±7,1	58,63±7,2
Длительность СД (М±sd), лет	16,8±6,9	15,1±6,7	17,3±5,2	13,4±7,1
НвА1с (М±sd), %	9,5±2,1	9,7±2,7	8,9±2,6	10,1±3,8
Длительность ЛН (М±sd), лет	7,9±4,7	10,6±6,8	-	-

Все больные находились в состоянии декомпенсации основного заболевания. Среди пациентов с ЛН преобладали лица женского пола (85%). Соотношение СД1/СД2 среди пациентов с ЛН составило 2/1, тогда как по литературным данным абсолютное большинство больных имеют СД 1 в соотношении 8/1 (Wee SA, Possick P, 2004). Видимо результаты обусловлены тем, что за последнее десятилетие число лиц с СД2 стремительно увеличилось, и, соответственно, возросло число больных с редко регистрировавшимся ранее сочетанием СД2 и ЛН.

В группе СД1 у 35 больных ЛН локализовался на голенях, у 2 больных выявлено мультифокальное поражение (голени, бедра, стопы, плечо, кисти). В группе СД2 очаги располагались только на голенях у 14 больных, мультифокальное поражение наблюдалось у 4 пациентов. Среднее количество очагов липоидного некробиоза у больных СД 1 - 3.3 (от 1 до 7), у пациентов СД2 – 4 (от 1 до 8).

Данные о структуре осложнений диабета в различных подгруппах больных представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Осложнения сахарного диабета, выявленные у пациентов, включенных в исследование.

Осложнения СД	СД 1 +ЛН	СД 2 +ЛН	СД 1 без ЛН	СД 2 без ЛН
Диабетическая ретинопатия:	18(49%)	9(56%)	7(20%)	5(23%)
Непролиферативная	8 (22%),	5(26%)	4(12%)	2(9%)
Препролиферативная	3 (8%),	2(10%)	3(8%)	2(9%)
пролиферативная	7 (19%)	2(20%)	0	1(5%)
Диабетическая нефропатия:	19(51%)	11(61%)	7(24%)	5(25%)
Стадия микроальбуминурии	10 (27%)	6(33%)	4 (12%)	3(15%)
Стадия протеинурии	5 (13%)	3(17%)	3 (8%)	2(10%)
Стадия ХПН	4 (11%)	2(11%)	1 (4%)	0
Диабетическая нейропатия	25 (100%)	18 (100%)	12 (48%)	9(47%)

Из приведенных результатов следует, что у пациентов с ЛН статистически значимо чаще отмечались диабетическая ретинопатия ( $p=0,03$ , метод хи –квадрат) и диабетическая нефропатия ( $p=0,04$ , метод хи –квадрат), что может быть связано с общностью механизмов возникновения и прогрессирования заболеваний.

Оценка состояния периферической иннервации (по результатам определения тактильной, температурной и вибрационной чувствительности) подтвердила наличие нейропатии у всех больных сахарным диабетом и ЛН, включенных в исследование. Отмечено выраженное снижение тактильной и температурной чувствительности в очагах ЛН, что подтверждает важную роль нарушений нервной трофики в патогенезе кожных поражений. Диабетическая нейропатия, ведущая к снижению, а иногда и к полной потере периферической чувствительности, в сочетании с механической травмой может являться фактором риска развития раневых дефектов при ЛН. Возникшие раневые дефекты поздно диагностируются, их течение приобретает хронический характер.

Уровень HbA1c у лиц с СД 1 и 2 типа и ЛН составил  $9,5\pm 2,1$  и  $9,7\pm 2,7$  соответственно и статистически значимо не отличался от уровня пациентов с диабетом без ЛН ( $8,9\pm 2,6$  и  $10,1\pm 3,8$ ;  $p=0,1$ , критерий Крускала-Уоллиса). При анализе показателей липидного спектра сыворотки крови не было выявлено статистически значимых отличий уровней общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ)

сыворотки у обследованных всех групп (критерий Крускала-Уоллиса). Следует отметить, что уровень ХС и ХС-ЛПНП в пределах целевых значений в обеих группах регистрировался лишь у 18,6% пациентов, что характерно для плохо контролируемого диабета.

Результаты транскутанной оксиметрии мягких тканей голени представлены на рис. 2.

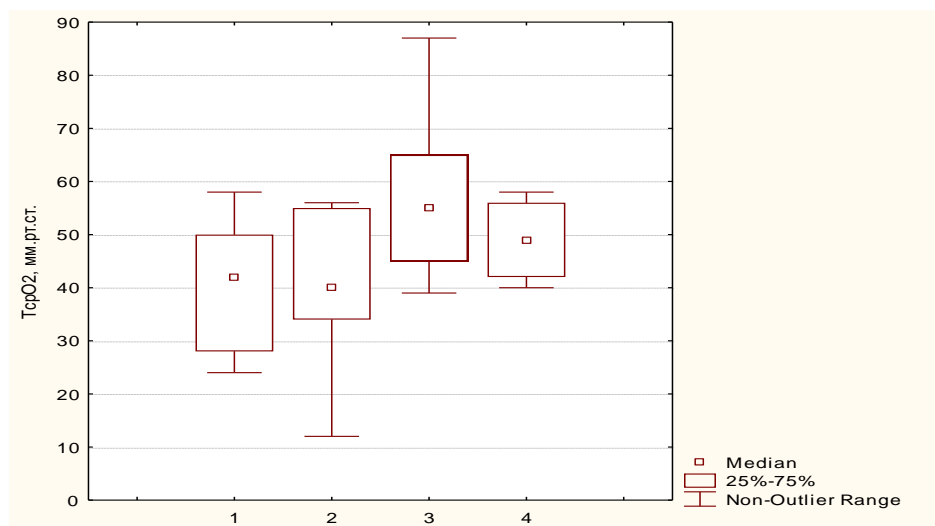


Рис. 2. Оксигенация мягких тканей нижних конечностей у пациентов с ЛН 1.  $T_{sp}O_2$  у пациентов СД1 в очаге ЛН 2.  $T_{sp}O_2$  у пациентов СД2 в очаге ЛН 3.  $T_{sp}O_2$  у пациентов СД1 вне очага ЛН 4.  $T_{sp}O_2$  у пациентов СД2 вне очага ЛН

