

Руководства Международной Рабочей Группы по диабетической стопе (IWGDF) по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете

Практические
рекомендации

7 Руководств

Разработка и
методология





РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ IWGDF

Nicolaas C. Schaper, председатель,
Jaap J. van Netten, ученый секретарь,
Jan Apelqvist, Sicco A. Bus, Robert Fitridge,
Fran Game, Matilde Monteiro-Soares,
Éric Senneville

ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

www.iwgdfguidelines.org/contact
www.iwgdfguidelines.org

ДИЗАЙН-МАКЕТ

Simon Christiaanse
www.simonchristiaanse.com

СПИСОК АВТОРОВ ПЕРЕВОДА НА РУССКИЙ ЯЗЫК

Гурьева Ирина Владимировна, д.м.н., профессор

Врач-эндокринолог, врач-хирург, заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва; член Международной ассоциации лечения диабетической стопы «D-Foot International»

Бреговский Вадим Борисович, д.м.н., профессор

Врач-эндокринолог кабинета «Диабетическая стопа» СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический Центр №1», СПб территориальный диабетологический центр, г. Санкт-Петербург; член RUSFAS (Российская ассоциация хирургов стопы и голеностопного сустава)

Завацкий Вячеслав Владимирович,

Врач-сосудистый хирург, врач-эндоваскулярный хирург, заведующий сосудистым отделением Александровской больницы; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург; член Российского общества хирургов; член Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов; член Региональной организации "Хирургическое общество - раны и раневые инфекции"

Дадян Марк Артурович, переводчик, лингвист

Член Гильдии «Мастера литературного перевода», член жюри Международного конкурса переводчиков «Косинус»

Выражаем благодарность компании «Герофарм» за оказанную поддержку в подготовке русского издания



Практические рекомендации по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете

Обновленная информация IWGDF 2023



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Nicolaas C. Schaper¹, Jaap J. van Netten^{2,3}, Jan Apelqvist⁴,
Sicco A. Bus^{2,3}, Robert Fitridge⁵, Fran Game⁶, Matilde
Monteiro-Soares^{7,8,9}, Eric Senneville¹⁰, on behalf of the
IWGDF Editorial Board

ИНСТИТУТЫ

¹Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI
Institute, Maastricht, The Netherlands

²Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department
of Rehabilitation Medicine, Meibergdreef 9, 1105 AZ
Amsterdam, the Netherlands

³Amsterdam Movement Sciences, program Rehabilitation,
Amsterdam, the Netherlands

⁴Department of Endocrinology, University Hospital of
Malmö, Sweden

⁵ Faculty of Health and Medical Sciences, University of
Adelaide, Adelaide, Australia

⁶ Department of Diabetes and Endocrinology, University
Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust,
Derby, UK

⁷ Portuguese Red Cross School of Health – Lisbon, Lisbon,
Portugal

⁸ MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade
Informação e Decisão em Saúde, Faculty of Medicine of
the University of Porto, Porto, Portugal

⁹ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine Oporto University,
Porto, Portugal

¹⁰ Department of Infectious Diseases Gustave Dron
Hospital, Tourcoing; Univ-lille, France





КРАТКИЙ ОБЗОР

Синдром диабетической стопы, осложняющий течение диабета, – это источник мучительных страданий для пациента и значительных расходов для системы здравоохранения. Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС) с 1999 г. публикует регулярно обновляемые международные Руководства, основанные на доказательной базе по профилактике, лечению синдрома диабетической стопы и уходу за пациентами с этим синдромом. В издании 2023 г. все Руководства МРГДС обновлены на основе систематических обзоров литературы, а рекомендации сформулированы экспертами в различных дисциплинах и областях знания со всего мира. Кроме того, впервые публикуется руководство по диагностике и лечению активной нейроостеоартропатии Шарко (НОАШ) у лиц с диабетом.

В настоящем документе, Практических руководствах МРГДС, мы излагаем основные принципы классификации, профилактики и лечения заболеваний стопы при диабете на основе семи Руководств МРГДС. Мы также стремимся описать организационные уровни успешной профилактики и лечения заболеваний стопы, связанных с диабетом, в соответствии с указанными принципами, а также публикуем приложения, призванные помочь при обследовании стопы. Информация в Практических руководствах предназначена для мирового сообщества профессионалов в сфере здравоохранения, занятых лечением пациентов с диабетом и уходом за ними.

Результаты многочисленных исследований по всему миру свидетельствуют в пользу того, что реализация принципов профилактики и лечения ведет к уменьшению частоты связанных с диабетом ампутаций нижних конечностей. Бремя заболеваний стопы и число ампутаций растут быстрыми темпами, причем относительно в большей степени это относится к странам со средними и низкими доходами. Изложенные руководящие принципы призваны также содействовать определению стандартов профилактики и ухода в этих странах.

Мы надеемся, что обновленные Практические руководства продолжат служить справочным документом для специалистов в области здравоохранения, стремящихся к снижению глобального бремени синдрома диабетической стопы.



1. ВВЕДЕНИЕ

В Практических руководствах Международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС) описываются основные принципы профилактики и лечения заболеваний стопы при диабете. Настоящий документ подытоживает нижеследующие доказательные Руководства МРГДС (издание 2023 г., с дополнениями и уточнениями):

- Профилактика язвенного поражения стопы у пациентов с диабетом (1)
- Классификация язв стопы при диабете (2)
- Диагностика и лечение инфекции стопы у пациентов с диабетом (3)
- Диагностика и лечение заболеваний периферических артерий у пациентов с язвой стопы и диабетом (4)
- Разгрузка стопы при ее язвенном поражении у пациентов с диабетом (5)
- Терапевтическое вмешательство в целях лучшего заживления язв стопы у пациентов с диабетом (6)
- Активная нейроостеоартропатия Шарко (7)

Авторы, выступая в качестве членов редакционной коллегии МРГДС, обобщили информацию из семи Руководств, а также представили дополнительные рекомендации, основанные на мнениях экспертов-специалистов в отдельных областях. Эти Практические руководства необходимо рассматривать как сокращенный и упрощенный документ, который следует использовать в качестве резюме ключевых вопросов профилактики и лечения заболеваний стопы при диабете. Читатель может получить подробную справочную информацию в различных руководствах (1–7) и основных систематических обзорах (8–18). Если текст резюме будет отличаться от информации в любом из указанных Руководств, мы предлагаем читателю обратиться к конкретному Руководству. Семь основанных на доказательствах Руководств разработаны в соответствии с методологией GRADE, как описано в отдельном документе (19). Для удобства чтения мы не указывали силу рекомендаций в соответствии с GRADE (т. е. рекомендации сильные или условные), а также не проводили подробный разбор рекомендаций в Практических руководствах. Поскольку терминология в этой междисциплинарной области иногда может быть неясной, мы также отсылаем читателя к самостоятельному документу – Определениям и критериям МРГДС (20).

По сравнению с предыдущей версией настоящих Практических руководств (обновление 2019 г.: (21)) в издании 2023 г. содержатся дополнения: несколько новых рекомендаций в различных разделах на основе обновленных руководящих принципов; систематизированные принципы лечения язв стопы на основе очередности принятия клинических решений, а также рекомендации МРГДС по диагностике и лечению активной нейроостеоартропатии Шарко. В издание также включено приложение по измерению артериального давления на лодыжке и пальцах ног. Настоящее обновление 2023 г. заменяет собой все предыдущие версии Практических руководств.

Информация в этих Практических руководствах предназначена для мирового сообщества специалистов в сфере здравоохранения, занятых лечением лиц с диабетом и синдромом диабетической стопы и уходом за ними. Изложенные принципы могут подлежать адаптации или изменению с учетом местных обстоятельств, в том числе региональных различий в социально-экономической ситуации, степени доступности и потенциала ресурсов здравоохранения, а также различных культурных факторов.



2. СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Заболевания стопы при диабете включают одно или несколько из следующих заболеваний и состояний стопы на фоне развивающегося или ранее диагностированного у пациента сахарного диабета: периферическая нейропатия, заболевание периферических артерий (ЗПА), инфекция, язва(-ы), НОАШ, гангрена или ампутация нижних конечностей. Язвы стопы выступают одним из самых серьезных осложнений диабета, будучи причиной снижения качества жизни пациента, а также существенных финансовых затрат. Более того, заболевание накладывает значительное бремя на семью пациента, медицинские учреждения и соответствующих специалистов, а также на общество в целом.

Несмотря на то что распространенность и спектр язвенных поражений стопы при диабете варьируют в разных регионах мира, патофизиологические механизмы развития язвенного поражения у большинства больных схожи. Как правило, язвы развиваются у пациента с диабетом, подвергнутого воздействию одного или нескольких факторов риска, таких как периферическая нейропатия и/или ЗПА, в сочетании с провоцирующим событием. Нейропатия ведет к утрате чувствительности и в ряде случаев к деформации стопы. Утрата защитной чувствительности (УЗЧ), деформации стопы и ограниченная подвижность ее суставов могут привести к ненормальной биомеханической нагрузке на стопу. Это создает высокое механическое напряжение в некоторых областях, в ответ на которое обычно возникает утолщение кожи (мозоль). Впоследствии мозоль приводит к дальнейшему увеличению нагрузки на стопу, часто с подкожным кровоизлиянием, и в конечном итоге к возникновению язвы (см. Рис. 1). Кроме того, у пациентов с нейропатией даже незначительная травма (например, от неподходящей обуви либо при механическом или термическом повреждении) может спровоцировать язву стопы. Какова бы ни была первопричина язвы, продолжительное пребывание в вертикальном положении при утрате чувствительности стопы ухудшает заживление язвы.

Рисунок 1: Механизм язвенного поражения стопы при повторяющемся или избыточном механическом воздействии



У подавляющего большинства пациентов с язвенным поражением стопы при диабете диагностируется нейропатия. ЗПА, как правило, атеросклеротической природы, присутствует у 50% таких пациентов и выступает важным фактором риска нарушения заживления ран, гангрены и ампутации нижних конечностей.



Лишь у небольшой части пациентов с тяжелым ЗПА язвы стопы имеют чисто ишемическую этиологию; они обычно болезненны и могут быть следствием незначительной травмы. Однако в большинстве случаев язвы стопы либо чисто нейропатические, либо нейроишемические, т.е. представляют собой следствие нейропатии и (или) ишемии. У пациентов с диабетом и нейроишемическими язвами соответствующие симптомы могут отсутствовать из-за нейропатии, несмотря на тяжелую ишемию стопы. Хотя в тканях стопы может наблюдаться связанная с диабетом микроангиопатия, она, по-видимому, не играет роль основной причины язв или плохого заживления ран.

В целях снижения бремени заболеваний стопы при диабете необходима стратегия, включающая элементы классификации, профилактики, обучения пациентов и персонала, стандартизированной оценки и многопрофильного лечения, тщательного контроля и наблюдения. Суть такой стратегии изложена ниже, в разделах настоящих Практических руководств.



3. ПРОФИЛАКТИКА ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ СТОПЫ

Если в клинику поступил пациент с диабетом без язв стопы, то, согласно Руководству МРГДС по профилактике (1), следует выделить пять ключевых элементов стратегии предотвращения язвенного поражения:

1. Идентификация пациента по факторам риска язвенного поражения стопы.
2. Регулярный осмотр и обследование стоп пациента, подверженного риску язвенного поражения.
3. Структурированное обучение пациентов, членов их семей и специалистов в области здравоохранения.
4. Содействие повседневному ношению подходящей обуви.
5. Коррекция факторов риска язвенного поражения.

3.1 ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВЫСОКОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТА

Рекомендуется ежегодно обследовать пациента с диабетом и крайне низким риском язвы стопы (уровень риска 0 по шкале МРГДС) на наличие признаков или симптомов УЗЧ и/или ЗПА, чтобы определить, подвержен ли он риску язвенного поражения стопы. Отсутствие симптомов у пациента с диабетом не исключает заболевания стопы; у него могут присутствовать бессимптомная нейропатия, ЗПА, предъязвенные признаки или даже язва. Ежегодный скрининг стопы включает оценку или обследование согласно пунктам, изложенным ниже:

- Язва стопы: определить наличие или отсутствие язвенного поражения стопы.
- Утрата защитной чувствительности: оценить посредством одного из методов, перечисленных ниже (подробнее см. Приложение 1):
 - Восприятие давления: монофиламент Семмес–Вайнштейна массой 10 г.
 - Восприятие вибрации: камертон с частотой 128 Гц.
 - Если монофиламент или камертон недоступны, следует протестировать тактильное восприятие: кончиком указательного пальца легко дотронуться до верхушек пальцев обеих стоп пациента на 1–2 секунды.
- Сосудистый статус: перемежающаяся хромота в анамнезе, пальпация пульса на стопе.

Если у пациента диагностированы УЗЧ или ЗПА, то он подвержен риску возникновения язвы (Таблица 1) и должен пройти дальнейшее обследование. УЗЧ обычно бывает спровоцирована полинейропатией, связанной с диабетом. Если диагноз поставлен впервые, то обычно возникает необходимость дальнейшего изучения анамнеза и обследования для выяснения этиологии и последствий; однако эти вопросы выходят за рамки настоящего Руководства.

Перед проведением любой хирургической операции на стопе у пациента с диабетом следует установить наличие УЗЧ и статуса ЗПА с целью оценки целесообразности и риска проведения процедуры.



3.2 РЕГУЛЯРНЫЙ ОСМОТР И ОБСЛЕДОВАНИЕ ЛИЦА, ПОДВЕРЖЕННОГО РИСКУ ЗАБОЛЕВАНИЙ СТОПЫ (РИСК >1 ИЛИ 1+ ПО ШКАЛЕ МРГДС)

Если в результате ежегодного скрининга стоп пациент идентифицирован как подверженный риску, рекомендуется провести комплексное обследование. Оно включает в себя следующие тесты или виды обследования для детальной оценки риска и информирования пациента о планах лечения:

- Подробный анамнез: наличие язвы стопы и ампутации нижних конечностей в анамнезе, диагноз терминальной стадии хронической почечной недостаточности, предыдущее обучение уходу за стопами, социальная изоляция, неадекватный доступ к системе здравоохранения и финансовые ограничения, боли в стопе (при ходьбе или в состоянии покоя) или онемение, уровень подвижности.
- Сосудистый статус: в случае отсутствия пульса на стопах или наличия других признаков ЗПА рассмотреть возможность проведения доплерографии стоп в сочетании с измерением артериального давления на лодыжке и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также на пальцах ног и пальце-плечевого индекса (ППИ) (см. Приложение 2).
- Кожа: оценить цвет, температуру, наличие мозоли или отека, грибковой инфекции, признаков предъязвенного поражения, таких как кровоизлияние или трещины.
- Кости/суставы: проверить на наличие деформаций (например, когтеобразного или молоткообразного пальца), аномально больших костных выступов или ограниченной подвижности суставов. Осмотреть стопы пациента в положении как лежа, так и стоя.
- Когнитивный дефицит.
- Обувь: неподходящая или неудобная обувь либо отсутствие обуви.
- Ненадлежащий уход за собой, например, неправильно подстриженные ногти, невымытые стопы.
- Физические ограничения, которые могут помешать самостоятельному уходу за стопами (например, снижение остроты зрения, ожирение).
- Осведомленность об уходе за стопами.

После обследования стоп необходимо провести стратификацию каждого пациента с использованием системы категорий (стратификации) риска, приведенной в Таблице 1, в целях планирования последующих процедур скрининга и лечения. Наиболее подверженные риску образования язв области стопы показаны на Рис. 2.

Пациент с зажившей язвой стопы подвержен наиболее высокому риску повторного язвенного поражения, при этом статус стопы надлежит определять, как ремиссию. Такому пациенту требуется пожизненная стратегия профилактики язвообразования с участием группы квалифицированных медицинских специалистов, которые способны рассмотреть все ключевые аспекты профилактики язвы как часть комплексного лечения. В каждом случае выявленная во время процедуры скрининга язва стопы подлежит лечению в соответствии с принципами, изложенными в разделе 4.