Наиболее низкие показатели  $T_{sp}O_2$  в зоне ЛН отмечены в группе лиц с СД1. У больных СД2 признаки локальной ишемии были менее выраженными, что, вероятно, связано с лучшей оксигенацией на фоне пареза артерий, вызванного автономной нейропатией. В очагах ЛН выявлена относительная локальная гипоксия: наблюдалось статистически значимое снижение показателей напряжения кислорода мягких тканей области дефекта кожи в сравнении с симметричными непораженными участками и с данными контрольной группы ( $p=0,012$  и  $p=0,006$  соответственно, U-критерий Манна-Уитни). Статистически значимых отличий показателей видимо здоровой кожи у больных с ЛН и этих же показателей в контрольной группе не выявлено.

При инфракрасной термометрии кожи было отмечено статистически значимое повышение температуры в участках липоидного некробиоза ( $p=0,0001$ , U-критерий Манна-Уитни). В среднем повышение температуры в очаге составило  $0,85 \pm 0,06$  градуса  $C^\circ$ . Возникновение термоасимметрий у пациентов с ЛН можно связать с локальным воспалительным процессом.

Статистически значимая гиперемия нижних конечностей может быть следствием нарушений венозного оттока. Для уточнения состояния периферического кровотока у всех пациентов было проведено дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей. Признаков гемодинамически значимых стенозов и окклюзий артериального отдела сосудистой системы у пациентов с ЛН выявлено не было. У 31% лиц с ЛН регистрировались нарушения венозного оттока (клапанная недостаточность

v.saphena parva и сброс крови по перфорантным венам) как результат варикозной болезни и постромбофлебетического синдрома. В контрольной группе венозные нарушения регистрировалась у 11% пациентов. Различия между группами были статистически значимы ( $p=0,03$ , критерий хи-квадрат). Было отмечено, что частота хронической венозной недостаточности статистически значимо выше у пациентов с ЛН и СД2 ( $p=0,00001$ , критерий хи-квадрат). Этот факт можно объяснить более старшим возрастом лиц с СД2 и высокой распространенностью среди них ожирения, которое является фактором риска развития варикозной болезни. Согласно полученным данным, венозная патология может считаться одним из факторов развития и прогрессирования ЛН.

Из 55 пациентов с ЛН, у 19 на момент обследования или в анамнезе регистрировались хронические раневые дефекты различной площади и глубины. Характеристика поражений представлена в табл. 4.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с хроническими ранами нижних конечностей при ЛН

	СД 1 типа	СД 2 типа
Количество пациентов с хроническими раневыми дефектами на момент обращения	4	5
Количество пациентов с хроническими раневыми дефектами в анамнезе	5	7
М/Ж	1/3	0/5
Возраст Me [Q25; Q75], лет.	21,5[17;26]	62[61;67]
Длительность СД Me [Q25; Q75], лет	11[6;16]	24[17;27]
НвА1с Me [Q25; Q75], %	9,1[8,7;10]	12,1[12;12,6]

Согласно полученным результатам, все больные ЛН с раневыми дефектами находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена. У пациентов с СД 2 и ЛН хронические раневые дефекты отмечались статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с СД1 и ЛН (27,8% и 10,8% соответственно,  $p=0,017$ , критерий хи-квадрат).

Согласно классификации Wagner у большинства больных определялись дефекты I и II ст. Более подробная характеристика поражений представлена в табл 5.

Таблица 5

Клиническая характеристика хронических раневых дефектов у пациентов с ЛН и СД 1 и 2 типа

	СД1	СД2

Длительность существования раневого дефекта Me [Q25; Q75], мес.	7,1[6,8; 8,7]	5,23[3,6; 6,1]
Глубина раневого дефекта по Wagner:		
- I ст.	50%	60%
- II ст.	50%	40%
Площадь раневого дефекта (M±σ), см <sup>2</sup>	6,52[5,8;6,4]	5,2[5,0; 6,1]

У пациентов с СД2 типа хронические раневые дефекты имели более благоприятное течение: их площадь и длительность течения были статистически значимо меньше ( $p=0,039$  и  $p=0,041$ , критерий Манна-Уитни).

При оценке возможной взаимосвязи длительности СД и частоты развития раневых дефектов у пациентов с СД1 выявлена слабая положительная корреляция ( $r=0,43$ ,  $p=0,04$ ). Также при транскутанной оксиметрии у пациентов с ЛН и СД1 выявлена обратная корреляционная зависимость уровня парциального давления кислорода в очаге и развития раневых дефектов ( $r=-0,4$ ;  $p=0,042$ ). У пациентов с СД2 подобной ассоциации не выявлено.

У 72 пациентов с СД были определены иммунологические показатели. Для статистического анализа зависимости уровня маркеров апоптоза CD95<sup>+</sup> (Fas) и степени поражения кожи пациенты были ранжированы следующим образом: пациенты с СД без ЛН - 0, пациенты с СД и ЛН без раневых дефектов - 1, с СД и ЛН с раневыми дефектами в анамнезе - 2, с СД и ЛН с хроническими язвенными дефектами на момент обследования - 3.

График зависимости представлен на рис.5

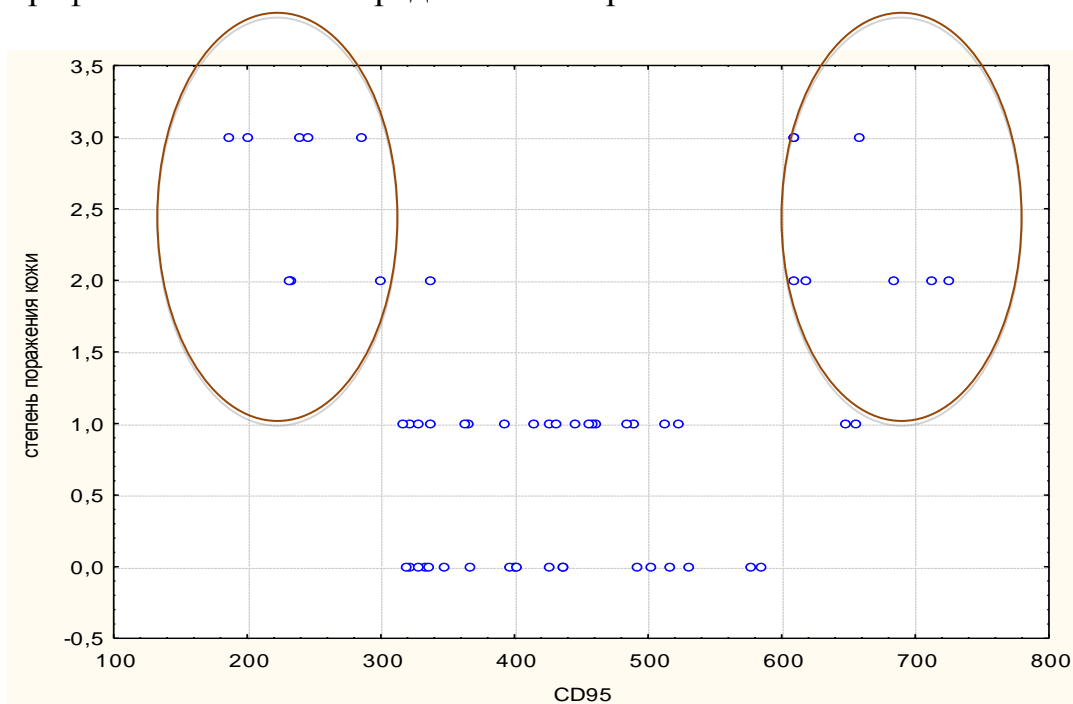


Рис 5. Зависимость степени поражения кожи от уровня уровня маркеров апоптоза CD95+ (Fas)

Установлено, что пациенты с СД и ЛН при абсолютных значениях CD95+ более 600 имеют в 3 раза больше шансов (95%ДИ[1,2; 8,3]), а при уровне CD95+ менее 300 в 7 раз больше шансов (95%ДИ [1,2; 19,7]) образования хронических раневых дефектов. В группе пациентов без ЛН значения CD95+ находились в интервале от 300 до 600. Таким образом, определение абсолютного количества CD95+ у пациентов с СД и ЛН может быть использовано для оценки риска развития хронических раневых дефектов у данной категории больных.

46 пациентам с СД и ЛН были определены уровни Толл-подобных рецепторов.

У пациентов с СД1 была отмечена обратная корреляционная зависимость между интенсивностью флуоресценции, уровнем экспрессии TLR2 на моноцитах и степенью поражения кожи ( $r=-0,66$ ;  $p=0,009$ ), а также между уровнем экспрессии TLR2 на нейтрофилах и степенью поражения кожи ( $r=-0,49$ ;  $p=0,01$ ). У пациентов с СД2 также была отмечена обратная корреляция степени поражения кожи с интенсивностью флуоресценции ( $r=-0,87$ ;  $p=0,004$ ), и с уровнем экспрессии TLR2 на моноцитах (%) ( $r=-0,58$ ;  $p=0,002$ ). Результаты представлены на рис. 7.

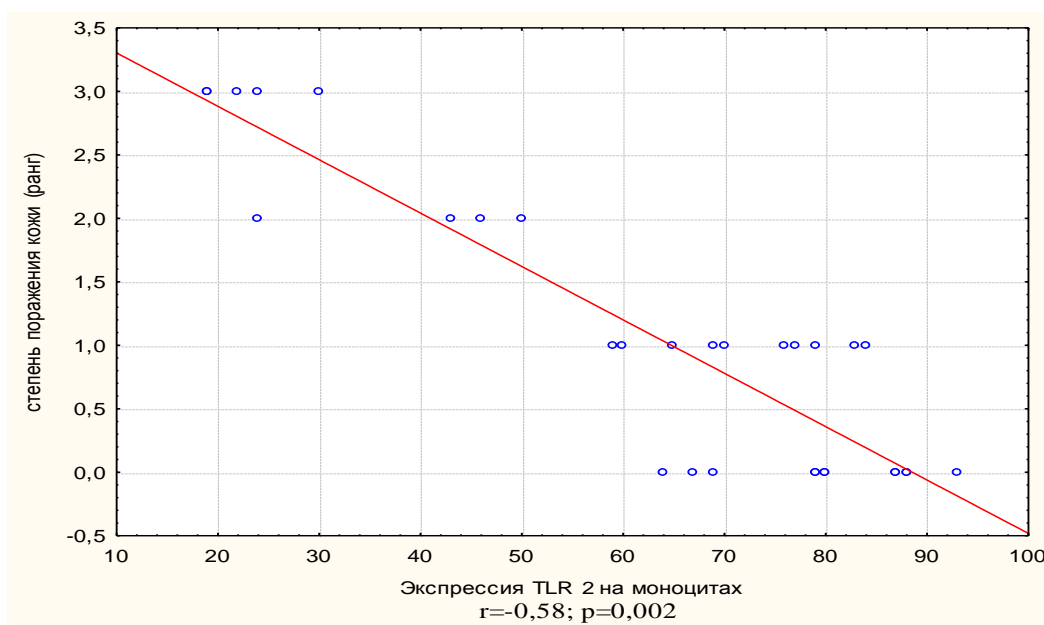


Рис. 7

Зависимость степени поражения кожи при ЛН у пациентов СД 2 типа от уровня экспрессии TLR2 на моноцитах

Была выявлена отрицательная корреляция степени поражения кожи с интенсивностью флуоресценции и уровнем экспрессии TLR3 на нейтрофилах и моноцитах ( $r=-0,43$ ;  $p=0,03$  и  $r=-0,4$ ;  $p=0,04$ ) и TLR4 на моноцитах ( $r=-0,5$ ;  $p=0,01$  и  $r=-0,42$ ;  $p=0,03$ ).