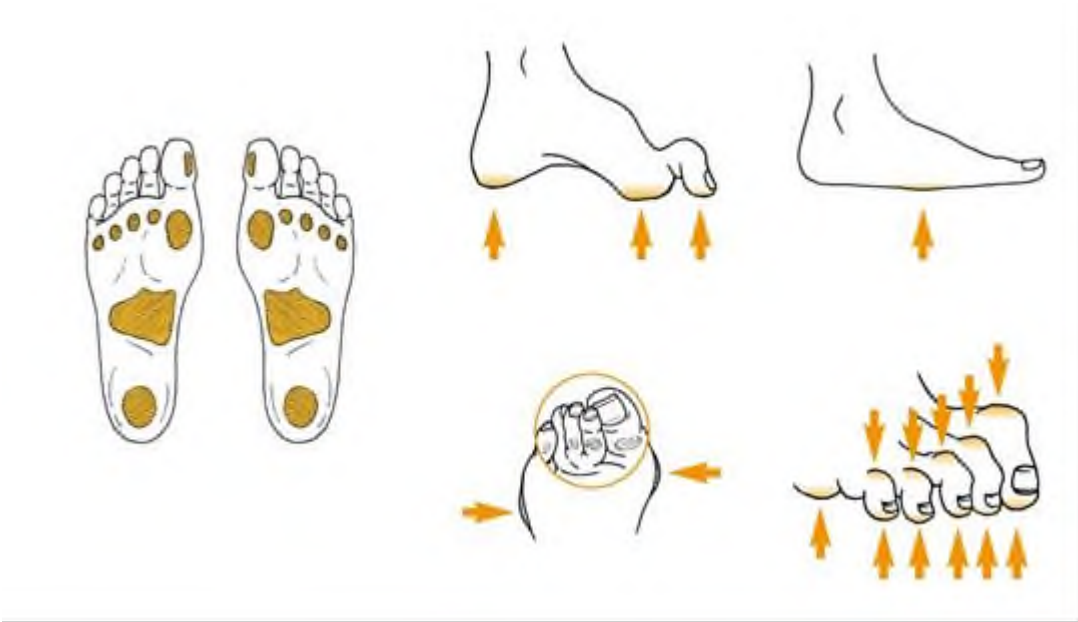


Таблица 1: Система стратификации риска язвообразования МРГДС (2023 г.) и соответствующая частота скрининга стопы

Категория	Риск язвенного поражения	Характеристики	Частота скрининга*
0	Крайне низкий	Нет УЗЧ и признаков ЗПА	Ежегодно
1	Низкий	УЗЧ или ЗПА	Каждые 6–12 месяцев
2	Средний	УЗЧ + ЗПА или УЗЧ + деформация стопы или ЗПА + деформация стопы	Каждые 3–6 месяцев
3	Высокий	УЗЧ или ЗПА и один или более из следующих признаков: - язва стопы в анамнезе - ампутация нижней конечности (малая или большая) - терминальная стадия хронической почечной недостаточности	Каждые 1–3 месяца

Примечания: УЗЧ = утрата защитной чувствительности; ЗПА = заболевание периферических артерий; *частота скрининга основана на экспертном мнении ввиду отсутствия опубликованных доказательных исследований эффективности определенных интервалов.

Рисунок 2: Области стопы в наибольшей степени подверженные риску язвенного поражения





3.3 ОРГАНИЗАЦИЯ СТРУКТУРИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ В ИНТЕРЕСАХ ПАЦИЕНТОВ, ИХ СЕМЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ УХОДА ЗА СТОПАМИ И ПОМОЩЬ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ УХОДЕ ЗА СТОПАМИ

Обучение, представленное в структурированной, организованной и воспроизводимой форме, широко рассматривается как важный элемент профилактики язвенного поражения стопы при диабете. Цель состоит в том, чтобы расширить знания человека о самостоятельном уходе за стопами и защитных моделях поведения, а также повысить его мотивацию и развить навыки такого поведения. В частности, лицам, подверженным риску >1 или $1+$ или выше по шкале МРГДС, рекомендуется ежедневно мыть и осматривать стопы и научиться распознавать (предъ)язвенные поражения. В случае обнаружения тревожных признаков пациенту рекомендуется немедленно обратиться к квалифицированному медицинскому специалисту для получения дополнительной консультации.

Пациентам следует рекомендовать использование смягчающих средств для увлажнения сухой кожи и всегда ходить в носках и обуви как в помещении, так и на улице. Особое внимание следует уделить тому, что ношение только носков в помещении не защитит стопы, поскольку необходимы и носки, и обувь. Преподаватель должен продемонстрировать человеку определенные навыки, например, как правильно стричь ногти на ногах (строго по прямой линии). Член медицинской бригады должен проводить структурированное обучение (см. примеры инструкций в Приложении 3) индивидуально или в небольших группах пациентов, в несколько сессий, с периодическим подкреплением и желательно сочетая методы. Обучение должно быть приемлемым с культурных позиций, учитывать гендерные различия и соответствовать принципам медицинской грамотности и личным обстоятельствам пациента. Важно оценить, усвоил ли пациент с диабетом (и в идеале каждый близкий член семьи или лицо, обеспечивающее уход) суть сообщения, мотивирован ли он действовать и следовать рекомендациям и имеет ли достаточные навыки ухода за собой.

Кроме того, медицинские сотрудники, предоставляющие эти инструкции, должны сами проходить периодическое обучение для развития собственных навыков ухода за пациентами, подверженными риску язвенного поражения стопы.



3.4 СОДЕЙСТВИЕ РАЗВИТИЮ ПРИВЫЧКИ НОСИТЬ ПРАВИЛЬНУЮ ОБУВЬ

У пациентов, подверженных риску >1 или $1+$ по шкале МРГДС, ношение неподходящей обуви или ходьба босиком служат основными причинами травматизации стопы с ее последующим язвенным поражением. Лица с УЗЧ должны иметь соответствующую обувь (им может потребоваться финансовая помощь для приобретения такой обуви), и пациентов следует стимулировать носить ее постоянно как в помещении, так и на улице. Вся обувь должна быть адаптирована для соответствия изменениям в структуре или биомеханике стопы, которые влияют на функционирование стопы пациента.

Чтобы обувь считалась подходящей, внутренняя длина туфли (ботинка) должна на 1–2 см превышать длину стопы, причем обувь не должна быть ни слишком тесной, ни слишком свободной (см. Рисунок 3). Внутренняя ширина обуви должна быть равна ширине стопы в плюснефаланговых суставах (или самой широкой части стопы), а высота – обеспечивать достаточно места для всех пальцев. Следует оценивать посадку обуви, когда пациент находится в положении стоя, желательно в вечернее время (когда может наблюдаться отек стопы). В отсутствие готовой обуви, которая подходит для пациента (например, если посадка неадекватная из-за деформации стопы), или при наличии признаков аномальной нагрузки (например, гиперемия, мозоль, язва (в анамнезе)), следует назначить ношение терапевтической обуви, возможно, включая обувь с увеличенной глубиной, индивидуально подобранную обувь и (или) стельки. Возможно, потребуется назначение и изготовление ортезов (для пальцев ног).

Рисунок 3: Внутренняя ширина обуви должна обеспечивать удобное положение стопы без чрезмерного давления на кожу



У пациента с зажившей плантарной (подошвенной) язвой необходимо убедиться в том, что терапевтическая обувь обладает доказанным эффектом снятия давления на подошву во время ходьбы. По возможности следует продемонстрировать такой эффект с помощью соответствующего оборудования, как описано в Рекомендациях по профилактике (1). Следует настоятельно просить пациента никогда больше не носить обувь, которая привела к образованию язвы. Важно принять защитные меры для предотвращения образования язвы в пяточной области у (временно) обездвиженных пациентов (как дома, так и в стационаре).



3.5 УСТРАНЕНИЕ ИЛИ СНИЖЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ИЛИ ПРЕДЪЯЗВЕННОГО СОСТОЯНИЯ У ЛИЦ С УРОВНЕМ РИСКА 1–3 (МРГДС)

Обеспечить соответствующее лечение гиперкератоза на стопе, вросших ногтей и грибковых инфекций. Провести лечение корригируемых предъязвенных признаков, включая защиту от волдырей или (при необходимости) их дренирование. Рассмотреть возможность обучения пациента с диабетом, подверженного среднему или высокому риску язвы стопы (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), самоконтролю температуры кожи стопы 1 раз в день для выявления любых ранних признаков ее воспаления и предотвращения возникновения язвы стопы. В случае повышения температуры ограничить ходьбу и проконсультироваться с членом команды по уходу за стопами. Если гиперкератоз или предъязвенное поражение присутствуют в апикальной (на верхушке) или в дистальной части нежесткого молоткообразного пальца стопы, рассмотреть возможность тенотомии сухожилия сгибателя пальца(-ев) или назначения ортопедических средств, таких как силиконовые или (полужесткие) ортопедические устройства.

Риск язвы стопы не является противопоказанием для физических тренировок с постепенным увеличением активности на дополнительные 1000 шагов в день при условии ношения соответствующей обуви. Кроме того, можно рассмотреть программу упражнений для стопы и голеностопного сустава.

4. ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВ СТОПЫ

Если у пациента с диабетом обнаружена язва стопы, следует незамедлительно оценить очаг поражения и начать лечение, используя последовательную стратегию и стандартизированный протокол оценки и лечения.

4.1 ОЦЕНКА

4.1.1 Классификация язв стопы

Прежде всего язву стопы необходимо классифицировать после оценки шести пунктов по системе SINBAD (Site – Ischemia – Neuropathy – Bacterial Infection – Area – Depth; Область – Ишемия – Нейропатия – Бактериальная инфекция – Площадь – Глубина) (2). Эти пункты служат базовым руководством для дальнейшего лечения и облегчают коммуникацию в отношении характеристик язвы между специалистами в области здравоохранения. Шесть пунктов аббревиатуры SINBAD означают следующее:

- **«Область»:** Описать область расположения язвы на стопе. Здесь подразумевается описание передней, средней или задней части стопы, но также предлагается различать плантарную (подошвенную), межпальцевую, медиальную, латеральную и дорсальную области.
- **«Ишемия»:** Оценить, не нарушено ли кровоснабжение стопы (наличие по крайней мере одного участка пальпируемого пульса) и присутствуют ли клинические признаки сниженного кровотока. Далее изучить форму пульсовых волн артерий стопы (с помощью доплерографии), измерить артериальное давление на лодыжке и пальцах ног и рассчитать ЛПИ и ППИ, как описано в Приложении 2.



Диагноз ЗПА менее вероятен при наличии трехфазных или двухфазных пульсовых волн стопы при доплерографии, ЛПИ 0,9–1,3 и ППИ $\geq 0,70$. В отдельных случаях может быть полезным измерение транскутанного давления кислорода ($T_{\text{ср}}\text{O}_2$). Знание уровня дефицита перфузии может помочь оценить вероятность заживления и (или) ампутации (см. ниже), однако более точная оценка риска возможна, когда учитываются также глубина раны и тяжесть инфекционного процесса стопы, как в балльной системе Wifl (**W**ound – **I**schemia – **F**oot **I**nfection; Рана – Ишемия – Инфекция стопы).

- «*Нейропатия*»: Оценить наличие или утрату защитной чувствительности (см. Приложение 1).
- «*Бактериальная инфекция*»: Оценить наличие клинической инфекции. Диагностировать инфекцию по присутствию ≥ 2 клинических признаков или симптомов воспаления (покраснение, местное повышение температуры, уплотнение, боль или болезненность) или гнойных выделений. К сожалению, эти симптомы могут быть слабо выражены из-за нейропатии или ишемии, а системные признаки (например, боль, лихорадка, лейкоцитоз) часто отсутствуют при легких и умеренных инфекциях. Инфекции следует классифицировать с использованием градации МРГДС/АОИ (Американское общество инфекционистов) как легкие (поверхностная язва с минимальным воспалением клетчатки), умеренные (язва подкожных тканей или более обширное воспаление клетчатки с абсцессом или без него) или тяжелые (сопровождающиеся признаками сепсиса), с остеомиелитом или без него. При отсутствии надлежащего лечения инфекция может быстро распространиться на нижележащие ткани и отделы стопы, в том числе при наличии ЗПА. Поэтому необходимо определить глубину язвы (см. ниже). Абсцесс более вероятен в случае лихорадки, высоких уровней СРБ или СОЭ, но нормальные результаты не исключают абсцесс стопы; в сомнительных ситуациях предписано выполнение МРТ. Определить, можно ли визуализировать кость через язвенный дефект или выполнить ее инструментальную пальпацию стерильным металлическим зондом (тест с зондированием кости – probe-to-bone, PBT). Выполнить простые рентгенограммы у пациента с язвами, расположенными глубже кожи, наличием тканевого газа или инородного тела. Остеомиелит вероятен в случае положительного теста при инструментальной пальпации кости в сочетании с отклонениями на простой рентгенограмме; высокие уровни СОЭ, СРБ или прокальцитонина дополнительно подтверждают этот диагноз. В сомнительных ситуациях выполнить МРТ или, когда это невозможно, рассмотреть целесообразность других методов исследования (например, радионуклидное или ПЭТ-сканирование). В случае клинически инфицированной раны необходим забор образца ткани для культуры (и при возможности для приготовления, окрашенного по Граму мазка) посредством кюретажа или биопсии; следует избегать получения образцов путем поверхностных проб; при остеомиелите необходимо рассмотреть возможность костной биопсии. Возбудители инфекции (а также их чувствительность к антибиотикам) обычно варьируют в зависимости от географических, демографических и клинических условий, однако *Staphylococcus aureus* (как единственный возбудитель или наряду с другими патогенами) выступает основным этиологическим фактором в большинстве случаев поверхностной инфекции. Хронические и более тяжелые инфекции часто имеют полимикробную природу, причем аэробные грамотрицательные палочки, особенно в теплом климате, и облигатные анаэробы сопутствуют грамположительным коккам.



- «Площадь»: Измерить площадь язвенного поражения, выразив значение в см².
- «Глубина»: Оценить глубину язвы и классифицировать ее как ограниченную кожей и подкожной клетчаткой; либо достигающую мышц или сухожилий; либо достигающую кости. Определение глубины может быть затруднено, особенно при наличии вышележащей мозоли или некротической ткани. С целью облегчения оценки провести первичную хирургическую обработку/хирургическую очистку нейротрофической или нейроишемической язвы, окруженной мозолью или содержащей некротические мягкие ткани, при первоначальном осмотре или при первой возможности. Однако не следует обрабатывать неинфицированную язву с признаками тяжелой ишемии. Нейротрофические язвы, как правило, можно обработать без необходимости местной анестезии.

Классификация и тип поражения

Следуя описанной выше стандартизированной оценке, язву можно классифицировать в соответствии с системой SINBAD (2). Последняя проста и оперативна в использовании и содержит необходимую информацию, позволяющую провести дифференциацию пациентов группой специалистов. Кроме того, тяжесть инфекции следует классифицировать в соответствии с системой МРГДС/АОИ, а ишемию – в рамках системы Wifl (2). Важно охарактеризовать отдельные переменные каждой из этих систем (2). Язву также можно описать как нейротрофическую (УЗЧ, но не ЗПА), нейроишемическую (УЗЧ и ЗПА) или ишемическую (ЗПА, но не УЗЧ).

4.1.2 Выявление причины язвенного поражения

Во всех случаях необходимо стремиться к выявлению провоцирующего фактора, приведшего к развитию язвы; эта информация важна как для планирования лечения, так и для предотвращения рецидива. Следует выявлять аномальные модели ходьбы, деформацию, костные выступы и другие аномалии стопы (лежа на спине и стоя), которые могли бы привести к образованию язвы. Ношение неподходящей обуви и ходьба босиком – это практики, которые часто ведут к язвенному поражению, даже у пациентов с язвами исключительно ишемической природы. Поэтому следует тщательно изучать обувь и соответствующие особенности ее ношения у каждого пациента с язвой стопы в рамках определения причины патологии.

4.1.3 Оценка иных значимых факторов

Помимо систематической оценки язвы, состояния стопы и нижней конечности в целом необходимо рассмотреть общее состояние здоровья пациента и личностные факторы, а также их возможную роль в заживлении язвы и влияние на лечение. К этим факторам относятся ухудшение функции почек (терминальная стадия хронической почечной недостаточности), отек, недоедание, недостаточный метаболический контроль, а также астения, депрессия или другие психосоциальные проблемы.



4.2 ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЫ СТОПЫ

При соблюдении принципов лечения, изложенных ниже, наблюдается высокий потенциал заживления язв стопы у большинства пациентов. При лечении пациента с язвой стопы надлежит вовлекать в процесс самого пациента и лиц, обеспечивающих уход, предоставляя информацию о лечении и поддерживая человека в осуществлении надлежащего самостоятельного ухода за стопой (стопами), а также в том, как распознавать и своевременно сообщать о признаках и симптомах новой или развивающейся инфекции (например, начало лихорадки, изменения в местном состоянии раны, усугубление гипергликемии). Информация должна также включать в себя сведения о предотвращении образования язв на непораженных участках стопы или контралатеральной стопе (см. раздел 3).

4.2.1 Лечение инфекции стопы

Инфекция стопы у пациента с диабетом представляет непосредственную угрозу для пораженной стопы и конечности. Если инфекция диагностирована во время первичного осмотра (см. 4.1), требуется неотложное лечение. В зависимости от социальных обстоятельств пациента, местных ресурсов и инфраструктуры может потребоваться госпитализация. Во время госпитализации может также возникнуть необходимость ампутации части стопы или нижней конечности. На основании Руководства по лечению инфекций МРГДС/АОИ (3) предложены следующие рекомендации.

У пациента с глубокой или обширной (потенциально угрожающей конечности) инфекцией (умеренная или тяжелая инфекция):

- В экстренном порядке рассмотреть необходимость неотложного хирургического вмешательства для удаления некротизированных тканей, включая инфицированную костную ткань, снижения компартментного давления и дренирования абсцессов.
- Оценить наличие ЗПА; при ее наличии рассмотреть возможность срочного лечения (включая реваскуляризацию) по достижении контроля над инфекцией.
- Начать эмпирическую парентеральную антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, направленную на распространенные грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая облигатные анаэробы.
- Скорректировать (ограничить и придать целенаправленность, если возможно) схему назначения антибиотиков на основе как клинического ответа на эмпирическую терапию, так и результатов посева и чувствительности микроорганизмов.
- При инфекциях мягких тканей часто достаточно лечения антибиотиками в течение 1–2 недель, однако в случае медленного регресса инфекции или тяжелого ЗПА может потребоваться более длительный курс терапии.
- Рассмотреть возможность консервативного лечения остеомиелита антибиотиками, когда нет необходимости в иссечении и дренировании для контроля инфекции.