Значимое снижение TLR-2 и TLR-4 подтверждает важную роль иммунных нарушений в патогенезе ЛН и может свидетельствовать в пользу инфекционной гипотезы возникновения заболевания. Выявленные изменения могут быть связаны с интернализацией TLR после активации в процессе иммунного ответа. После клеточной активации цитоплазматическая мембрана реструктурируется, поверхностные TLR интернализируются и, в последствии, вновь экспрессируются на поверхности клетки. Полученные данные объясняют неэффективность применения агонистов TLR2 (имиквимоид) при ЛН, в отличие от других аутоиммунных поражений кожи. В тоже время, эффективными могли бы стать ингибиторы TLR. В нашей стране препараты мало изучены, в Европе, США и Канаде они проходят III фазу клинических испытаний (A. Krieg and P. Payette Coley Pharmaceuticals, Ottawa, Canada; Pawar, R. D., Ramanjaneyulu, A., Kulkarni, O. P., Lech, M., Segerer, S., Anders, H. J., 2007).

Анализ всех обнаруженных взаимосвязей позволил разработать теоретическую модель патогенеза ЛН, которая рассматривает развитие заболевания с точки зрения взаимодействия метаболических, иммунных, микроциркуляторных, генетических факторов в их связи с внешней средой. (рис.17)

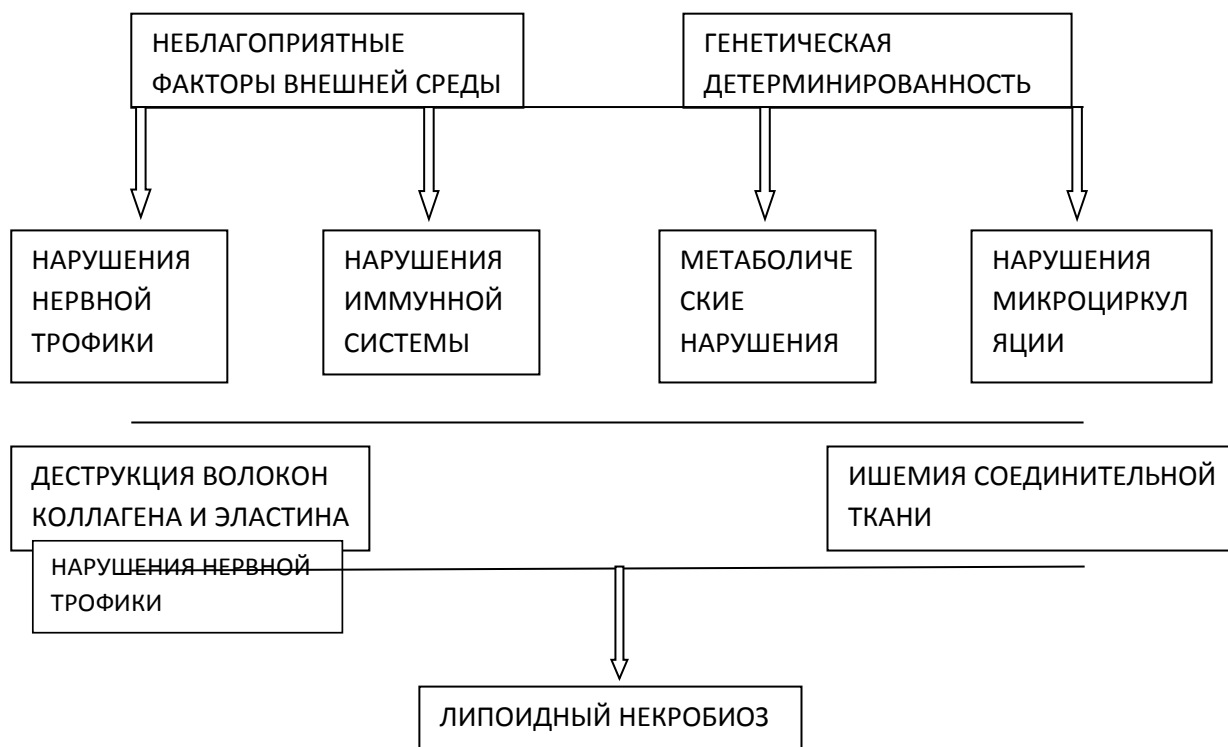


Рис. 17 Модель патогенеза ЛН

Непосредственная причина появления очагов ЛН, распад коллагеновых волокон, детерминирована генетической предрасположенностью к синтезу аномального коллагена, а также склонностью к аутоиммунным нарушениям. Фактором, непосредственно вызывающим дисфункцию фибробластов, вероятно, служит местная гипоксия, являющаяся результатом венозных и



микроциркуляторных нарушений. Состояние кровотока тканей регулируется также вегетативной нервной системой, обладающей трофотропной функцией и обеспечивающей, в норме, адекватный уровень перфузии благодаря динамическому изменению тонууса кровеносных сосудов и скорости локального кровотока. Ишемия может приводить к высвобождению цитокинов, катализирующих аномальный фиброгенез. По всей видимости, возникновение ЛН происходит при одномоментном вовлечении всех звеньев патогенеза. Прерывание этой патогенетической цепи (желательно не только на одном, но на нескольких уровнях) явится залогом успешной терапии ЛН.

Всем пациентам с дерматопатиями было проведено УЗИ–сканирование кожи. Было выявлено, что у пациентов с классической формой ЛН (по классификации ВОЗ, 1985) медиана толщины дермы в очаге поражения статистически значимо больше ( $p=0,0005$ , U-критерий Манна-Уитни), чем симметричных участков неизменной кожи (0,17см [0,15; 0,19] и 0,14 см [0,12; 0,16] соответственно). Также отмечались неравномерная эхоплотность дермы со снижением эхогенности, нечеткость границы дермы и подкожно-жировой клетчатки, что может быть обусловлено гранулематозным воспалением и разрушением волокон дермы, некробиозом соединительной ткани (рис. 8,9).

1  
2  
3

1 →  
2 →  
3 →

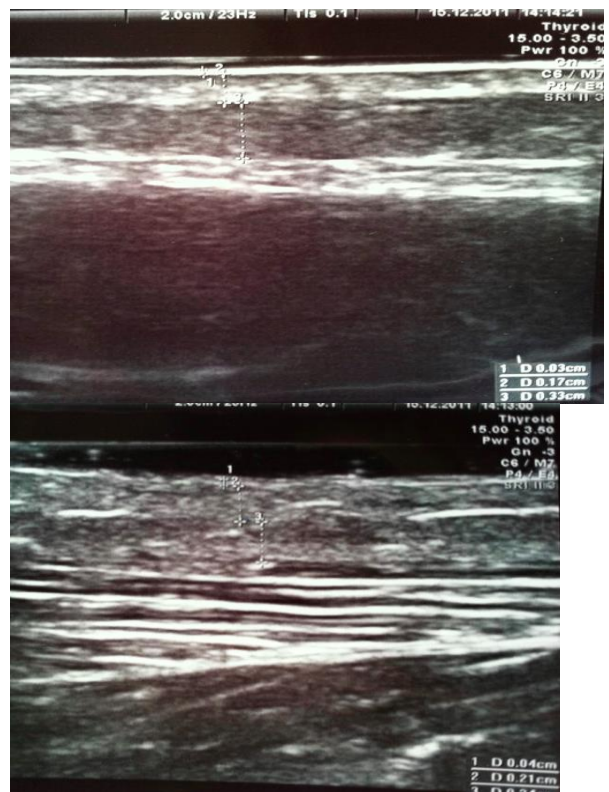


Рис. 8 Результат ультразвукового сканирования нормальной кожи.

1. Эпидермис.
2. Дерма.
3. Подкожная жировая ткань

Рис. 9 Результат ультразвукового сканирования очага ЛН

1. Атрофия эпидермиса

2. Утолщение дермы, со снижением экзогенности,

3. Отсутствие границы между дермой и подкожно-жировой клетчаткой

Был проведен анализ корреляции поражений кожи у пациентов с ЛН и толщины дермы в очаге. Была выявлена сильная положительная корреляция утолщения дермы с выраженностью поражений кожи ( $r=0,68$ ,  $p=0,00006$ )(рис. 10). Предиктором формирования хронических раневых дефектов являлось утолщение дермы, превышающее 0,06 см (ОШ=5,2 (95%ДИ [2,17; 8,03]).

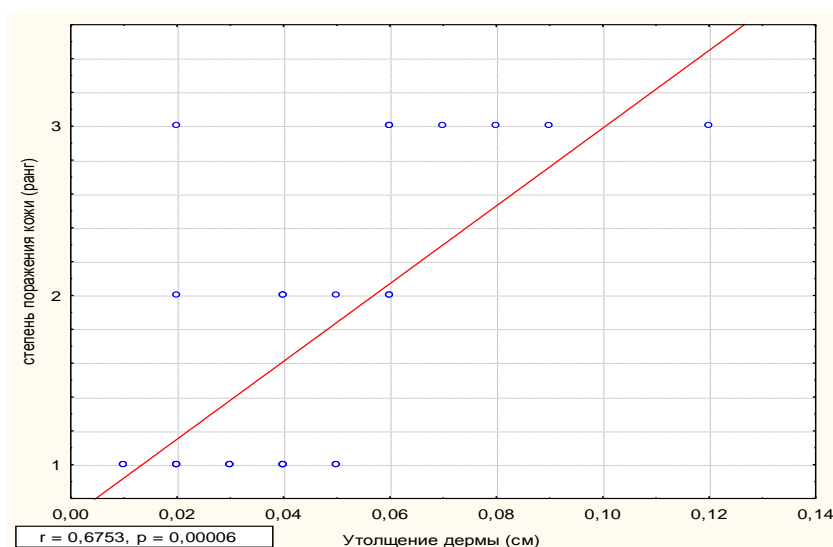


Рис. 10 Зависимость поражений кожи у пациентов с ЛН и сахарным диабетом от утолщения дермы в очаге ЛН по сравнению со здоровой кожей.

У 12 больных очаги локализовались на коже тыльной поверхности кистей, в подмышечной впадине, на туловище. Отмечались красно-коричневые папулезные элементы кольцевидных очертаний 1- 6 см в диаметре. Данная клиническая картина может наблюдаться как при кольцевидной гранулеме, так и при форме липоидного некробиоза по типу кольцевидной гранулемы. При УЗ-сканировании кожи у 4 из 12 пациентов не было отмечено признаков, характерных для ЛН: наблюдались четкая граница между дермой и подкожной жировой клетчаткой, незначительное утолщение дермы.

С целью окончательной верификации диагноза пациентам была проведена эксцизионная биопсия кожи пораженных участков с последующим световой микроскопией полученного материала. У 4 пациентов с сомнительной УЗ -картиной была диагностирована кольцевидная гранулема. В верхнем и среднем слоях дермы наблюдались хронические инфильтраты и гранулематозное воспаление. Обнаруживались ограниченные очаги дегенерации коллагена, окруженные инфильтратом из палисаднообразно расположенных гистиоцитов (рис.11). Диагноз липоидного некробиоза был установлен у 8 из 12 пациентов. Были выявлены более обширные и глубокие

очаги дегенерации коллагена с явлениями фиброза, гиперплазия капилляров, вовлечение в патологический процесс глубоких отделов дермы и подкожной жировой клетчатки, обнаруживались инфильтраты гигантских многоядерных клеток, в некоторых случаях атрофия эпидермиса над очагом (рис. 12).

Полученные данные коррелировали с результатами УЗ- сканировании кожи, при котором в очагах ЛН наблюдались статистически значимое утолщение дермы, со снижением эхогенности, отсутствие границы между дермой и подкожно-жировой клетчаткой, атрофия эпидермиса.

Таким образом, УЗ-морфометрия является информативным неинвазивным методом диагностики клинически сходных дерматозов у лиц с сахарным диабетом, позволяющим существенно дополнить общепринятые клинические методы и во многих случаях избежать проведения биопсии кожи у данной категории пациентов. УЗ-сканирование кожи может быть использовано у пациентов с сахарным диабетом и липоидным некробиозом для прогнозирования течения заболевания.