У пациента с поверхностной язвой и ограниченной (легкой) инфекцией мягких тканей:

- Очистить и хирургически обработать область язвенного поражения, удалив все некротизированные ткани и окружающую мозоль.
- Начать эмпирическую пероральную антибиотикотерапию, целенаправленно воздействуя на *Staphylococcus aureus* и бета-гемолитические стрептококки (в отсутствие видимых причин рассмотреть вероятность других или дополнительных возбудителей инфекции).

4.2.2 Восстановление перфузии (кровообращения) в тканях

Ишемия нижней конечности отрицательно сказывается на потенциале заживления язвы стопы. Если во время обследования выявлена ишемия (см. 4.1), всегда необходимо проводить лечение. На основании Межобщественного руководства МРГДС/ESVS (European Society for Vascular Surgery)/SVS (Society for Vascular Surgery) (4) предложены следующие рекомендации по лечению:

- У пациента с артериальным давлением на лодыжке <50 мм рт. ст. или ЛПИ <0,4 рассмотреть необходимость срочной сосудистой визуализации, всегда с детальной визуализацией артерий от уровня ниже колена до стопы, и вопрос о реваскуляризации. Также рассмотреть необходимость реваскуляризации, если давление на пальцах ног <30 мм рт. ст. или уровень $T_{sp}O_2$ <25 мм рт. ст. Однако врач может счесть целесообразной реваскуляризацию при более высоких уровнях артериального давления у пациентов с обширной потерей тканей или инфекцией, т. е. с более высокими показателями по Wifl.
- В отсутствие признаков заживления язвы в течение 4–6 недель, несмотря на оптимальное лечение, рассмотреть возможность проведения ангиографии и реваскуляризации независимо от результатов описанных выше диагностических тестов состояния сосудов.
- Перед обсуждением необходимости большой ампутации (т. е. выше лодыжки) рассмотреть возможность реваскуляризации.
- Цель реваскуляризации состоит в восстановлении кровотока по крайней мере в одной из артерий стопы, предпочтительно в артерии, которая снабжает анатомическую область раны. Однако следует избегать реваскуляризации у пациентов с неблагоприятным соотношением риска и пользы в контексте успеха процедуры.
- Выбрать метод реваскуляризации на основе как индивидуальных факторов (таких как морфологическое распространение ЗПА, наличие аутогенной вены, сопутствующие заболевания у пациента), так и опыта, и экспертного статуса клиники.
- После процедуры реваскуляризации эффективность операции надлежит определить с помощью объективного измерения перфузии.
- Эффективность фармакологических средств для улучшения перфузии не доказана.
- Особое внимание следует уделять усилиям по снижению высокого сердечно-сосудистого риска, связанного с ЗПА, у лиц с диабетом (отказ от курения, контроль артериальной гипертензии и дислипидемии, использование антиагрегантных препаратов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ-2) или агонистов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1)).



4.2.3А Разгрузка и защита области язвенного поражения

Разгрузка – важнейший элемент лечения язв стопы, вызванных повышенным механическим стрессом. На основании Руководства МРГДС по разгрузке (5) предложены следующие рекомендации:

- Предпочтительная терапия с разгрузкой при нейропатической плантарной язве – это несъемное устройство высотой до колена, т. е. либо полноконтактное приспособление из гипса, либо ортез высотой до колена, сделанный несъемным.
- При наличии противопоказаний или непереносимости несъемного приспособления высотой до колена рассмотреть возможность применения съемного приспособления высотой до колена или до лодыжки. Следует всегда информировать пациента о преимуществах соблюдения режима разгрузки (в том числе с помощью съемного приспособления).
- Если другие формы биомеханической разгрузки недоступны, рассмотреть возможность использования войлочной пены (felted foam), но только в сочетании с соответствующей обувью.
- Если язва локализована на II – V пальцах и возникла вследствие деформации и утраты гибкости стопы, выполнить тенотомию сгибателя пальца(-ев) стопы в отсутствие противопоказаний (например, тяжелая ишемия, инфекция).
- При наличии инфекции или ишемии разгрузка по-прежнему важна, но следует проявлять осторожность, как изложено в Руководстве МРГДС по разгрузке (5).
- При неплантарных язвах рекомендуется использовать съемное приспособление для разгрузки, модифицированную обувь, прокладки для пальцев, ортезы или тенотомию сгибателей пальца(-ев) в зависимости от типа и расположения язвы стопы.
- Если язва не заживает при нехирургическом лечении с разгрузкой, то при язве головки плюсневой кости следует рассмотреть удлинение ахиллова сухожилия, резекцию головки плюсневой кости или остеотомию плюсневой кости, а при язве большого пальца стопы – проведение артропластики, причем во всех случаях с использованием приспособления для разгрузки.

4.2.3В Местный уход за язвой

Местный уход за язвой важен для создания условий, которые повышают вероятность заживления. Однако даже оптимальный местный уход за раной не может компенсировать неадекватное лечение инфекции, ишемии или продолжающуюся травму раневого ложа, как описано в разделах выше. На основании Руководства МРГДС по заживлению ран (6) предложены следующие рекомендации по местному лечению язвы:

- Регулярный осмотр язвы квалифицированным медицинским специалистом имеет важное значение; его частота зависит от тяжести язвенного поражения и основной патологии, наличия инфекции, количества экссудата и проведенного лечения раны.
- Провести хирургическую обработку язвы и удалить окружающую омертвевшую ткань; повторять процедуру по необходимости.



- Выбирать повязку для контроля избыточной экссудации; поддерживать влажную среду.
- Стопы необходимо мыть, но не держать в воде во избежание мацерации кожи.
- Рассмотреть возможность терапии отрицательным давлением в целях помощи при заживлении постоперационных ран.
- Рассмотреть возможность применения любого из следующих адъювантных методов лечения при неинфицированных язвах, которые не заживают в течение 4–6 недель (несмотря на оптимальное клиническое лечение), при наличии ресурсов для осуществления этих вмешательств:
 - Повязка, пропитанная октасульфатом сахарозы, при нейроишемических язвах (без тяжелой ишемии).
 - Многослойное наложение суспензии аутологичных лейкоцитов, тромбоцитов и фибрина при язвах с умеренной ишемией или без нее.
 - Аллотрансплантаты плацентарной мембраны при язвах с умеренной ишемией или без нее.
 - Местная оксигенотерапия.
 - Системная гипербарическая оксигенотерапия в качестве адъювантного лечения при язвах ишемической природы.
- Применение указанных ниже средств при рутинном лечении язвы не нашло подтверждения:
 - Биологически активные продукты (коллаген, факторы роста, биоинженерные ткани) при язвах нейропатической природы.
 - Местные антисептики и противомикробные повязки или местные средства защиты.

4.2.4 Пациентоориентированное лечение и уход

В дополнение к вышеизложенным рекомендациям коррекции и лечению при возможности подлежат иные факторы состояния пациента, определенные в разделе 4.1.3, в частности:

- Оптимизация гликемического контроля и при необходимости инсулинотерапия.
- Лечение отека и коррекция сниженного нутритивного статуса при их наличии.
- Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска.
- Лечение депрессии или других расстройств психосоциальной природы.



5. АКТИВНАЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЯ ШАРКО (НОАШ)

У каждого пациента с диабетом и признаками покраснения, местного повышения температуры кожи и отека стопы следует рассмотреть диагноз активной НОАШ. Как описано в соответствующем Руководстве, НОАШ – это асептический воспалительный процесс у пациентов с нейропатией, который приводит к повреждению костей, суставов и мягких тканей стопы (7). При отсутствии адекватного лечения заболевание может привести к прогрессирующим переломам, вывихам и в конечном итоге к деформации стопы. Диагноз основывается на охарактеризованных выше клинических данных, свидетельствующих о воспалении, после исключения других причин и отклонений от нормы при визуализации. Если отклонения не определяются на простом рентгеновском снимке, следует провести МРТ; если же это невыполнимо, следует рассмотреть возможность КТ и/или радионуклидного сканирования. При невозможности расширенной визуализации больного следует лечить как имеющего вероятный диагноз активной НОАШ.

Для содействия ремиссии заболевания и предотвращения (прогрессирующей) деформации пораженную конечность следует разгрузить и иммобилизовать. Средство первого выбора – несъемное гипсовое полноконтактное приспособление высотой до колена, второго выбора – ортез высотой до колена, сделанный несъемным. Средство третьего выбора – съемное устройство также высотой до колена, которое носят постоянно, однако, вероятно, оно менее эффективно. Устройства для разгрузки ниже лодыжки не рекомендуются. Вспомогательные приспособления (например, костыли) могут помочь уменьшить нагрузку на пораженную конечность. Лечение следует начинать после постановки диагноза и продолжать до достижения клинической ремиссии с консолидацией переломов. До тех пор, пока присутствуют клинические признаки воспаления, разгрузку следует продолжать. Лечение может занять много месяцев, что связано с риском осложнений (например, язв) и побочных эффектов (например, атрофии мышц или чрезмерной нагрузки на контралатеральную конечность); за прошедшими лечение лицами необходимо пристальное наблюдение. В настоящее время не существует терапии, которая могла бы сократить продолжительность болезни или предотвратить деформацию, поэтому иные формы терапевтического вмешательства не рассматриваются. Препараты витамина D и кальций следует назначать в соответствии с местными рекомендациями для лиц с повышенным риском дефицита витамина D.

Измерение температуры кожи с помощью инфракрасной термометрии на обеих стопах в соответствии со стандартизированным протоколом представляется простым и объективным методом мониторинга активной стадии заболевания. При одностороннем поражении разницу температур слева и справа можно рассчитывать при каждом посещении. К сожалению, на сегодняшний день не существует абсолютного порогового значения этого параметра для определения ремиссии НОАШ. Поэтому при заключении о том, что НОАШ вошла в стадию ремиссии, следует учитывать температуру кожи, выраженность отека и данные визуализации.



Ношение гипсовой повязки до колена можно прекратить, если отсутствуют клинические признаки воспаления наряду с рентгенологической консолидацией переломов (если они есть) на простом рентгеновском снимке. Пациент должен иметь индивидуальную обувь и/или ортезы, которые наилучшим образом соответствуют форме стопы и лодыжки и поддерживают ее, чтобы помочь предотвратить повторную активацию НОАШ и оптимизировать распределение плантарного (подошвенного) давления. При наличии деформации и/или нестабильности голеностопного сустава следует рассмотреть возможность использования индивидуальных устройств ниже колена для дополнительной защиты конечности. После достижения ремиссии следует увеличивать продолжительность прогулок и нагрузку на стопу, но с крайней осторожностью из-за риска повторной активации процесса. Если возникли признаки рецидива, следует немедленно связаться с лечащим врачом или членом профильной медицинской команды.



6. ОРГАНИЗАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СТОПЫ И УХОДА ЗА ПАЦИЕНТАМИ ПРИ ДИАБЕТЕ

Успех мероприятий по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете зависит от должным образом организованной команды, которая придерживается холистического междисциплинарного подхода к язвенному поражению как признаку полиорганного заболевания, сочетая различные дисциплины и области знания. Эффективная организация медицинской помощи и ухода требует внедрения систем и руководящих принципов, как это изложено в данных Практических руководствах. Различия в доступности ресурсов и составе персонала нередко диктуют условия обеспечения ухода, однако идеально организованная система ухода за пациентами с синдромом диабетической стопы предполагает наличие ряда элементов, как представлено ниже:

- Обучение всех пациентов с диабетом и лиц, обеспечивающих уход, медицинского персонала в стационаре и специалистов системы первичной медицинской помощи.
- Системы обнаружения пациентов в группе риска, включая ежегодный осмотр стоп у каждого пациента с диабетом.
- Доступ к средствам снижения риска язвенного поражения стопы, таким как подиатрическая служба и предоставление надлежащей обуви и/или стелек.
- Оперативный доступ к эффективным средствам лечения язвы или инфекции стопы.
- Оперативный доступ и экспертные знания в области эндоваскулярной хирургии и процедур реваскуляризации посредством шунтирования.
- Доступ к средствам разгрузки стопы с язвенным поражением, которые описаны в настоящем Руководстве.
- Доступ к уходу за раной, включающему как минимум регулярный осмотр, хирургическую обработку и очищение раны, неадгезивные повязки и (при наличии показаний) повязки для контроля избыточной экссудации.
- Аудит всех аспектов мероприятий для выявления и решения возникающих проблем и обеспечения соответствия местной практики принятым стандартам ухода.
- Общая структура, разработанная для удовлетворения потребностей лиц, нуждающихся в постоянной помощи, а не только для реагирования на острые проблемы по мере их возникновения.

В каждой стране должно быть предусмотрено в оптимальном случае по меньшей мере три уровня лечения поражений стопы и ухода за стопой при диабете с участием представителей разных дисциплин, как указано в Таблице 2.

Таблица 2: Уровни медицинской помощи при заболеваниях стопы при диабете

Уровень 1	Врач-терапевт, врач-подиатр и медсестра-диабетолог
Уровень 2	Врач-диабетолог, врач-хирург (общего профиля, ортопед или специалист по хирургии стопы/подиатр), сосудистый хирург (эндоваскулярная и открытая реваскуляризация), специалист по инфекционным заболеваниям или клинический микробиолог, врач-подиатр и медсестра-диабетолог в сотрудничестве с врачом-ортопедом, ортезистом или протезистом
Уровень 3	Медицинский центр 2 уровня, который специализируется на лечении заболеваний стопы при диабете с обеспечением сотрудничества специалистов в различных областях и тем самым выполняет функции консультативного центра 3 уровня.



7. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Согласно результатам многочисленных исследований, проводившихся в разных странах мира, создание междисциплинарных команд по заболеваниям стопы ведет к снижению числа вызванных диабетом ампутаций нижних конечностей. При невозможности создания полнофункциональной команды с начала профильной деятельности следует стремиться к формированию такого коллектива путем постепенного введения в него специалистов различных дисциплин. Члены такой команды, сотрудничая в духе уважения и взаимопонимания, оказывают как неотложную, так и стационарную специализированную медицинскую помощь. При этом необходимо обеспечить круглосуточный доступ по меньшей мере к одному специалисту из команды для выполнения задач по консультации или осмотру пациентов. Мы надеемся, что обновленные Практические руководства с лежащими в их структуре семью руководящими принципами, основанными на фактических данных, продолжат служить справочным документом, вносящим вклад в снижение глобального бремени синдрома диабетической стопы.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы благодарны 69 членам рабочей группы за неустанный труд – за их время, опыт и энтузиазм в реализации Руководства МРГДС. Мы также выражаем благодарность 119 независимым внешним экспертам и представителям пациентов за внимательное рассмотрение наших клинических вопросов и рекомендаций. Образующие сообщество 186 экспертов с их практическим, клиническим и исследовательским опытом представляют 63 государства со всех континентов. В дополнение к сказанному мы искренне признательны спонсорам, которые посредством неограниченных образовательных грантов сделали возможной разработку настоящих руководящих принципов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Издание Руководств МРГДС 2023 г. осуществлено при поддержке неограниченных грантов, предоставленных компаниями Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. В период составления Руководств указанные спонсоры не взаимодействовали с членами рабочей группы в отношении систематических обзоров литературы или руководящих принципов и не имели доступа к материалам Руководств или документам, связанным с таковыми, до их публикации.

Сведения о КИ в отношении каждого из авторов настоящего Руководства доступны по ссылке: www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3651.
- (2) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3648.
- (3) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). *Clin Infect Dis.* 2023;ciad527.
- (4) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer. *J Vasc Surg.* 2023;78(5):1101–131.
- (5) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3647.
- (6) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3644.
- (7) Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3646.
- (8) Van Netten JJ, Sacco ICN, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, et al. Clinical and biomechanical effectiveness of foot-ankle exercise programs and weight-bearing activity in people with diabetes and neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3649.
- (9) Van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, Rasmussen A, et al. Prevention of foot ulcers people with diabetes at risk of ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3652.
- (10) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3645.
- (11) Lazzarini PA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3650.
- (12) Chuter VH, Schaper NC, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3683.
- (13) Chuter VH, Schaper NC, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3701.
- (14) Chuter VH, Schaper NC, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3700.



- (15) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3723.
- (16) Peters EJG, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3730.
- (17) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3786.
- (18) Raspovic KM, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Diagnosis and Treatment of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3653.
- (19) Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3656.
- (20) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3654.
- (21) Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3266.
- (22) Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890–909.
- (23) Tehan PE, Fox M, Mill JL. Measurement of toe systolic pressures: a technique paper. *Wound Practice and Research.* 2021;29(3):148–153.
- (24) Kim ES, Sharma AM, Scissons R, Dawson D, Eberhardt RT, Gerhard-Herman M, et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. *Vasc Med.* 2020;25(5):484–506.



ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ТЕСТЫ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СТОПЫ

Диагностика периферической нейропатии проводится с помощью 10-граммового монофиламента (монофиламент 5.07 Семмес–Вайнштейна, позволяет определить УЗЧ) и камертона (камертон 128 Гц, позволяет определить утрату вибрационной чувствительности).

Монофиламент Семмес–Вайнштейна массой 10 г (5.07)

Перед началом теста монофиламент следует приложить к рукам (к локтям, ко лбу) пациента, чтобы он знал, какого ощущения ожидать.