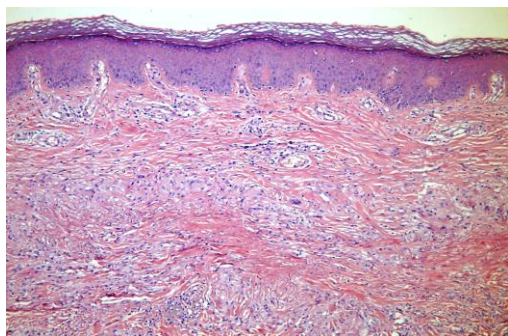


Рис. 12 Кольцевидная гранулема. Ограниченный очаг дегенерации коллагена, окруженный гистицитарным палисадообразным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

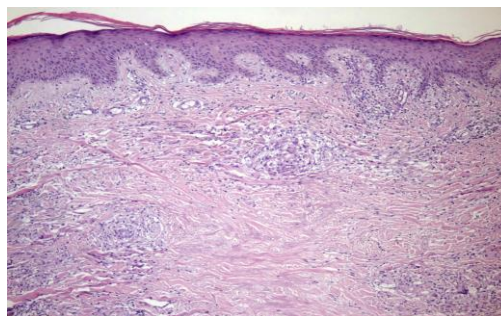


Рис. 13 Липоидный некробиоз. Обширные нечетко ограниченные очаги дегенерации коллагена, фиброз, периваскулярные и диффузные преимущественно гистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

В задачу исследования входила разработка системы балльной оценки дефекта кожи у больных ЛН, которую можно было бы использовать как для исходной количественной характеристики клинических проявлений заболевания, так и для контроля их динамики и последующей статистической обработки результатов.

Работа проводилась в два этапа: 1- разработка системы оценки; 2 - проверка ее надежности и чувствительности.

Отбор наиболее информативных признаков, производился экспертным методом. К ним были отнесены число очагов, их площадь,

активность процесса, наличие раневых дефектов. 4-х ранговая оценка признаков отражена в табл. 6

Таблица 6

4-х ранговая оценка проявлений ЛН

Признаки	БАЛЛЫ			
	0	1	2	3
Площадь очага	-	до 10 кв.см	10-25 кв.см.	более 25 кв.см
Активность процесса	-	Стадия атрофии, появления новых очагов в течение предыдущих 2-х месяцев не было	Активная стадия при отсутствии новых очагов в предыдущие 2 месяца, либо очаг в стадии атрофии при появлении новых очагов в предыдущие 2 месяца	Активная стадия при появлении новых очагов в предыдущие 2-а месяца
Наличие раневых дефектов	-	Раневые дефекты не зарегистрированы	Раневые дефекты в анамнезе	Раневые дефекты на момент обследования

Каждый признак оцениваются в баллах. Оценка производится по формуле:  $Оц = \sum (Пл * Ак * РД)$ , где:

Оц- суммарная оценка клинических проявлений в баллах

Пл - площадь каждого очага (в баллах)

Ак - активность процесса (в баллах)

РД – наличие раневых дефектов (в баллах)

Более высокие баллы свидетельствуют в пользу большей выраженности клинических проявлений ЛН.

Были оценены очаги поражения у всех обследованных пациентов. Определение выраженности клинических проявлений по предлагаемой методике позволяет оценить исходную тяжесть заболевания: при

классической форме оценка до 10 баллов свидетельствует в пользу легких проявлений, от 10 до 20 - об умеренных, более 20 - о тяжелых проявлениях ЛН. После разработки системы балльной оценки было проведено определение основных характеристик, которым должен удовлетворять диагностический тест, а именно надежности и чувствительности.

Для определения надежности теста группа больных (10) была оценена по разработанной методике специалистами ФГБУ ЭНЦ МЗРФ; сопоставлялись результаты, которые дали разные врачи, оценивавшие клинические проявления у одних и тех же больных независимо друг от друга. Коэффициенты корреляции суммарных оценок и оценок, данных специалистами по каждому из признаков варьировали от 0.78 до 0.92, что свидетельствует в пользу высокой воспроизводимости теста при его использовании различными лицами.

Чувствительность метода, означающая его пригодность для оценки динамики состояния пациента, была апробирована на 38 больных: клинические проявления оценивались по предложенной методике при первичном осмотре и через год. Одновременно осуществлялась общепринятая качественная клиническая оценка. Под клиническим выздоровлением подразумевалось полное исчезновение очагов поражения или появление на их месте пигментных пятен, отсутствие субъективных ощущений; значительное улучшение фиксировалось при выраженном уменьшении размеров очага, исчезновении признаков прогрессирования заболевания - регрессе яркого цвета элементов, отсутствии новых очагов; улучшение означало побледнение очагов уменьшение уплотнения, отсутствие новых очагов. Результаты сравнительного анализа балльной оценки и общепринятой качественной клинической оценки позволили определить следующие критерии эффективности терапии в отношении регресса кожных проявлений ЛН: выздоровление - уменьшении исходного показателя клинических проявлений до 0 ; значительное улучшение - уменьшение исходного показателя на 6 и более баллов; улучшение - уменьшение исходного показателя на 1-5 баллов. Чувствительность метода оказалась выше при классической форме ЛН по сравнению с атипичными.

Таким образом, предложен надежный и чувствительный тест для динамической оценки кожных проявлений ЛН. Преимуществом его перед существующей качественной системой оценки клинических проявлений ЛН является возможность получения количественных показателей, пригодных для статистической обработки данных.