- Тест необходимо производить на трех различных участках на обеих стопах, как показано на Рис. 4.
- Пациент не должен видеть, как и когда врач, проводящий обследование, прикладывает монофиламент.
- Приложить монофиламент перпендикулярно кожному покрову (Рис. 5a) и применить силу, достаточную для того, чтобы монофиламент согнулся (Рис. 5b).
- Общая длительность теста – контакт с кожей и удаление монофиламента – не должна превышать 2 секунды.
- Монофиламент не должен касаться язвы, мозоли или некротизированной ткани.
- Не допускать скольжения монофиламента по коже или повторного контакта с тестируемой областью.
- Надавливая монофиламентом на кожу, спросить, ощущает ли пациент давление («да»/«нет»), и в какой именно области он ощущает давление (например, «подушечка левой стопы»/«правая пятка»).
- Повторить процедуру дважды на одном и том же участке, чередуя по меньшей мере с одним «ложным» прикосновением, когда монофиламент не был приложен (итого три вопроса на каждый участок).
- Защитная чувствительность присутствует на каждом участке, если пациент верно ответил на два из трех вопросов после трех прикосновений. Защитная чувствительность отсутствует, если два из трех ответов неверны.
- Рекомендуется проводить беседу с пациентом во время теста для получения положительной обратной связи.

Монофиламент может утратить силу, вызывающую продольный изгиб, временно, после многократного использования в один и тот же день или постоянно, после длительного использования. В зависимости от типа монофиламента рекомендуется не использовать его в течение 24 часов после обследования 10–15 пациентов и заменить после обследования 70–90 пациентов.



Рисунок 4: Участки тестирования на УЗЧ 10-граммовым монофиламентом Семмес–Вайнштейна.

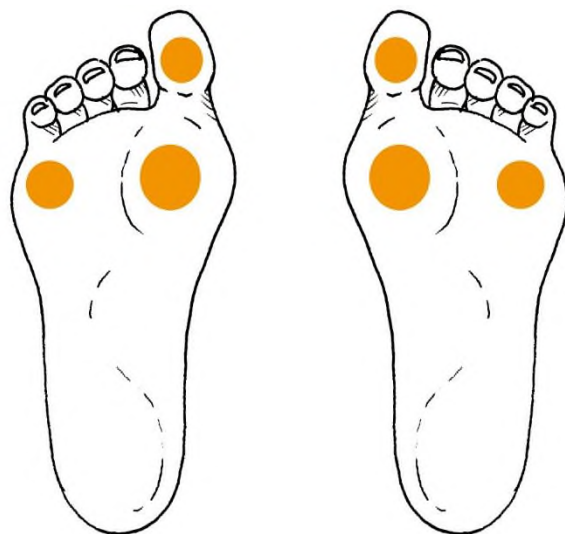
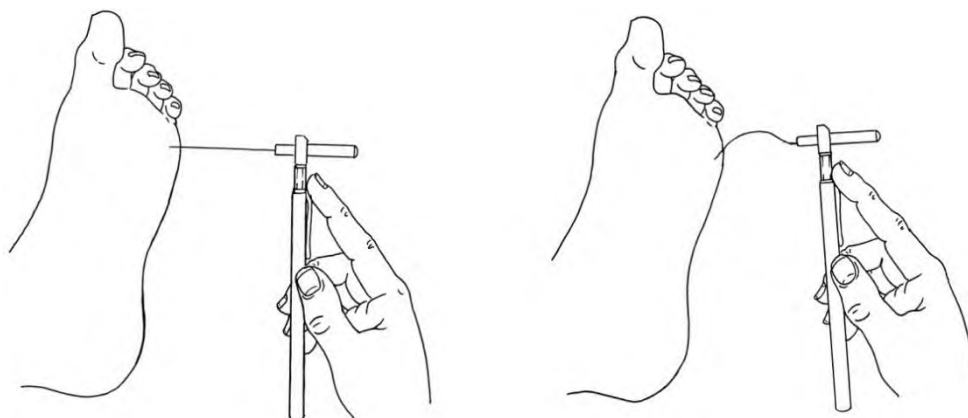


Рисунок 5: Надлежащий метод применения монофиламента Семмес–Вайнштейна.



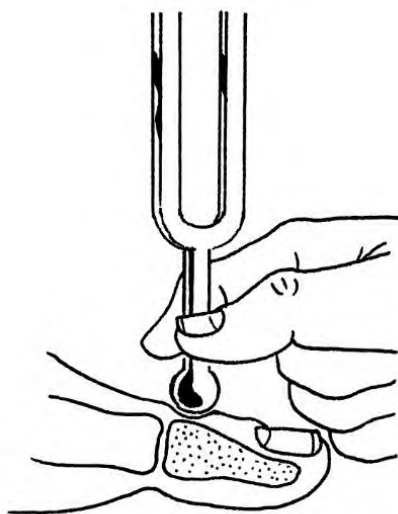
Камертон 128 Гц

- Вначале камертон необходимо приложить к запястью (или локтевому выступу, или ключице пациента), чтобы пациент знал, какого ощущения ожидать.
- Пациент не должен видеть, когда и где исследователь прикладывает камертон.
- Камертон необходимо прикладывать к костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги I пальца стопы (или другого пальца при отсутствии большого пальца).



- Камертон необходимо располагать перпендикулярно, с постоянным давлением (Рисунок 6).
- Процедуру следует повторить дважды, при этом одно из двух прикосновений должно быть «ложным», без вибрации камертона.
- Тест считается положительным, если пациент правильно определил по меньшей мере два из трех прикосновений, и отрицательным, если пациент дал ошибочные ответы в двух случаях из трех прикосновений.
- Если пациент не ощущает вибрацию на большом пальце стопы, исследование повторяют в более проксимальной точке (например, лодыжка, бугристость большеберцовой кости).
- Следует беседовать с пациентом во время исследования, устанавливая положительную обратную связь.

Рисунок 6: Правильное применение камертона 128 Гц для тестирования вибрационной чувствительности.



Тест на легкое прикосновение

Этот простой тест (также известный как Ипсвичский тест на касание) можно использовать для скрининга на утрату защитной чувствительности (УЗЧ), когда недоступны монофиламент массой 10 г или камертон с частотой 128 Гц. Указанный тест согласуется с двумя другими для выявления УЗЧ, однако его предиктивная предсказательная точность в отношении язвенного поражения стопы не установлена.

- Разъяснить ход процедуры и убедиться в том, что пациенту все понятно.
- Попросить испытуемого пациента закрыть глаза и сказать «да», когда он почувствует прикосновение.
- Исследователь легко прикасается кончиком указательного пальца последовательно к верхушке I, III и V пальцев обеих стоп пациента на 1–2 секунды.
- При прикосновении не следует давить на тестируемые области, постукивать или делать резкие поступательные движения.
- УЗЧ вероятна, если испытуемый пациент не ощутил легкого прикосновения в ≥ 2 областях.



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ЛОДЫЖКЕ, ОЦЕНКА УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЛН ПРИ ДОППЛЕРОГРАФИИ И РАСЧЕТ ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВОГО ИНДЕКСА (ЛПИ)

У пациентов с диабетом диагностическая точность клинического обследования на наличие ЗПА низкая. Поэтому у каждого пациента с язвой стопы целесообразна объективная оценка перфузии стопы с помощью тестов, описанных ниже (22, 23). Эти тесты также рекомендуются при подозрении на ЗПА у пациента без язвы стопы.

Оборудование и подготовка

Портативный ультразвуковой (УЗ) сканер для доплерографии 5–10 МГц.

Контактный (проводящий) гель.

Сфигмоманометр.

Выбрать манжету для измерения артериального давления достаточного размера, чтобы ее можно было надеть на предплечья и голени (с запасом примерно 40% для обертывания).

Условия проведения измерений

Тихая обстановка в помещении, комфортная температура для пациента (22–24 °C).

Избегать приема алкоголя и кофеина и физических упражнений в течение 2 часов перед тестированием.

Пациенту необходимо лечь на спину за 10 минут до начала измерений.

Освободить от одежды оба предплечья и ноги от колена и ниже.

Пациенту следует быть одетым в свободную одежду.

При каждом измерении следовать описанному ниже порядку.

Артериальное давление на плече и лодыжке и ультразвуковые волны при доплерографии

Плечевое давление

Надеть тонометрическую манжету на предплечье.

Нанести гель на область плечевой артерии (можно предварительно пропальпировать). Убедиться в том, что слышны отчетливые звуки пульсовой волны.

Накачать манжету до супрасистолических значений, т.е. примерно на 30 мм рт. ст. выше давления, при котором сигнал полностью исчезает.

Медленно (со скоростью 2–3 мм рт. ст. в секунду) выпускать воздух из манжеты до повторного появления звуков пульсовой волны: давление в манжете в этот момент равно систолическому давлению в артерии. Записать результат.

Повторить процедуру на другой руке.

Давление на лодыжке и оценка ультразвуковых волн при доплерографии

Расположить манжету для голени примерно на 2 см выше лодыжки так, чтобы трубки были направлены вверх.

Нанести гель на тыльную сторону стопы и на область проекции задней большеберцовой артерии (см. рисунок ниже).

Приложить датчик для доплерографии под углом 40–60° в направлении вверх по кровотоку в области артерии.

Медленно перемещать датчик, чтобы определить область наилучшего сигнала.



В идеальном случае распечатать или просмотреть волновую форму на экране доплеровского сонографа. Если форма волны не отображается на используемом устройстве, оценить волну и звуковые колебания на слух.

Отсутствие сигнала или монофазный сигнал аномальны и свидетельствуют о наличии ЗПА (см. Рис. 7).

Накачать манжету до давления, на 30 мм рт. ст. превышающего значение, при котором пульсирующий звук пропадает, а визуальная волна исчезает.

Медленно (со скоростью 2–3 мм рт. ст. в секунду) выпускать воздух из манжеты; систолическое давление надлежит измерять немедленно при возврате звуковой волны или небольшом регулярном подъеме визуальной волны (который происходит до возврата полноамплитудной волны). Записать результат.

После 1-минутного перерыва выполнить измерение на другой артерии той же стопы или повторить измерение при потере сигнала (не накачивать манжету повторно во время процедуры).

Повторить измерения на другой стопе.

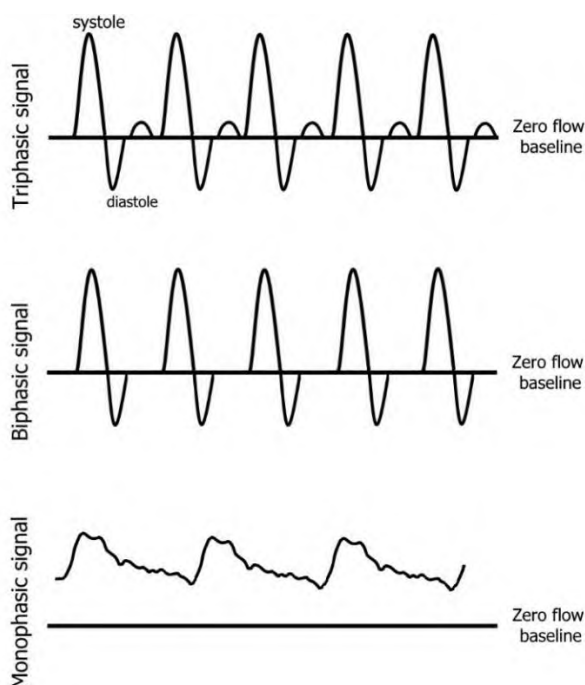
Расчет ЛПИ у лиц с диабетом

Для диагностики ЗПА необходимо рассчитать ЛПИ для каждой нижней конечности, разделив нижнее значение артериального давления на тыльной части стопы или в задней большеберцовой артерии этой ноги на самое высокое значение давления в левой или правой плечевой артерии соответственно. Определение ЛПИ наиболее актуально для пациентов с диабетом, у которых присутствует заболевание артерий ниже колена, которое в ряде случаев поражает только одну из большеберцовых артерий.

ЛПИ традиционно рассчитывается с использованием наиболее высокого значения давления на тыльной части стопы или в задней большеберцовой артерии. Это позволяет получить оптимальную картину кровоснабжения стопы.

Значения ЛПИ $>1,3$ или $<0,9$ аномальны, т.е. свидетельствуют о наличии ЗПА (4, 12).

Рисунок 7: Трехфазный (А), двухфазный (В) и монофазный (С) сигналы при доплерографическом исследовании. Основано на (24).





ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ПАЛЬЦАХ СТОПЫ И РАСЧЕТ ПАЛЬЦЕ-ПЛЕЧЕВОГО ИНДЕКСА (ППИ) ПОСРЕДСТВОМ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ (ФПГ)

Оборудование

Допустимо использование различных типов оборудования: ртутный тензодатчик, сканеры для лазерной доплерографии или непрерывно-волновой доплерографии. Обычно используется ФПГ-аппарат с инфракрасным датчиком. Изменения проходимости сосудов и объема кровотока определяются в пальце ноги, что приводит к визуализации волновой формы. Ниже описывается использование ФПГ-устройства.

Оборудование и подготовка

Сфигмоманометр.

Тонометрическая манжета диаметром примерно в 1,5 раза больше диаметра пальца.

Датчик ФПГ.

ФПГ-аппарат или портативный сканер для доплерографии, который может быть соединен с датчиком ФПГ.

Условия для проведения измерений

Как при расчете ЛПИ (см. выше).

Измерение давления на пальце стопы

Надеть пальцевую манжету на основание большого пальца стопы, а датчик ФПГ приложить к дистальной части пальца достаточно плотно, чтобы зафиксировать манжету на месте; следить за тем, чтобы на палец не оказывалось избыточного давления до начала измерения.

При невозможности использования большого пальца допустимо использовать II палец стопы (если вокруг основания пальца можно обернуть манжету меньшего диаметра).

Зафиксировать датчик с помощью клейкой ленты, чтобы обеспечить контакт всей его плоской поверхности с кожей (внешний свет не должен попадать на нижнюю часть датчика) и предотвратить небольшие смещения, которые могут нарушить форму волны.

Дождаться, пока на экране устройства появится циклический сигнал.

При визуализации устойчивой волны накачать манжету примерно на 30 мм рт. ст. выше точки, в которой волна становится ровной.

Медленно (со скоростью 2–3 мм рт. ст. в секунду) выпускать воздух из манжеты.

Давление в манжете при первых признаках возобновления регулярного подъема волны равно систолическому давлению в артерии. Записать результат.

В случае неоптимального измерения повторить измерение после 3-минутного периода ожидания.

Примечание: Когда давление на пальце стопы в состоянии покоя низкое (что указывает на сниженный периферический кровоток), волна, как правило, имеет меньшую амплитуду и в меньшей степени отличается от исходного уровня.

Систолическое давление в плечевой артерии

Измерить систолическое давление в обеих плечевых артериях как при расчете ЛПИ (см. выше).

Расчет ППИ

ППИ рассчитывается для каждой конечности путем деления величины давления на пальце стопы на самое высокое из значений давления на левом и правом плече.

ППИ $< 0,7$ считается аномальным, то есть характерным для ЗПА (4, 12).

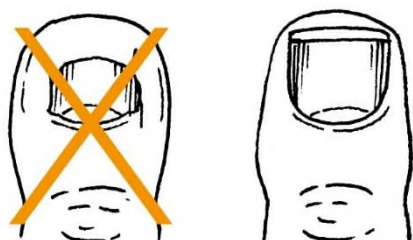


ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ ПРИ ОБУЧЕНИИ ЧЕЛОВЕКА, НАХОДЯЩЕГОСЯ В ГРУППЕ РИСКА ПО ОБРАЗОВАНИЮ ЯЗВ НА СТОПАХ (РИСК МРГДС 1+ ИЛИ ≥ 1)

- Определите, способен ли больной диабетом провести самостоятельный осмотр стоп. Если нет, обсудите, кто может помочь ему в выполнении этой задачи. Люди с существенными нарушениями зрения или физической неспособностью визуализировать свои стопы не могут адекватно проводить осмотр.
- Объясните необходимость ежедневного осмотра всей поверхности обеих стоп, включая участки между пальцами.
- Убедитесь, что пациент знает, как уведомить лечащего врача, если температура кожи стопы существенно повысилась или появились волдырь, порез, царапина или язва.
- Проанализируйте с пациентом следующие положения:
 - Избегайте ходить босиком, в носках без обуви или в тапочках на тонкой подошве как дома, так и на улице.
 - Не носите слишком тесную обувь, обувь с неровными краями или неровными швами.
 - Прежде чем надеть обувь, необходимо внимательно осмотреть ее снаружи и ощупать изнутри.
 - Носите носки/чулки без швов (или швами наружу); не носите тесные или высокие (до колена) носки (компрессионные чулки должны назначаться только в сотрудничестве с командой по уходу за ногами) и меняйте носки ежедневно.
 - Ежедневно мойте ноги (температура воды всегда должна быть ниже 37 °C) и тщательно вытирайте их насухо, особенно между пальцами.
 - Не используйте для согревания стоп грелки или бутылки с горячей водой.
 - Не используйте химические средства или пластыри для удаления натоптышей и мозолей; для решения этих проблем обратитесь к соответствующему медицинскому специалисту.
 - Используйте эмоленты (смягчающие средства) для смазывания сухой кожи, но не между пальцами ног.
 - Подстригайте ногти на пальцах ног по прямой линии (см. Рис. 8).
 - Регулярно проходите осмотр стоп у лечащего врача.

Рисунок 8: Как правильно подстригать ногти на пальцах ног.





Руководство по профилактике язвенного поражения стопы у пациентов с диабетом

Обновленная информация IWGDF 2023



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Sicco A. Bus^{1,2}; Isabel C.N Sacco³; Matilde Monteiro-Soares^{4,5,6}; Anita Raspovic⁷; Joanne Paton⁸; Anne Rasmussen⁹; Larry A. Lavery¹⁰; Jaap J. van Netten^{1,2},
on behalf of the International Working Group on
the Diabetic Foot

ИНСТИТУТЫ

¹ Amsterdam UMC, location University of Amsterdam, Department of Rehabilitation Medicine, Meibergdreef 9, Amsterdam, the Netherlands.

² Amsterdam Movement Sciences, program Rehabilitation & Development, Amsterdam, the Netherlands.

³ Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy department, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁴ Portuguese Red Cross School of Health – Lisbon, Lisbon, Portugal

⁵ MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde, Faculty of Medicine of the University of Porto, Porto, Portugal

⁶ RISE@CINTESIS, Faculty of Medicine Oporto University, Porto, Portugal

⁷ Discipline of Podiatry, School of Allied Health, Human Services and Sport, La Trobe University, Melbourne, Victoria, Australia

⁸ School of Health Professions, University of Plymouth, Plymouth, UK

⁹ Steno Diabetes Center Copenhagen, Herlev, Denmark.

¹⁰ Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, United States of America.





КРАТКИЙ ОБЗОР

Руководство Международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС, 2023 г.) по профилактике язвенного поражения стопы при диабете содержит современную редакцию издания 2019 г. Настоящее Руководство предназначено для врачей-клиницистов и других специалистов в области здравоохранения.

В целях формулирования клинических вопросов и критически важных результатов в формате PICO (Patient – Intervention – Comparison – Outcome, Пациент – Терапевтическое вмешательство – Сравнение – Исход), для проведения систематического обзора медицинской и научной литературы (включая, где это уместно, метаанализы), для составления рекомендаций и их обоснования мы следовали методологии GRADE. Рекомендации основаны на качестве доказательств, установленных в систематическом обзоре, на экспертных мнениях в отсутствие (достаточных) доказательств и взвешивании желательных и нежелательных эффектов терапевтического вмешательства, сформулированы с учетом предпочтений пациента, затрат, принципов справедливости, осуществимости и применимости.

Мы рекомендуем ежегодно проводить скрининг пациентов с диабетом с крайне низким риском язвенного поражения стопы на предмет утраты защитной чувствительности (УЗЧ) и заболевания периферических артерий (ЗПА), а также более часто осуществлять скрининг пациентов с более высоким риском на предмет появления дополнительных факторов риска. Для профилактики язвы стопы лиц из групп риска надлежит обучать правильному уходу за стопами, а также принципам защиты стоп и лечения любых предъязвенных поражений. Пациентов с диабетом из групп среднего и высокого риска следует обучать использованию правильно подобранной, удобной терапевтической обуви и, возможно, контролю температуры кожи стопы. Следует назначать терапевтическую обувь, которая имеет доказанный эффект снятия давления на подошву во время ходьбы, чтобы помочь предотвратить рецидив плантарной (подошвенной) язвы. Рекомендовать пациентам из групп низкого и среднего риска выполнять, желательно под наблюдением специалиста, программу упражнений для стопы и голеностопного сустава, чтобы снизить воздействие факторов риска язвы, и рассмотреть возможность информирования о том, что общее увеличение нагрузки на 1000 шагов в день, вероятно, безопасно с точки зрения риска язвенного поражения. У пациентов с нежестким молоткообразным пальцем и предъязвенным поражением рассмотреть вариант тенотомии сгибателя пальца(-ев). Мы предлагаем не использовать процедуру декомпрессии нерва (нервов) для профилактики язв стопы. Важно обеспечить комплексный уход за стопами для лиц с диабетом из групп умеренного и высокого риска, чтобы способствовать предотвращению язвенного поражения или его рецидива.

Изложенные рекомендации должны помочь специалистам в области здравоохранения повысить качество помощи, предоставляемой лицам с риском язвенного поражения стопы при диабете, увеличить количество дней без язвенного поражения и снизить бремя заболеваний стопы при диабете для пациента, окружающих его лиц и системы здравоохранения в целом.



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1. Ежегодно обследовать пациента с диабетом и крайне низким риском язвенного поражения стопы (уровень риска 0 по шкале МРГДС) на наличие признаков или симптомов периферической нейропатии и ЗПА, чтобы определить, входит ли пациент в группу повышенного риска язвообразования на стопе согласно системе стратификации риска МРГДС (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Высокий).
2. Если у пациента с диабетом наблюдаются УЗЧ или ЗПА, необходимо расширить скрининг, используя клинические данные и результаты дополнительного обследования стоп для оценки следующих факторов:
 - язвенное поражение стопы или ампутация нижней конечности в анамнезе;
 - диагностированная хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии;
 - наличие или прогрессирование деформации стопы;
 - ограниченная подвижность стопы и голеностопного сустава;
 - гиперкератоз;
 - любое предъязвенное поражение или язва стопы.

Цель состоит в определении уровня риска язвенного поражения стопы с использованием системы стратификации риска МРГДС, а также в компетентном планировании лечения. Повторять процедуру скрининга каждые 6–12 месяцев у пациентов с уровнем риска 1, каждые 3–6 месяцев у пациентов с уровнем риска 2 и каждые 1–3 месяца у пациентов с уровнем риска 3 по шкале МРГДС (Сильная; Высокий).

3. Обучать пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), а затем напоминать ему о необходимости защищать стопы, не ходить босиком, в носках без обуви и в обуви с тонкой подошвой (шлепанцах) как в помещении, так и на улице (Сильная; Низкий).
4. Обучать пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), а затем напоминать ему о необходимости ежедневно мыть стопы (осторожно высушивая кожу, особенно между пальцами), пользоваться эмолентами для увлажнения сухой кожи и подстригать ногти строго по прямой линии (Сильная; Низкий).
5. Обучать пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), а затем напоминать ему о необходимости ежедневного самостоятельного осмотра стоп, а при наличии или подозрении на наличие (предъ)язвенного поражения – оперативно связываться с квалифицированным медицинским специалистом для консультации (Сильная; Низкий).
6. Обеспечить в интересах пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), структурированное обучение надлежащему самоуходу за стопами для профилактики язвенного поражения (Сильная; Низкий).



7. Рассмотреть возможность обучения пациента с диабетом, подверженного среднему или высокому риску язвенного поражения стопы (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), самостоятельному контролю температуры кожи стопы 1 раз в день для выявления любых ранних признаков воспаления стопы и предотвращения возникновения плантарной язвы (*de novo* или рецидивирующей). Если разница кожных температур между соответствующими областями левой и правой стопы превышает температурный порог 2,2 °C (или 4,0 °F) в течение 2 суток подряд, рекомендовать пациенту сократить двигательную активность и проконсультироваться с квалифицированным медицинским специалистом для дальнейшей диагностики и лечения (Условная; Средний).
8. В отношении пациента с диабетом, относящегося к группе риска язвенного поражения стопы:
 - a. с незначительной деформацией стопы или без таковой при отсутствии предъязвенного поражения и плантарной язвы в анамнезе (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС) обучать носить обувь, которая соответствует форме и размеру стопы (Сильная; Низкий);
 - b. с деформацией стопы, которая существенно повышает плантарное давление, или предъязвенным поражением (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС) назначать ношение обуви с увеличенной глубиной, специально изготовленной(-ых) обуви, стелек и (или) ортезов для пальцев стопы (Условная; Низкий);
 - c. с зажившей плантарной язвой (уровень риска 3 по шкале МРГДС) предписывать ношение терапевтической обуви с доказанным эффектом снижения плантарного давления при ходьбе для профилактики повторной плантарной язвы стопы; более того, рекомендовать пациенту постоянно носить предписанную обувь как в помещении, так и на улице (Сильная; Средний).
9. Обеспечить адекватное лечение предъязвенного поражения или гиперкератоза на стопе(-ах), вросших ногтей на пальцах ног и грибковых инфекций стоп(-ы), чтобы помочь предотвратить язвенное поражение стопы у пациента с диабетом, подверженного риску язвообразования на стопе (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС) (Сильная; Крайне низкий).
10. В отношении пациента с диабетом, относящегося к группе риска язвенного поражения стопы, (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), и нежестким молоткообразным пальцем с деформацией ногтя, гиперкератозом или предъязвенным поражением в апикальной или дистальной части пальца стопы:
 - a. рассмотреть целесообразность тенотомии сгибателя пальца(-ев) стопы для лечения неблагоприятных исходов и предотвращения язвы стопы (*de novo* или рецидивирующей) (Условная; Средний);
 - b. рассмотреть целесообразность ортотического вмешательства (назначения ортезов), такого как силиконовые или (полу)жесткие ортезы, предназначенные для уменьшения гиперкератоза на пальце (Условная; Низкий).



11. В целях профилактики образования язв(-ы) стопы пациенту с диабетом, относящемуся к группе риска язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), не рекомендуется декомпрессия нерва (нервов) (Условная; Крайне низкий).
12. Рассмотреть возможность рекомендации и направления пациента с диабетом и низким или средним риском язвенного поражения стопы (уровень риска 1–2 по шкале МРГДС) на участие в 8–12-недельной программе упражнений для стопы и голеностопного сустава, желательно под наблюдением квалифицированного медицинского специалиста; рекомендовать пациенту продолжать указанные упражнения после окончания программы с целью нейтрализации действия факторов риска язвообразования (Условная; Низкий).
13. Рассмотреть возможность информирования пациента с диабетом, входящего в группу низкого или среднего риска язвенного поражения стопы (уровень риска 1–2 по шкале МРГДС), о том, что увеличение уровня ежедневной активности, связанной с ходьбой, на дополнительные 1000 шагов в день, вероятно, будет безопасным с точки зрения риска язвенного поражения. Рекомендовать такому пациенту носить соответствующую обувь при выполнении упражнений с весовой нагрузкой и часто проверять кожу на предмет (предъ)язвенных поражений (Условная; Низкий).
14. Обеспечить комплексный уход за стопами у пациента с диабетом, входящего в группу среднего или высокого риска язвенного поражения стопы (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), в целях предотвращения образования язвы стопы (*de novo* или повторной). Комплексный уход за стопами включает как минимум процедуры профессионального ухода, ношение соответствующей обуви и структурированное обучение самоуходу. Следует повторять процедуру ухода или оценивать его необходимость 1 раз в 1–3 месяца у пациента с высоким риском и 1 раз в 3–6 месяцев у пациента со средним риском (Сильная; Низкий).



ВВЕДЕНИЕ

Язвенное поражение стопы представляет собой серьезное осложнение диабета и связано с высокими уровнями заболеваемости и смертности, а также значительными финансовыми затратами (1–4). Уровень заболеваемости язвой стопы при диабете за время жизни пациента оставляет 19–34%, а годовой уровень заболеваемости – 2% (5). После успешного заживления частота рецидивов язвенного поражения стопы при диабете составляет 40% в течение 1 года и 65% в течение 3 лет (5). Следовательно, профилактика язвенного поражения стопы при диабете имеет первостепенное значение с точки зрения снижения риска осложнений для пациента и связанного с ними экономического и социального бремени для общества.

Не все пациенты с диабетом подвержены риску язвообразования. Основные факторы риска включают УЗЧ, ЗПА и деформацию стопы (5–7). Кроме того, язвенное поражение стопы в анамнезе и ампутация нижних конечностей любого уровня дополнительно увеличивают риск язвообразования до 40% в течение 1 года после заживления впервые возникшей язвы или ампутационной раны (5–7). В целом лица с диабетом в отсутствие вышеуказанных факторов риска, по-видимому, не подвержены повышенному риску язвообразования на стопе по сравнению с лицами, не страдающими диабетом (5–7). В рамках настоящего Руководства мы определяем пациента с риском язвообразования на стопе как больного с текущим или ранее диагностированным диабетом, у которого нет язвы стопы, но у которого по крайней мере присутствует УЗЧ или ЗПА. Таблица 1 содержит принятую МРГДС систему стратификации риска язвенного поражения стопы. Учитывая изложенное выше, в данное Руководство включены только те виды терапевтических вмешательств, которые направлены непосредственно на профилактику язв стопы у лиц из групп риска. В пределах этих групп лица с язвенным поражением стопы при диабете или ампутацией нижних конечностей в анамнезе считаются имеющими более высокий риск язвообразования по сравнению с лицами без такого анамнеза (7). Таким образом, мы рассматриваем первичный и повторные случаи язвенного поражения стопы при диабете как отдельные актуальные исходы. Помимо язвы как ключевого клинического исхода, в плане профилактики язв стопы важны также и другие исходы, которые рассматриваются в данном Руководстве в соответствии с методологией классификации рекомендаций, их оценки, разработки и анализа (GRADE). К факторам таких исходов относятся среди прочего предъязвенные поражения, качество жизни пациентов, затраты на лечение, механическая нагрузка на стопу и приверженность протоколу лечения.

Различные меры профилактики язвенного поражения стопы либо используются в клинической практике, либо составляют предмет научных исследований (8, 9). Мы выделяем пять ключевых элементов профилактики:

- 1) Выявление пациентов, подверженных риску язвообразования на стопе;
- 2) Регулярный осмотр стоп пациентов, подверженных такому риску;
- 3) Обучение больных диабетом, членов их семей и повышение квалификации специалистов в области здравоохранения (настоящее издание впервые содержит информацию о психологической помощи);
- 4) Обеспечение регулярного использования пациентами соответствующей обуви;
- 5) Устранение или смягчение действия факторов риска образования язв.

Комплексный уход за стопами представляет собой сочетание этих элементов – шестой рассматриваемый в данном Руководстве элемент.



Цель настоящего Руководства состоит в предоставлении научно обоснованных современных рекомендаций по профилактике язв стопы у людей с диабетом, а также экспертное обоснование каждой рекомендации. Данное Руководство предназначено для врачей и других специалистов здравоохранения в рассматриваемой области.

Настоящее Руководство составляет часть Руководств МРГДС по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете (10–15) и в силу актуальной редакции заменяет собой предыдущее Руководство (16). Представленное обоснование рекомендаций основано на двух систематических обзорах литературы (8, 9) наряду с рассмотрением посредством методологии GRADE желательных и нежелательных эффектов каждого вмешательства, а также ценностей и предпочтений пациентов, затрат, связанных с терапевтическим вмешательством, принципов справедливости, осуществимости и приемлемости. В обновленном издании мы также излагаем общие соображения и предлагаем повестку дня для будущих исследований.

НОВОЕ В ИЗДАНИИ 2023 ГОДА

Рекомендации, включенные в обновленное Руководство 2023 г. по профилактике язв стопы, содержат некоторые изменения и дополнения по сравнению с изданием 2019 г. Основные изменения перечислены ниже:

- При составлении Руководства и лежащего в его основе систематического обзора более тщательно и последовательно, чем раньше, применялся методологический подход GRADE посредством метаанализа, ранжирования размеров выборки, ранжирования определенности (качества) доказательств с добавлением оценки «крайне низкий», а также разработки таблиц итоговых суждений.
- Внесен новый клинический вопрос о психологической помощи при профилактике язвенного поражения.
- Добавлены новые исходы, включая качество жизни в контексте здоровья, финансовые затраты, смертность, эффективность ухода за собой, благополучие и нежелательные события.
- Структурирована рекомендация по использованию терапевтической обуви согласно тяжести деформации стопы.
- Реорганизованы рекомендации для пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы, с нежестким молоткообразным пальцем с учетом рекомендаций как по хирургическому вмешательству, так и по ортопедическому лечению.
- Обновлено параметры силы рекомендаций и достоверности доказательств, лежащих в их основе, где это уместно, на основе новых имеющихся доказательств и использования более тщательного подхода в рамках GRADE.



МЕТОДЫ

В настоящем Руководстве мы следовали ключевым шагам парадигмы GRADE от доказательств к решению, включая:

- i) учреждение многосоставной экспертной группы для разработки Руководства;
- ii) определение ключевых клинических вопросов и важных исходов в формате PICO;
- iii) проведение систематических обзоров и строгих оценок всех доступных доказательств, соотносящихся с клиническими вопросами;
- iv) оценка итоговых суждений по каждому вопросу;
- v) разработка рекомендаций и их обоснование на основе этих итоговых суждений;
- vi) консультирование со всеми заинтересованными сторонами на каждом этапе составления Руководства (17, 18). Методология Руководства кратко изложена ниже; читателям, которые заинтересованы в более подробном описании методов разработки и составления руководств, следует обратиться к документу о разработке и методологии Руководств МРГДС (19).

Во-первых, в целях составления настоящего Руководства редакционная коллегия МРГДС пригласила междисциплинарную рабочую группу независимых международных экспертов в области профилактики язвенного поражения стопы при диабете (авторы настоящего Руководства). Международными экспертами признавались лица со значительным опытом в клинической практике и (или) профилактике язвенного поражения стопы при диабете, а также имеющие публикации в предметной области за последние 4 года. В состав рабочей группы вошли специалисты в области биомеханики человека и лечебной физической культуры, подиатры, хирурги-подиатры и физиотерапевты из Европы, Северной и Южной Америки, и Австралии.