Суммируя полученные результаты, можно предложить следующую схему оценки состояния больных с ЛН. В условиях амбулаторной сети с этой целью целесообразно использовать разработанные балльные системы оценок, в условиях специализированной клиники – дополнительно к этому современные лабораторно-инструментальные методы (табл. 7)

Таблица 7

Современный алгоритм оценки состояния пациента с ЛН

Учреждение, осуществляющее медицинское наблюдение	Методы оценки
Поликлиника	Оценка в баллах
Специализированное отделение стационара	Оценка в баллах, УЗИ-сканирование кожи, транскутанная оксиметрия, термометрия, оценка периферической иннервации, дуплексное исследование сосудов нижних конечностей, иммунологическое обследование (маркеры апоптоза, TLR 2,3,4)

Разработка терапевтических подходов при ЛН требует выделения клинически однородных групп этих больных, сходных также и по прогнозу течения болезни. Следует отметить, что клиничко-реабилитационные группы выделяют при многих дерматологических заболеваниях (ограниченная склеродермия, псориаз, СКВ)[Nast A, 2007, Zen, 2012 ], но исследования по ЛН в отечественной и мировой литературе отсутствуют.

При разработке клиничко-диагностических групп больных с ЛН в основу была положена методика, принятая исследователями при дерматозах [Zen M, 2012, Hasegawa M, 2010] и адаптированная с учетом решаемых задач.

Задача заключалась в научно-обоснованном определении основных факторов, детерминирующих характер течения ЛН.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа были определены достоверность и сила влияния на характер течения болезни 11 факторов, отобранных на основании литературных данных и с учетом клинического опыта: пол; возраст, в котором началось заболевание; возраст на момент осмотра; длительность заболевания; наличие у родственников системных аутоиммунных заболеваний; распространенность процесса; преобладающая стадия процесса; степень компенсации углеводного обмена; дислипидемия); наличие микрососудистых осложнений СД – ДР и ДН; снижение уровня TLR, утолщение дермы по данным УЗИ-сканирования.

Использованы данные 46 больных ЛН, течение заболевания у которых прослежено на протяжении не менее не менее 1,5 лет, в среднем 1,7 года. Согласно полученным результатам достоверное влияние на тип течения оказали следующие факторы: наличие ДР и ДН, снижение TLR, утолщение дермы по данным УЗИ-сканирования. Уровень компенсации углеводного обмена и наличие дислипидемии не оказались в числе факторов, достоверно определявших прогноз болезни, хотя по данным литературы, эти серологические показатели относятся к признакам неблагоприятного течения ЛН (Бутов Ю.С, Васенова В.Ю., Ильина Т.А., Хрусталева Е.А., 1999). Возможно, это связано с малым числом наблюдений в выборке, при которых наблюдались отклонения по вышеуказанным признакам. На отсутствие достоверного детерминирующего влияния изученных факторов

на течение ЛН могли погрешности, связанные с математической процедурой факторного анализа (недостаточно правильное и точное деление соответствующих признаков на градации, либо субъективизм при делении признаков на градации в силу отсутствия четких количественных критериев). Однако эти же ограничения существовали и при анализе факторов, достоверность влияния которых на течение болезни доказана, что позволяет сделать вывод о том, что выявленные нами факторы действительно являются основными при определении прогноза течения болезни.

Поскольку не один из факторов не является изолированным и оказывает свое влияние на исход болезни в сочетании с действием остальных, необходимо было определить их типичное сочетание у больных ЛН. Для этого был использован метод кластерного анализа. Выявлены три типа характерных сочетаний рассмотренных признаков, которые и были положены в основу клинко-диагностических групп. К первой клинко-диагностической группе были отнесены пациенты, у которых отсутствуют выраженные иммунологические нарушения (снижение Толл-рецепторов), микрососудистые осложнения, значимое утолщение дермы по данным УЗИ-морфометрии. Ко второй - пациенты с СД1 или СД2 при наличии 1 фактора риска (иммунологические нарушения, микрососудистые осложнения или утолщение дермы). К третьей клинко-диагностической группе были отнесены пациенты с СД 2 типа выраженными иммунологическими нарушениями (снижение Толл-рецепторов), микрососудистыми осложнениями и утолщением дермы по данным УЗИ-сканирования. Исходя из различий между группами, разработаны дифференцированные программы лечения.

К первой КДГ было отнесено 7 пациентов, ко второй - 31, к третьей - 8. Выраженность клинических проявлений, согласно разработанной нами балльной оценке, существенно различалась в группах с преобладанием более легких случаев в первой и наиболее тяжелых в третьей. Наличие достоверных различий между группами по характеру течения заболевания, доказывает правильность определенных критериев подразделения пациентов ЛН, а также подтверждает значительные различия между выделенными группами по потенциалу к выздоровлению. Исходя из этих различий были разработаны дифференцированные терапевтические подходы к ведению пациентов с ЛН.

Пациенты первой клинко-диагностической группы имеют наиболее благоприятный прогноз течения заболевания. Цель их реабилитации заключается в достижении полного регресса клинических проявлений ЛН либо стойкого значительного улучшения состояния пациентов при минимальных сроках и затратах на лечение. Необходима коррекция углеводного обмена. С учетом благоприятного течения заболевания у данной группы, диспансерное наблюдение рекомендуется проводить 1 раз в год.

Пациенты второй группы характеризуются наличием факторов риска неблагоприятного течения заболевания. Цель реабилитации этих больных заключается в достижении стойкого улучшения состояния пациентов, стабилизации процесса. Диспансерное наблюдение должно проводиться с частотой 2 раза в год.

Лечение пациентов третьей клинко-диагностической группы представляется наиболее сложным вследствие наличия факторов, повышающих вероятность прогрессирующего течения ЛН (распространенность процесса, слабая иммунная защита, наличие хронических раневых дефектов). Цель реабилитации этих пациентов заключается в предупреждении развития осложнений ЛН, удлинении ремиссий. Учитывая факторы риска неблагоприятного течения заболевания, диспансерное наблюдение рекомендовано проводить 1 раз в 3 месяца.

С появлением новых эффективных методов лечения будут меняться терапевтические подходы и критерии эффективности мероприятий, однако принцип дифференцированного назначения терапии в зависимости от принадлежности пациента к той или иной клинко-диагностической группе, на наш взгляд должен сохранить свое основополагающее значение.