Во-вторых, рабочая группа сформулировала важные клинические вопросы и связанные с ними исходы, основываясь на последней версии Руководства и ориентируясь на подход GRADE. Вопросы и исходы были рассмотрены и ранжированы по приоритетам помощью 18 приглашенных клинических экспертов и 2 лиц с личным жизненным опытом язвенного поражения стопы при диабете из разных географических регионов, а также при непосредственном участии Редакционной коллегии МРГДС. Цель состояла в том, чтобы вопросы и исходы содержали важную клиническую информацию о профилактике язв стопы у пациентов с диабетом, будучи тем самым актуальными для широкого круга медицинских специалистов и пациентов. Рабочая группа классифицировала исходы как критически важные или важные в соответствии с международными стандартами язвенного поражения стопы при диабете (20, 21) или с экспертными мнениями рабочей группы в случае отсутствия соответствующих стандартов.

В-третьих, мы систематически изучали литературу и оценивали все исследования, посвященные упомянутым выше согласованным клиническим вопросам. Каждый оцениваемый исход для каждого вопроса был подвергнут метаанализу, если это представлялось уместным, а степень эффекта и определенность доказательств оценивались с использованием справочных руководств Cochrane и GRADE. Наконец, мы сформулировали и в полном объеме представили в систематическом обзоре заключения о доказательности для каждого оцениваемого исхода по каждому вопросу. Систематические обзоры, лежащие наряду с другими исследованиями в основе этого Руководства, публикуются отдельно (8, 9).



В-четвертых, на основе систематического обзора, сводных таблиц результатов и экспертных мнений командами, каждая из которых состояла из 2 членов рабочей группы, были составлены Таблицы итоговых суждений для каждого вопроса на основании следования парадигме GRADE (см. дополнительную информацию). Итоговые суждения отражали желательное и нежелательное действие, баланс эффектов, определенность доказательств, ценности, затраты, экономическую эффективность, принципы справедливости, приемлемости и осуществимости. Определения этих положений можно найти в Таблицах итоговых суждений в дополнительной информации. После тщательной оценки итоговых суждений команда предлагала рабочей группе направление, силу, определенность доказательств и формулировку рекомендации(-ий), а также обоснование решения соответствующего вопроса. Определенность доказательств оценивалась как высокая, средняя, низкая или очень низкая на основании критических исходов, рассмотренных в соответствии с парадигмой GRADE. Предпринимались усилия для того, чтобы рекомендации были ясными, конкретными и недвусмысленными по существу предмета, адресации и обстоятельствам. Также было представлено обоснование каждой рекомендации, основанное на Таблицах итоговых суждений (17, 18).

В-пятых, Таблицы итоговых суждений и рекомендации по каждому клиническому вопросу подробно обсуждались на онлайн-встречах рабочей группы. После обсуждения каждая рекомендация подвергалась процедуре голосования, с тем чтобы оценить направление рекомендации в пользу или против конкретного терапевтического вмешательства, а также силу каждой рекомендации как «сильная» или «условная». Для обсуждения и голосования требовался кворум в 60% членов, а окончательное решение по каждой рекомендации принималось большинством голосов присутствовавших. Результаты голосования приведены в дополнительной информации.

Наконец, все рекомендации с обоснованиями были сведены в примерную (черновую) рукопись Руководства, рассмотренную теми же клиническими экспертами и пациентами с личным опытом, которые рассматривали клинические вопросы, а также членами Редакционной коллегии МРГДС. Затем рабочая группа собрала, рассмотрела и обсудила все отзывы на примерную рукопись и соответствующим образом пересмотрела ее, чтобы представить окончательную редакцию Руководства.



ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Рабочая группа, составившая настоящее Руководство по профилактике, привержена принципам надежных клинических руководств, стремясь к прозрачности и полному раскрытию соответствующей задачам информации лицами, которые участвовали в разработке Руководства. Во избежание серьезного КИ членам группы по разработке Руководства не разрешалось занимать должности сотрудников, членов советов директоров, попечителей, владельцев или ответственных сотрудников компаний, напрямую или косвенно вовлеченных в деятельность, соответствующую теме настоящего Руководства. Перед первым и последним заседаниями рабочей группы по разработке Руководства участники обязаны были сообщить о любых КИ в письменной форме. Кроме того, вопрос о КИ ставился в начале каждого заседания, и ответившие на него «да» участники группы должны были предоставить форму КИ. К сфере такого КИ относился доход, полученный от биомедицинских компаний, производителей приборов и устройств, фармацевтических компаний или иных предприятий, выпускающих продукцию, связанную с предметной областью. Кроме того, участники должны были во время каждой встречи раскрывать отраслевые связи, в том числе: факты владения акциями/опционами или облигациями компаний; любые консультации; членство в научно-консультативных комитетах или лекторство в интересах компаний; исследовательские гранты; доход от патентов. Такие доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым связан участник рабочей группы.

Вся информация была рассмотрена председателями и секретарями рабочих групп и доступна на сайте www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies. Ни одна компания не участвовала в разработке или рецензировании Руководства. Никто из лиц, участвовавших в разработке Руководства, не получал никаких выплат или компенсаций за какие-либо расходы, за исключением расходов на проезд и проживание во время очных заседаний рабочей группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в настоящем Руководстве сформулировано и рассмотрено 14 клинических вопросов, каждый из которых содержал до 13 важных/критически важных исходов. В сопутствующих систематических обзорах выявлено 172 исследования, отвечающих критериям приемлемости, проведено 10 метаанализов и сформулировано 33 заявления о доказательствах для комплексного решения поставленных вопросов (8, 9). На основе систематических обзоров и экспертных мнений группы составлено 9 Таблиц итоговых суждений (см. дополнительную информацию) с 14 разработанными рекомендациями по клиническим вопросам.

Разновидности терапевтического вмешательства для профилактики язв стопы сгруппированы и обсуждаются в соответствии с пятью ключевыми направлениями:

- 1) Выявление пациентов (стоп), подверженных риску язвенного поражения;
- 2) Регулярный осмотр и обследование пациентов (стоп), подверженных риску язвенного поражения;
- 3) Обучение и повышение осведомленности больных диабетом, их семей и специалистов в области здравоохранения (настоящее издание впервые содержит информацию о психологической помощи);
- 4) Обеспечение регулярного использования соответствующей обуви;



5) Лечение, направленное на устранение действия факторов риска язвенного поражения.

Комплексный уход за стопами представляет собой сочетание этих элементов и соотносится с шестым рассматриваемым в этом Руководстве элементом.

Мы отсылаем читателей к глоссарию в конце настоящего Руководства, содержащему определения обсуждаемых видов терапии. Следует отметить, что многие из рекомендуемых видов терапевтического вмешательства требуют специальной подготовки, навыков, материалов и оборудования. Указанные аспекты обсуждаются в этом Руководстве лишь в ограниченной степени, поскольку они часто не описаны в проведенных исследованиях, могут различаться в зависимости от медицинских центров и стран и выходят за рамки настоящего Руководства. Мы полагаем, что лицо, осуществляющее терапевтическое вмешательство, – это надлежащим образом, обученный медицинский специалист, который в соответствии с принятыми в его стране или регионе стандартами обладает знаниями, опытом и навыками, необходимыми для лечения людей с диабетом, которые подвержены риску образования язв стопы.



РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ РИСКА

Клинические вопросы:

- Какая система и частота скрининга факторов риска язвенного поражения стопы показана пациентам с диабетом?
- Какие факторы риска язвенного поражения стопы у пациентов с диабетом следует выявлять во время скрининга?
- Как надлежит проводить скрининг на наличие периферической сенсорной нейропатии и деформации стоп у пациентов с диабетом?
- Как следует определять риск язвенного поражения у пациентов с диабетом?

Рекомендация 1: Ежегодно обследовать пациента с диабетом и крайне низким риском язвенного поражения стопы (уровень риска 0 по шкале МРГДС) на наличие признаков или симптомов периферической нейропатии и ЗПА, чтобы определить, входит ли пациент в группу повышенного риска язвообразования на стопе согласно системе стратификации риска МРГДС (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Высокий).

Обоснование: В интересах пациентов с диабетом и риском язвенного поражения стопы программа профилактики и лечения требует в первую очередь выявления пациентов, входящих в группу риска. В литературе мы не нашли доказательств прямого эффекта скрининга в контексте профилактики язвенного поражения стопы при диабете. Тем не менее мы рекомендуем ежегодный скрининг стоп для всех взрослых пациентов с диабетом без дополнительных факторов риска (уровень риска 0 по шкале МРГДС). Скрининг позволяет выявить пациентов, которые относятся к группе риска, и должен включать определение наличия УЗЧ, вызванной периферической нейропатией, а также признаков или симптомов ЗПА. Скрининг «стопы риска» должен также включать оценку наличия язв(ы) стопы, гиперкератоза или предъязвенных поражений, таких как волдыри, трещины и кровоизлияния. Такой скрининг должен проводиться медицинским специалистом, имеющим надлежащую подготовку (см. определение в глоссарии). Мы не ставим целью представить исчерпывающее описание методов или приемов оценки, поскольку они подробно описаны в других документах, включая Практические руководства МРГДС (22). УЗЧ возможно оценить с помощью 10-граммового монофиламента Семмес–Вайнштейна (22); метаанализ индивидуальных данных пациентов продемонстрировал устойчивые результаты при использовании этого метода для прогнозирования риска язвы стопы (7). В отсутствие 10-граммового монофиламента рекомендуется провести тест на легкое прикосновение (Ипсвичский тест на касание) (23). Хотя эти данные не были включены в вышеупомянутый метаанализ, Ипсвичский тест показал результаты, аналогичные таковым при тестировании с монофиламентом (24). Поскольку предиктором риска образования язв(-ы) на стопе может также служить ограничение вибрационной чувствительности (5), мы предлагаем определять указанный параметр с помощью камертона или биотезиометра/нейротезиометра, если тестирование монофиламентом не позволило выявить утрату чувствительности. Скрининг на ЗПА рассматривается в Руководстве МРГДС по ЗПА (13).



В кратком изложении процедура включает в себя сбор анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой системы, пальпацию пульса на стопе, доплерографию артерий стопы и расчет лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов (ЛПИ, ППИ). Несмотря на то что доказательства в пользу целесообразности тех или иных интервалов скрининга отсутствуют, мы рекомендуем проводить ежегодный скрининг стопы пациенту с диабетом, у которого не диагностированы УЗЧ или ЗПА.

На основании метаанализа (7) качество доказательств в пользу того, что УЗЧ и ЗПА выступают предикторами язв стопы, признается высоким. Мы полагаем, что с ежегодным скринингом не связаны никакие нежелательные эффекты, причем желательные эффекты скрининга стоп перевешивают любые возможные нежелательные последствия. Мы также полагаем, что пациенты с диабетом сочтут полезным проведение такого ежегодного скрининга в рамках регулярных диабетологических осмотров и обследований. Несмотря на то что скрининг стопы риска, как правило, осуществим, приемлем и малозатратен на индивидуальном уровне, организация проведения этой процедуры в широких масштабах может быть более сложной и дорогостоящей задачей с учетом растущего числа людей с диабетом и ограниченного времени, отводимого на посещение учреждений первичной медицинской помощи. Тем не менее раннее выявление лиц с риском язвенного поражения стопы важно и необходимо для определения категории пациентов, которым требуется профилактическое лечение. Поэтому рекомендация по ежегодному скринингу стоп риска квалифицирована как сильная.

Ввиду того что мы не обнаружили литературных данных об эффективности скрининга для профилактики язвенного поражения стопы при диабете, в настоящем Руководстве отсутствуют Таблицы итоговых суждений относительно этого вопроса.

2. РЕГУЛЯРНЫЙ ТЩАТЕЛЬНЫЙ ОСМОТР СТОП(Ы) ПАЦИЕНТОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ РИСКА

Клинические вопросы: см. 1. ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ РИСКА

Рекомендация 2: Если у пациента с диабетом наблюдается УЗЧ или ЗПА, необходимо расширить скрининг, используя клинические данные и результаты дополнительного обследования стоп для оценки следующих факторов:

- язвенное поражение стопы или ампутация нижней конечности в анамнезе;
- диагностированная хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии;
- наличие или прогрессирование деформации стопы;
- ограниченная подвижность стопы и голеностопного сустава;
- гиперкератоз;
- любое предъязвенное поражение или язва стопы. Цель состоит в определении уровня риска язвенного поражения стопы с использованием системы стратификации риска МРГДС, а также в компетентном планировании лечения. Повторять процедуру скрининга каждые 6–12 месяцев у пациентов с уровнем риска 1, каждые 3–6 месяцев у пациентов с уровнем риска 2 и каждые 1–3 месяца у пациентов с уровнем риска 3 по шкале МРГДС (Сильная; Высокий).



Обоснование: Если у пациента с диабетом выявлены УЗЧ или ЗПА, необходимо проводить более тщательное и частое обследование стоп, так как риск язвенного поражения возрастает (5, 7). Такое обследование может включать сбор подробных анамнестических данных относительно язв стопы, ампутации нижних конечностей и диагноза терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Надлежит провести физикальный осмотр стоп на наличие деформаций или их прогрессирования, гиперкератоза и предъязвенных поражений, таких как волдыри, трещины и кровоизлияния, а также ограниченной подвижности суставов стопы и голеностопного сустава (6, 7).

Язвы стопы или ампутации нижних конечностей в анамнезе служат важным прогностическим фактором риска повторного язвенного поражения, как это выявлено в метаанализе индивидуальных данных пациентов (7). Деформации стопы, гиперкератоз, предъязвенные поражения и ограниченная подвижность суставов могут увеличить риск язвы стопы (5, 25) и становятся важными терапевтическими мишенями у людей с УЗЧ или ЗПА. Как уже отмечалось, мы не ставим целью предоставить исчерпывающее описание соответствующих методов или способов оценки, поскольку они подробно описаны в других источниках, включая Практические руководства МРГДС (22).

Несмотря на отсутствие доказательной базы, мы предлагаем учитывать в анамнезе и другие факторы: наличие социальной изоляции; неадекватный доступ к системе здравоохранения и финансовые ограничения; депрессию или аналогичную психогенную коморбидность; общую слабость; боли в стопе (при ходьбе или в покое) и онемение кожи стопы или хромоту. Мы также предлагаем принимать во внимание такие факторы, как плохо подобранная, неподходящая обувь или ее отсутствие; аномальный цвет кожи, ее повышенная температура или отек; плохая гигиена стоп, например, неправильно подстриженные ногти на ногах, немытые стопы или несвежие носки; поверхностная грибковая инфекция; физические ограничения, которые могут препятствовать самоуходу за стопами (например, снижение остроты зрения, ожирение), и недостаточные знания об уходе за стопами (25–28). Отсутствие обуви или ношение неудобной либо неподходящей обуви может стать причиной образования язв (26), а плохая гигиена – отражать неспособность пациента к самоуходу. Соответствующее терапевтическое вмешательство потенциально может корректировать действие этих модифицируемых факторов риска в случае их выявления.

Любое выявленное при скрининге язвенное поражение стопы подлежит лечению согласно принципам, изложенным в соответствующих Руководствах МРГДС (10–15).

Стратификация риска образования язв по шкале МРГДС.

На основании результатов скрининга пациент с диабетом может быть отнесен к одной из категорий в соответствии с риском образования язв стопы (Таблица 1). Определенные категории риска выделены по результатам метаанализа и систематического обзора проспективных исследований факторов риска язвенного поражения стопы (7).



Таблица 1: Система стратификации риска образования язв МРГДС; соответствующая частотности скрининга и обследования стопы

Категория	Риск язвенного поражения	Характеристики	Частота скрининга*
0	Крайне низкий	Нет УЗЧ и нет признаков ЗПА	Ежегодно
1	Низкий	УЗЧ или ЗПА	Каждые 6–12 месяцев
2	Средний	УЗЧ + ЗПА или УЗЧ + деформация стопы или ЗПА + деформация стопы	Каждые 3–6 месяцев
3	Высокий	УЗЧ или ЗПА и один или более из следующих признаков: • язва стопы в анамнезе • ампутация нижней конечности (малая или большая) • терминальная стадия хронической почечной недостаточности	Каждые 1–3 месяца

Примечания: УЗЧ = утрата защитной чувствительности; ЗПА = заболевание периферических артерий; *частота скрининга основана на экспертном мнении ввиду отсутствия доказательных исследований эффективности определенных интервалов. В случаях, когда планируемый скрининг стопы близок по времени к сроку регулярного осмотра диабетологом, следует рассмотреть возможность скрининга стопы во время такого осмотра.

Пациент без УЗЧ и ЗПА соотносится с уровнем риска 0 по классификации МРГДС и подвержен крайне низкому риску язвенного поражения стоп(-ы). Такому пациенту следует проходить процедуру скрининга 1 раз в год. Все остальные категории считаются группой риска, и входящим в нее пациентам требуются более частые обследования и осмотры стоп, чем лицам, не входящим в группу риска.

Пациент с УЗЧ или ЗПА, но без дополнительных факторов риска соотносится с уровнем риска 1 по классификации МРГДС и входит в группу низкого риска. Такой пациент должен проходить обследование раз в 6–12 месяцев. При сочетании факторов риска пациент соотносится с уровнем 2 по классификации МРГДС и, как считается, находится в группе среднего риска. Такой пациент должен проходить обследование каждые 3–6 месяцев. Все лица с УЗЧ или ЗПА, а также с язвой стопы или ампутацией нижних конечностей в анамнезе соотносятся с уровнем риска 3 по классификации МРГДС и считаются подверженными высокому риску образования язв. Эти пациенты должны проходить обследование каждые 1–3 месяца. Мы также относим к группе высокого риска лиц с УЗЧ или ЗПА в сочетании с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (29–31) независимо от язвенного анамнеза и, следовательно, характеризуем таких пациентов как относящихся к категории риска 3. Мы не расширяли понятие высокого риска в системе стратификации за счет категорий «субриска» и не включали нейроостеоартропатию Шарко (НОАШ) в число факторов высокого риска или модифицируемых факторов риска.

Указанные варианты обсуждались во время встреч рабочей группы, однако мы пришли к выводу, что в настоящее время достаточные доказательства в пользу включения этих аспектов в систему стратификации риска отсутствуют.



Статус риска согласно рассматриваемой системе классификации должен быть известен самому пациенту, будучи подвержен изменениям с течением времени, что делает необходимым постоянный мониторинг. Частота скрининга, согласно рекомендациям, помогает правильно направлять такой мониторинг. Если результаты скрининга отражают изменение статуса риска, частота скрининга должна быть соответствующим образом скорректирована. По мере прогрессирования диабета у человека наиболее вероятным изменением выступает повышение статуса риска. Понижение его статуса может произойти после (хирургических) вмешательств, которые нормализуют структуру стопы или улучшают кровоток в нижних конечностях. Кроме того, у человека с УЗЧ не требуется повторять оценку этого параметра при последующих скринингах. Следует также отметить, что уровень риска определяется только биологическими, а не поведенческими показателями. Однако поведение играет роль в динамике риска язвы стопы. Если пациент с диабетом и нейропатией не следует рекомендациям для лиц с низким риском, например, не носит обувь, то риск язвенного поражения, вероятно, становится намного выше, несмотря на формальную стратификацию риска как низкого. Это следует учитывать при определении правильного профилактического лечения для конкретного пациента.

Ввиду отсутствия доказательств эффективности определенных интервалов скрининга у лиц с диабетом из групп риска мы рекомендуем соблюдать интервалы, определенные на основе экспертного мнения. Цель относительно частого скрининга – раннее выявление факторов риска, которые могут увеличить вероятность развития язвы стопы. Затем следует обеспечить надлежащий профилактический уход за стопами. Например, ранняя диагностика и лечение предъязвенных поражений стопы могут предотвратить язву, а также более серьезные осложнения, такие как инфекция и госпитализация. Скрининг на факторы риска должен помочь повысить осведомленность пациента, хотя у некоторых пациентов процедура может вызвать беспокойство или чувство тревоги. Однако мы считаем, что в целом потенциальный вред от этих процедур невелик. Скрининг можно проводить без необходимости инвазивных вмешательств, в то же время в процессе него можно предоставить пациенту возможность образования, консультирования и поддержки. Мы предполагаем, что преимущества, связанные с целевым профилактическим лечением после скрининга, вероятно, перевешивают потенциальный вред при условии, что соответствующее лечение проводится надлежащим образом подготовленным медицинским специалистом. Скрининг занимает относительно немного времени, и хотя это осуществимо, приемлемо и недорого на уровне пациента, его может быть сложнее организовать на общественном уровне. Принимая во внимание все доказательства, мы настоятельно рекомендуем проведение скрининга.

Ввиду того что мы не обнаружили литературных данных об эффективности осмотра стоп и об интервалах проведения скрининга для профилактики язвенного поражения стопы при диабете, в настоящем Руководстве отсутствуют Таблицы итоговых суждений относительно этого вопроса.



3. ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ДИАБЕТОМ, ЧЛЕНОВ СЕМЬИ И СПЕЦИАЛИСТОВ

3А. Обучение методам самохода за стопами

Клинический вопрос: Следует ли рекомендовать самоход за стопами пациенту с риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете?

Рекомендация 3: Обучать пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), а затем напоминать ему относительно необходимости защищать стопы, не ходить босиком, в носках без обуви и в обуви с тонкой подошвой (шлепанцах) как в помещении, так и на улице. (Сильная; Низкий).

Обоснование: Стопы пациента с диабетом из групп риска должны быть защищены от значительных механических нагрузок, а также от физических травм, поскольку и нагрузки, и травмы могут стать триггером возникновения язв(-ы) стопы (22). Чтобы защитить стопы, пациент с диабетом не должен ходить босиком, в носках без обуви и в обуви на тонкой подошве ни дома, ни на улице. Не рекомендуется также любой другой открытый тип обуви, который увеличивает риск прямого повреждения кожи инородным предметом. Хотя нам неизвестны исследования, напрямую оценивающие влияние ходьбы босиком, в носках без обуви или в обуви на тонкой подошве на риск образования язв(-ы) стопы, существуют по крайней мере крупные проспективные исследования, которые показывают, что пациенты с диабетом из группы риска испытывают повышенное механическое давление на подошву во время ходьбы босиком, в носках без обуви и в обуви на тонкой подошве (32, 33). Высокое давление на стопу (плантарное давление) выступает значительным независимым фактором риска образования язв стопы, и поэтому повышения давления следует избегать (5). Кроме того, хождение босиком, в носках без обуви или в обуви на тонкой подошве имеет другие негативные последствия для пациентов с диабетом из групп риска, такие как отсутствие защиты от термической или механической травмы. Таким образом, несмотря на отсутствие прямых доказательств, мы настоятельно рекомендуем проводить соответствующее обучение пациентов, чтобы снизить риск повреждения стоп(-ы). Только под наблюдением квалифицированного медицинского сотрудника ограниченная ходьба босиком может стать частью программ упражнений для стопы и голеностопного сустава у лиц с диабетом из групп низкого или среднего риска (см. рекомендацию 12).

Пациенты с диабетом могут предпочесть не следовать этой рекомендации, особенно в домашних условиях (34–36). Однако, учитывая, что потенциальный вред от ходьбы без обуви у таких пациентов перевешивает любую пользу, которую можно получить от противоположных привычек, мы настоятельно рекомендуем обучать пациентов с диабетом из групп риска не ходить босиком, в носках без обуви или в обуви с тонкой подошвой (шлепанцах) как дома, так и на улице. Обучение должно проводиться медицинским специалистом, обладающим знаниями и навыками в области образовательных программ, связанных с конкретным заболеванием.



Рекомендация 4: Обучать пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), а затем напоминать ему о необходимости ежедневно мыть стопы (осторожно высушивая кожу, особенно между пальцами), пользоваться эмолентами для увлажнения сухой кожи и подстригать ногти строго по прямой линии (Сильная; Низкий).

Рекомендация 5: Обучать пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), а затем напоминать ему относительно необходимости ежедневного самостоятельного осмотра стоп, а при наличии или подозрении на наличие (предъ)язвенного поражения оперативно связываться с квалифицированным медицинским специалистом для консультации (Сильная; Низкий).

Обоснование: Несмотря на отсутствие прямых доказательств эффективности указанных мер по самоуходу в профилактике язв(-ы) стопы, они позволяют пациенту обнаруживать ранние признаки язвенного поражения стоп(-ы) при диабете и реагировать на них, способствуют базовой гигиене стоп и оказанию квалифицированной помощи, если это показано (например, если подозревается предъязвенное поражение). Такое обучение, вероятно, поможет предотвратить язву стопы, хотя и может представлять собой некоторую нагрузку для пациентов с диабетом.

Обучение должно проводиться медицинским сотрудником, обладающим знаниями и навыками в области образовательных программ, связанных с конкретным заболеванием. В частности, при ежедневном мытье ног пациенты должны избегать длительного нахождения стоп в воде (длительных ножных ванн). Под оперативным обращением к квалифицированному медицинскому специалисту подразумевается немедленный звонок при выявлении поражения в обычные рабочие часы или при первой возможности, если поражение выявлено вне рабочего времени. Понятие «квалифицированный» подразумевает соответствующую квалификацию в диагностике, лечении или компетентном направлении к специалисту пациентов с диабетом и (предъ)язвенными поражениями.

Следует ожидать, что подавляющее большинство пациентов сочтут элементарную гигиену стоп осуществимой и необременительной и что желаемый эффект перевесит нежелательные эффекты, связанные с ненадлежащим или недостаточным уходом за стопами или его отсутствием. Действия по уходу за стопами не связаны со значительными затратами для пациента, подверженного риску язвенного поражения стопы при диабете. Несмотря на ограниченные доказательства влияния этих действий по самостоятельному уходу на профилактику язв, рекомендация квалифицирована как сильная.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

3В. Структурированное обучение самостоятельному уходу за стопами

Клинические вопросы:

- Следует ли предложить или организовать структурированную программу обучения для пациента с риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете?
- Необходимо ли предлагать или оказывать психологическую помощь пациенту с риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете?



Рекомендация 6: Обеспечить в интересах пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), структурированное обучение надлежащему самоуходу за стопами для профилактики язвенного поражения (Сильная; Низкий).

Обоснование: Структурированное обучение считается неотъемлемой частью профилактики язв стопы, поскольку широко распространено мнение, что лицам с диабетом, подверженным риску язвы стопы, необходимо понимание своего заболевания, а также принципов рекомендуемого самоухода за стопами (37). Структурированное образование определяется как любая образовательная модальность, которая реализуется структурированным образом, то есть то через протокол или другой определенный набор последовательных процедур и содержательных единиц. Обучение может принимать различные формы, такие как индивидуальное словесное обучение, обучение как часть мотивационного интервью, образовательные групповые сессии, видеообучение, буклеты, программные приложения, тесты и наглядное обучение с помощью анимированных рисунков или описательных изображений. Несмотря на многочисленные доступные формы и укоренившиеся в мировой клинической практике образовательные принципы, исследования их конкретной эффективности (то есть желаемых эффектов) для профилактики язвенного поражения стоп(-ы) при диабете ограничены, хотя образование, по-видимому, улучшает знания и поведение относительно самоухода за стопами (9). Наш метаанализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывает относительный риск (ОР) возникновения язвы стопы (как впервые, так и повторно) 0,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,37–1,19), что отражает статистически незначимую разницу в пользу вмешательства (9). Обучение оказалось более эффективным в подгруппах с участниками с меньшим риском образования язвы. С учетом относительно низкой стоимости, простоты осуществления и, вероятно, незначительной выраженности нежелательных эффектов, использование этого вмешательства в целом желательно. Поэтому обучение должно быть направлено на расширение знаний пациента об уходе за стопами и поведении относительно самоухода, а также на поощрение пациента к соблюдению принципов предоставленного обучения по уходу.

Структурированная программа обучения по уходу за стопами должна содержать сведения о следующих положениях:

- Язвы стопы и последствия язвенного поражения
- Привычки и поведенческие модели, ориентированные на профилактику заболеваний стопы, в частности: ходьба в защитной обуви (но не босиком, не в носках без обуви и не в обуви на тонкой подошве (шлепанцах))
- Ношение соответствующей защитной обуви
- Проведение регулярного осмотра стоп
- Соблюдение надлежащей гигиены стоп
- Своевременное обращение за профессиональной помощью при выявлении проблем и патологических состояний стоп (см. рекомендации 4 и 5).



Поскольку имеются данные о преимуществах соблюдения режима в отношении исходов лечения язв (38, 39), пациентов с риском язвенного поражения стопы при диабете надлежит поощрять к соблюдению принципов предоставленного обучения по уходу за стопами. Оптимально, если такое обучение интегрировано с регулярным скринингом стоп (см. рекомендации 1 и 2), проводится на постоянной основе и представляет собой часть комплексного ухода за стопами (см. рекомендацию 16). Структурированное обучение должно быть приемлемым с культурных позиций, учитывать профиль риска и гендерные различия, а также соответствовать медицинской грамотности и личным обстоятельствам человека. Обучение должно проводиться медицинским специалистом, обладающим знаниями и навыками в области обучения в связи с конкретным заболеванием. Последнее положение, вероятно, еще больше повысит приемлемость и осуществимость вмешательства. Невозможно предоставить глобально применимые рекомендации по оптимальной форме обучения, учитывая разнообразие контекстов, в которых оно осуществляется. Мы предлагаем проводить структурированное обучение по уходу за стопами индивидуально или в небольших группах пациентов с диабетом. Обучение надлежит проводить в течение нескольких сессий и с периодическим подкреплением для максимального эффекта.

Подводя итог, хотелось бы отметить, что, несмотря на низкую достоверность доказательств в пользу желательных эффектов структурированного обучения по самоуходу, мы настоятельно рекомендуем предлагать возможные программы, учитывая, что нежелательные эффекты, скорее всего, окажутся незначительными, ценность этих мероприятий высока, а программы обучения воспринимаются большинством как приемлемое и осуществимое терапевтическое вмешательство. Мы считаем, что по балансу эффектов преимущества такого обучения, вероятно, перевешивают потенциальный вред. Хотя обучение потенциально может иметь нежелательные последствия, такие как повышенный страх осложнений (40), оно также способно предоставить людям с диабетом возможность прояснить недоразумения и найти ответы на имеющиеся вопросы (28). Пациенты с диабетом, вероятно, сделают выбор в пользу структурированного обучения, когда оно соответствует их личным обстоятельствам, осуществимо и доступно. Несмотря на то что структурированное обучение малозатратно на уровне пациента, его организация в масштабах общества может быть более сложной и затратной. В совокупности мы настоятельно рекомендуем осуществлять программы структурированного обучения.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.



Психологическая помощь: Мы не имеем возможности выступить с конкретной рекомендацией относительно психологической помощи для профилактики язвенного поражения стоп(-ы) при диабете у лиц, входящих в группы риска, ввиду ограниченности доказательной базы в настоящее время. Мы полагаем, что этот аспект представляет собой важное направление для будущих исследований и клинических рекомендаций ввиду действенности психологической помощи в других областях, связанных с охраной здоровья, при использовании научно обоснованных подходов, таких как мотивационное интервью, когнитивно-поведенческая терапия и стратегии изменения поведения в отношении здоровья.

3С. Указания относительно самоухода за стопами

Клинический вопрос: Следует ли давать указания о самоуходе за стопами, включая мониторинг температуры кожи стопы в домашних условиях, пациенту с риском язвенного поражения стопы при диабете?

Рекомендация 7: Рассмотреть возможность обучения пациента с диабетом, подверженного среднему или высокому риску язвенного поражения стопы (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), самостоятельному контролю температуры кожи стопы 1 раз в день для выявления любых ранних признаков воспаления стопы и предотвращения возникновения плантарной язвы (*de novo* или рецидивирующей). Если разница кожных температур между соответствующими областями левой и правой стопы превышает температурный порог 2,2 °C (или 4,0 °F) в течение 2 суток подряд, рекомендовать пациенту сократить двигательную активность и проконсультироваться с квалифицированным медицинским специалистом для дальнейшей диагностики и лечения (Условная; Средний).

Обоснование: Самостоятельное лечение отличается от самоухода за стопами, поскольку в первом случае речь идет о разновидностях более продвинутого вмешательства, специально разработанных для профилактики язвообразования, таких как инструменты самостоятельного мониторинга и телемедицины. Самостоятельное лечение может включать в себя множество методик, однако мы не нашли доказательств в поддержку использования какого-либо конкретного вмешательства, за исключением домашнего мониторинга температуры кожи стопы (9). В нашем метаанализе мы установили доказательства в пользу того, что домашний мониторинг плантарной температуры как минимум 1 раз в день посредством простого в использовании инфракрасного термометра в сочетании с последующими профилактическими мерами, когда повышенная плантарная температура отмечалась в течение 2 последовательных дней, статистически достоверно более эффективен, чем стандартное лечение для профилактики язв стопы у лиц с диабетом группы высокого риска (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), с ОР 0,51 (95% ДИ: 0,31–0,84) в пользу вмешательства (9). Эти профилактические меры включают: сокращение двигательной активности, ходьбы; консультацию с квалифицированным медицинским специалистом для обсуждения результатов и дальнейшее профилактическое лечение в соответствии с оценкой специалиста. Чтобы рекомендация была эффективной, человек должен иметь свободный доступ к соответствующему термометру и возможность его использовать, а также поддерживать связь с квалифицированным медицинским специалистом.



Многие специалисты оценивают домашний мониторинг кожной температуры стоп пациентом как простой в использовании и относительно доступный метод (по сравнению с терапевтической обувью или хирургией), который может иметь высокую клиническую значимость и помочь пациентам заботиться о своих стопах. Однако лица с диабетом могут испытывать трудности с проведением мониторинга температуры из-за необходимости ежедневных измерений и определения области замеров на стопе, риска ложноположительных тревожных результатов, необходимости использования инфраструктуры и соответствующих затрат (41). Как для профессионалов, так и для пациентов с диабетом ценность измерения температуры кожи может оказаться сниженной из-за риска не заметить предъязвенное поражение, которое развивается без повышения температуры кожи стопы до возникновения язвы (42). Кроме того, практические аспекты расширения использования мониторинга кожной температуры стоп в глобальном масштабе поднимают вопрос о внедрении этого вмешательства в различных условиях по всему миру, и поэтому существует неопределенность относительно широкомасштабной осуществимости таких программ.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что соблюдение регулярности при измерении кожной температуры стопы выступает важным фактором эффективности метода, и пациенты, в частности те, у которых не было язвенного поражения стопы, могут счесть необходимость ежедневного мониторинга обременительной (43, 44). Ложноположительные и ложноотрицательные результаты при измерении температуры могут причинять излишнее беспокойство и влиять на мнение пациента о целесообразности самой процедуры (42, 45–48).