## ВЫВОДЫ

1. Среди заболеваний кожи, регистрирующихся у московской популяции лиц с СД, статистически значимо преобладают инфекционные заболевания кожи (41,2%,  $p < 0,005$ ), диабетическая дерматопатия (6%,  $p < 0,005$ ), рубецоз (1,8%,  $p < 0,05$ ), липоидный некробиоз (1,8%,  $p < 0,05$ ), acanthosis nigricans (9%,  $p < 0,005$ ), что позволяет рассматривать их как маркеры нарушения углеводного обмена.
2. Для пациентов с СД и ЛН характерно более тяжелое течение основного заболевания, что выражается в более частой регистрации микрососудистых осложнений (диабетическая ретинопатия - 60%,  $p < 0,05$ , диабетическая нефропатия - 56%,  $p < 0,05$ ), при сходном с контрольной группой уровне компенсации углеводного обмена.
3. Для пациентов с СД1 и хроническими раневыми дефектами на фоне ЛН характерны большой стаж основного заболевания и выраженность поздних микрососудистых осложнений. Раневые дефекты у этой группы характеризуются большей площадью ( $p < 0,05$ ), и более длительным течением ( $p < 0,05$ ), в отличие от больных с СД2, раневые дефекты у которых отмечаются чаще ( $p < 0,05$ ) при более благоприятном течении.
4. У лиц с СД2 и ЛН одним из патогенетических звеньев развития хронических ран является нарушение венозного оттока, что было выявлено по данным УЗДС и инфракрасной термометрии. Нарушения локальной гемодинамики у больных с СД1 обусловлено микроангиопатией, что подтверждается достоверным снижением оксигенации пораженной зоны ( $p < 0,05$ ).



5. Большому риску развития хронических раневых дефектов подвержены те больные с СД и ЛН, у которых уровень CD95+ менее 300 или более 600, что позволяет рассматривать данный показатель как один из важных прогностических признаков течения заболевания.
6. Изучение иммунологического статуса у лиц с СД1 и 2 типов и ЛН выявило обратную корреляционную зависимость между уровнем экспрессии и интенсивностью флуоресценции TLR 2 на моноцитах и степенью поражения кожи ( $r=-0,68$ ,  $p<0,005$ ), а также обратную корреляцию интенсивности флуоресценции и экспрессии TLR 4 ( $r=-0,64$ ,  $p<0,005$ ) на моноцитах и степени поражения кожи. Это позволяет рассматривать данные показатели состояния иммунитета в качестве маркеров развития хронических раневых дефектов.
7. Диагностически значимым маркером формирования хронических ран у больных с СД и ЛН является утолщение дермы в некробиотическом очаге по сравнению со здоровой кожей ( $r=0,68$ ,  $p<0,005$ ), что определяется по результатам УЗ-сканирования

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Бальная оценка выраженности ЛН и деление пациентов на клинко-диагностические группы позволяет эффективно осуществлять мониторинг течения дерматоза у лиц с СД, а также своевременно корректировать терапевтическую тактику.
2. Определение таких иммунологических показателей как TLR2, TLR4 и CD 95+ дает возможность прогнозировать вероятность развития хронических ран у лиц с СД и ЛН, проводить адекватные профилактические мероприятия в группе высокого риска.

УЗ-сканирование кожи показано всем пациентам с СД и ЛН, что позволит своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития хронических ран в некробиотических очагах.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности/ Семенова Д.А., Токмакова А.Ю. // «Сахарный диабет»-2011.-№4-С. 51-54
2. Вопросы патогенеза и терапии липоидного некробиоза у пациентов с сахарным диабетом/Семенова Д.А. // «Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии» №4, 2011 с.61-67

3. Предикторы развития хронических раневых дефектов мягких тканей нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и липоидным некробиозом/ Семенова Д.А., Репина Е.А., Степанова С.М., Прокофьев С.А., Матушевская Е.А., Токмакова А.Ю.// Проблемы эндокринологии - 2012. - №6. - С.13-18
4. Клинические особенности липоидного некробиоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа/Семенова Д.А.// Журнал «Клиническая геронтология»- 2012-№7-8, стр. 23-27
5. Возможности эхографии в диагностике и дифференциальной диагностике липоидного некробиоза у больных сахарным диабетом//Семенова Д.А., Бобров М.А., Казанцева И.А., Бондаренко О.Н., Орлов Ю.Ю., Зайцева Е.Л., Матушевская Е.В., Токмакова А. Ю.//VI Всероссийский Диабетологический конгресс 19-22 мая 2013, Сборник тезисов С. 98
6. Маркеры липоидного некробиоза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа// Семенова Д.А., Степанова С. М., Бондаренко О.Н., Прокофьев С.А., Репина Е.А., Матушевская Е.В., Токмакова А. Ю.//VI Всероссийский конгресс эндокринологов 27-31 мая 2012, С.207
7. Orlov Leg ulcers predictors in patients with necrobiosis lipoidica and diabetes mellitus type 1 /Semenova D.A., S.A. Prokofev, E.A. Repina, A.U. Tokmakova, S.M. Stepanova, E.V. Matushevskaya, O.N. Bondarenko, U.U. // Diabetologia. – Vol. 55. – Suppl. 1. – October 2012. – S. 482 (№ 1185)
8. Клинические и морфологические особенности липоидного некробиоза у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 тип/Семенова Д.А., Бобров М.А., Казанцева И.А., Бондаренко О.Н., Зайцева Е.Л., Матушевская Е.В., Токмакова А.Ю. «Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии». В печати

## 9. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

10. НвА1с – гликированный гемоглобин А1с
11. r - коэффициент корреляции Спирмена
12. ТсрО<sub>2</sub> – транскутанная оксиметрия
13. ДН - диабетическая нейропатия
14. ДР – диабетическая ретинопатия
15. ЛН - липоидный некробиоз
16. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
17. ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
18. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
19. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
20. ЛПС – липополисахариды
21. СД - сахарный диабет
22. СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
23. СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
24. СДС – синдром диабетической стопы
25. ТГ – триглицериды

26.ХС – общий холестерин сыворотки крови