Насколько нам известно, мониторинг кожной температуры стопы в домашних условиях не предписывается в настоящее время в повседневной практике ухода за стопами пациентам с диабетом при среднем или высоком риске язвенного поражения. Это может быть связано с тем, как люди воспринимают необходимость и простоту выполнения ежедневных измерений температуры; с отсутствием широкого доступа к калиброванному оборудованию; с отсутствием полной отчетности об эффективности затрат и осуществимости внедрения метода. Желаемые эффекты указанных мероприятий перевешивают нежелательные эффекты, однако учитывая потенциальные ограничения этого вмешательства в отношении: i) равенства условий, поскольку необходимый инструмент может быть не всегда доступен для использования; ii) приемлемости для пациента, так как ежедневные измерения кожной температуры стопы добавляют нагрузку на пациента; и iii) осуществимости, мы квалифицировали эту рекомендацию как условную.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ НОШЕНИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ОБУВИ

Клинический вопрос: Какие ортопедические решения, включая терапевтическую обувь, следует использовать пациенту с риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете?



Рекомендация 8: В отношении пациента с диабетом, относящегося к группе риска язвенного поражения стопы:

- a. с незначительной деформацией стопы или без таковой при отсутствии предъязвенного поражения и плантарной язвы в анамнезе (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС) обучать носить обувь, которая соответствует форме и размеру стопы (Сильная; Низкий).
- b. с деформацией стопы, которая существенно повышает плантарное давление, или предъязвенным поражением (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС) назначать ношение обуви с увеличенной глубиной, специально изготовленной(-ых) обуви, стелек и (или) ортезов для пальцев стопы (Условная; Низкий);
- c. с зажившей плантарной язвой (уровень риска 3 по шкале МРГДС) предписывать ношение терапевтической обуви с доказанным эффектом снижения плантарного давления при ходьбе для профилактики повторной плантарной язвы стопы; более того, рекомендовать пациенту постоянно носить предписанную обувь как в помещении, так и на улице (Сильная; Средний).

Обоснование: Подходящая обувь считается неотъемлемой, существенно важной частью профилактики язв стопы, поскольку широко распространено мнение, что лицам с диабетом, подверженным риску язвенного поражения стопы, надлежит защищать ноги от вредного внешнего воздействия (например, непосредственной травмы или повторяющейся нагрузки), а также от теплового стресса.

При обучении или назначении обуви пациенту рекомендуется проверять ее внутреннее пространство на наличие посторонних предметов каждый раз, когда он собирается надеть обувь. Кроме того, медицинский специалист должен быть осведомлен о культурных особенностях ношения обуви и о том, каким может быть восприятие ношения терапевтической обуви, а также об уровне образования и поддержки, которые требуются для формирования у пациента правильного восприятия.

Рекомендовать пациенту, носящему терапевтическую обувь, надевать носки из натуральных материалов/нитей, бесшовные, желательно светлого цвета, чтобы облегчить обнаружение выделений от (предъ)язвенных поражений.

Обоснование 8a и 8b: Пациенты, подверженные среднему или высокому риску образования язв(-ы) стопы (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), часто утрачивают способность чувствовать боль или давление и не могут адекватно оценить посадку своей обуви или степень давления на стопу. При повышенном риске образования язв важно, чтобы обувь подходила, соответствовала форме стопы и защищала ее; это подразумевает адекватную длину, ширину и глубину обуви (49). При наличии деформации стопы или предъязвенного поражения тем более важно изменить биомеханику стопы и уменьшить подошвенное давление в зонах риска. Для этого могут потребоваться индивидуальная(-ые) обувь, стельки или ортезы для пальцев ног. У пациентов после заживления подошвенной язвы стопы терапевтическая обувь должна уменьшать плантарное давление в зонах высокого риска, включая область зажившей язвы. По данным метаанализа 3 РКИ и 3 когортных исследований, у пациента со средним или высоким риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете терапевтическая обувь, включая собственно обувь, стельки или ортезы, способна снизить риск возникновения язвы стопы (*de novo* или рецидивирующей) по сравнению с обычной обувью (уровень риска 2 – 3 по шкале МРГДС) с ОР 0,53 (95% ДИ: 0,24–1,17) (8).



Кроме того, такая обувь может снизить плантарное давление во время ходьбы (50). Высокое плантарное давление выступает значимым независимым фактором риска образования язвы стопы (5, 51). Поскольку лица с диабетом и УЗЧ не могут адекватно оценить посадку обуви, она должна подбираться квалифицированными специалистами. Посадку обуви следует оценивать, когда пациент находится в положении стоя, желательно в конце дня (49). Подверженным среднему или высокому риску язвообразования лицам с деформацией стопы, значительно увеличивающей плантарное давление, или предъязвенным поражением могут потребоваться обувь с увеличенной глубиной; обувь и (или) стельки, изготовленные на заказ, и (или) ортезы для пальцев ног. Соответствующие данные показывают вариативность влияния на рецидив язвы специализированных стелек по сравнению со стандартными стельками, которые носят в терапевтической обуви (9). Специализированные стельки оказывают положительное влияние на плантарное давление внутри обуви.

Пациенты с диабетом склонны положительно оценивать роль в предотвращении язв(-ы) правильно подобранной обуви, в том числе обуви с увеличенной глубиной и индивидуальной обуви, когда у них присутствует деформация стопы; однако некоторые пациенты по-прежнему считают обувь причиной своих проблем, особенно если она не подходит им должным образом. Правильно подобранная обувь, обувь с увеличенной глубиной и индивидуальная обувь не всегда соответствует представлениям о личном комфорте и стилистическим предпочтениям, в то время как в некоторых странах ношение обуви вообще не принято либо может вызывать неудобства (например, в относительно теплом или влажном климате). Однако нам мало известно о приверженности пациентов с диабетом со средним риском язвообразования ношению правильно подобранной обуви. В отдельных странах дефицит терапевтической обуви или недостаток надлежащим образом обученных специалистов ограничивают доступ к ортопедическому вмешательству. Принимая во внимание дополнительные преимущества ношения терапевтической обуви, в том числе защиту от термических и механических травм, и доказательства снижения риска язвенного поражения стоп (-ы), мы полагаем, что преимущества перевешивают потенциальный вред и поэтому квалифицируем рекомендацию как сильную.

Обоснование 8с: У пациентов с зажившей подошвенной язвой (уровень риска 3 по шкале МРГДС) терапевтическая обувь должна снижать плантарное давление в зонах высокого риска, включая область предыдущей язвы. Метаанализ 2 РКИ по обуви/индивидуальным стелькам, оптимизированным определенным образом для снижения давления, показал ОР 0,62 (95% ДИ: 0,26–1,47) (9). Что касается других результатов, то не было обнаружено различий между оптимизированной и неоптимизированной по плантарному давлению обувью в отношении предъязвенных поражений, нежелательных явлений, качества жизни, связанного со здоровьем, приверженности к протоколам лечения и смертности, в то время как плантарное давление было ниже при ношении оптимизированной(-ых) обуви/стелек (3 РКИ и 3 неконтролируемых исследования; (9)).

Продемонстрированный эффект снижения давления на подошву означает, что в областях высокого давления должно наблюдаться снижение пикового давления в обуви на $\geq 30\%$ во время ходьбы (по сравнению с обычной терапевтической обувью) или пиковое давление в обуви < 200 кПа (при измерении с помощью, прошедшей валидацию, надежной и калиброванной системы измерения давления в обуви с датчиками размером 2 см^2) (52, 53). Способ достижения подобного снижения давления заключается в применении современных научных знаний о конструкциях обуви, которые эффективно разгружают стопу (54).



Благотворный эффект от постоянного ношения оптимизированной обуви или стелек с доказанным эффектом разгрузки стопы перевешивает нежелательные эффекты, количество которых, судя по доступным исследованиям, невелико (9). С другой стороны, неподходящая (недостаточная по длине или ширине) обувь увеличивает риск образования язв(-ы) стопы (55), и мы стремимся вновь подчеркнуть важность обеспечения адекватной посадки обуви. Клиницисты должны также убеждать пациентов с диабетом в необходимости носить назначенную им обувь постоянно. Расходы на назначение терапевтической обуви с доказанным эффектом разгрузки стопы могут оказаться довольно высокими, поскольку для этого требуется измерение давления на подошву босиком или в обуви, что на сегодняшний день – относительно дорогостоящее мероприятие при использовании проверенных систем. Однако эти расходы следует рассматривать в сочетании с пользой профилактики язв. Об экономической эффективности на сегодняшний день не сообщается. Тем не менее, основываясь на неопубликованном анализе экономической эффективности, оптимизированной по плантарному давлению обуви, изготовленной на заказ, а также на анализе стоимости лечения язв(-ы) стопы, можно заключить, что обувь, разработанная или оцененная после измерения плантарного давления, вероятно, будет экономически эффективной, если она снизит риск язвы на 37% (результат метаанализа), и тем более эффективной в случае приверженности пациента соблюдению рекомендаций (9). Следовательно, мы квалифицировали эту рекомендацию как сильную.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что настоящая рекомендация основана как на доступности терапевтической обуви, так и на точной технологии измерения плантарного давления. Мы признаем, что технология и опыт для таких измерений пока не получили широкого распространения. В соответствующих условиях и регионах, где это представляется возможным, мы призываем ответственные службы инвестировать средства в регулярные измерения давления на подошву. В регионах и клинических учреждениях, где это пока невозможно, мы предлагаем назначать терапевтическую обувь, используя имеющиеся современные научные знания о конструкциях обуви, которые эффективно разгружают стопу (54).

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

5. ЛЕЧЕНИЕ С ЦЕЛЬЮ УМЕНЬШЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ

5А. Лечение в целях уменьшения действия факторов риска и предъязвенного поражения стоп(-ы)

Клинический вопрос: Какое лечение предъязвенных поражений и симптомов предписано пациенту с риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете?

Рекомендация 9: Обеспечить адекватное лечение предъязвенного поражения или гиперкератоза на стопе(-ах), вросших ногтей на пальцах ног и грибковых инфекций на стопе(-ах), чтобы помочь предотвратить язвенное поражение стоп(-ы) у пациента с диабетом, подверженного риску язвообразования на стопе (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС) (Сильная; Крайне низкий).



Обоснование: Предъявленные поражения на стопе, такие как волдыри, трещины или кровоизлияния, по-видимому, выступают сильными предикторами возможных язв (5, 25, 27). Другие факторы риска, требующие устранения, включают гиперкератоз, вросшие или утолщенные ногти на пальцах ног и грибковые инфекции. Эти состояния требуют неотложного лечения квалифицированным медицинским специалистом. Соответствующее лечение означает: удаление участков гиперкератоза; механическую защиту имеющихся волдырей и при необходимости их дренирование; лечение трещин; лечение вросших или утолщенных ногтей на пальцах ног; лечение подкожных кровоизлияний; назначение противогрибкового лечения при грибковых инфекциях. Эффективность лечения этих состояний в отношении профилактики образования язв стопы при диабете не была напрямую исследована. Косвенным доказательством пользы от таких мероприятий служит то обстоятельство, что удаление ороговелости снижает плантарное давление – важный фактор риска образования язв (9).

Соотношение пользы и вреда от лечения предъявленных поражений квалифицированным специалистом по уходу за стопами (подологом), скорее всего, будет положительным при относительно незначительных затратах. Однако эти методы лечения могут нанести вред при неправильном использовании и поэтому должны применяться только прошедшим надлежащую подготовку медицинским специалистом и в течение всего времени, пока присутствуют признаки перечисленных состояний. Можно ожидать, что пациенты, осведомленные об опасностях предъявленных поражений, предпочтут пройти лечение. Несмотря на отсутствие доказательств, мы считаем терапевтические меры стандартной практикой, и поэтому рекомендация квалифицирована как сильная.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

5B. Хирургическое вмешательство

Клинический вопрос: Показано ли хирургическое вмешательство пациенту с риском язвенного поражения стоп(-ы) при диабете?

Рекомендация 10: В отношении пациента с диабетом, относящегося к группе риска язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), и нежестким молоткообразным пальцем с деформацией ногтя, гиперкератозом или предъявленным поражением в апикальной или дистальной части пальца стопы:

- a. рассмотреть целесообразность тенотомии сгибателя пальца(-ев) стопы для лечения неблагоприятных исходов и предотвращения язвы стопы (*de novo* или рецидивирующей) (Условная; Средний);
- b. рассмотреть целесообразность ортотического вмешательства (назначения ортезов), такого как силиконовые или (полу)жесткие ортезы, предназначенные для уменьшения гиперкератоза на пальце (Условная; Низкий).



Обоснование: Тенотомия сгибателя может снизить риск развития язвы у людей с диабетом и гиперкератозом в апикальной части пальцев ног или утолщенными ногтями на них (9). Мы считаем тенотомию сгибателя полезной процедурой для пациента с предъязвенным поражением на пальце ноги, которое не поддается нехирургическому лечению и требует нормализации структуры стопы для предотвращения образования язвы. Профилактическую операцию следует рассматривать только после полной оценки нехирургических вариантов лечения квалифицированным медицинским специалистом.

Желаемые эффекты тенотомии сгибателя умеренные, но, вероятно, перевешивают нежелательные эффекты, поскольку количество зарегистрированных осложнений невелико (9), что, вероятно, благоприятствует использованию этого виду вмешательства. Пациенты с диабетом и предъязвенным поражением стопы, в отношении которого они часто проходят нехирургическое лечение, не улучшающее исход, возможно, оценят и предпочтут лечение тенотомией сгибателя. Процедура легко выполняется в амбулаторных условиях, не требует последующей иммобилизации и, скорее всего, не окажет отрицательного влияния на функцию стопы. Тенотомия сгибателя выполняется в течение ограниченного времени как амбулаторная процедура и может освободить пациента от бремени нехирургических вариантов лечения; таким образом, дополнительные расходы могут быть незначительными, а процедура – экономически эффективной с учетом влияния на профилактику образования язв(-ы). Возможное побочное действие операции может включать распространение поражения или перераспределение давления на стопу и должно обсуждаться с пациентом.

У пациентов с диабетом и плохим кровоснабжением стоп(-ы) речь может идти о потенциальном незаживлении хирургического разреза или раны. При условии соответствующей хирургической помощи, что, по-видимому, имеет место в большинстве случаев, тенотомия сгибателя мало влияет на принципы доступности для всех слоев населения и равенства в оптимизации медицинской помощи, являясь приемлемой и осуществимой процедурой. Из-за небольшого количества контролируемых исследований и низкой определенности доказательств мы считаем рекомендацию условной.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

Для уменьшения гиперкератоза и вызванного им повышенного давления на стопу пациентам с диабетом, подверженным риску язвообразования (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), могут быть показаны силиконовые ортезы для пальцев ног и (полужесткие) ортезы или разгрузочные прокладки из войлочной пены (felted foam) в дополнение к терапевтической обуви (9). Врач должен предоставить информацию о правильном использовании ортеза(-ов), чтобы избежать его (их) неправильного размещения, что в некоторых случаях может даже усугубить ситуацию.

Рекомендация 11: В целях профилактики образования язв(-ы) стопы пациенту с диабетом, относящемуся к группе риска язвенного поражения стопы (уровень риска 1–3 по шкале МРГДС), не рекомендуется декомпрессия нерва (нервов) (Условная; Крайне низкий).



Обоснование: Несмотря на то что наблюдательные исследования декомпрессии нервов продемонстрировали низкие показатели заболеваемости язвой стопы в течение длительных периодов наблюдения у лиц с диабетом и предшествующей язвой стопы или без нее, испытывающих нейропатическую боль, нет никаких доказательств, подтверждающих профилактический эффект декомпрессии нерва (нервов) в отношении язвообразования (9). Более того, при сравнении в указанных исследованиях стандартов лечения последние либо были неудовлетворительными в соответствии с актуальными рекомендациями, основанными на фактических данных, либо были плохо описаны. В настоящее время проводятся 2 РКИ для оценки эффекта декомпрессии нервов, но они сосредоточены в первую очередь на качестве жизни и нейропатических симптомах и во вторую очередь – на проблемах язвообразования ((56) и NCT01762085). Принимая во внимание существование различных нехирургических или хирургических вмешательств, служащих общепринятыми стандартами качественного лечения для предотвращения язв(-ы) стопы у пациентов из группы риска (рекомендации 1–10, 14), и учитывая неизбежный риск хирургической процедуры, мы предлагаем не использовать декомпрессию нервов для предотвращения язвенного поражения стопы.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

5С. Физические упражнения и двигательная активность с весовой нагрузкой

Клинические вопросы:

- Показаны ли физические упражнения для стоп пациенту с риском язвенного поражения стопы при диабете?
- Можно ли увеличивать физическую активность с весовой нагрузкой на стопу(-ы) пациенту с риском язвенного поражения стопы при диабете?

Рекомендация 12: Рассмотреть возможность рекомендации и направления пациента с диабетом и низким или средним риском язвенного поражения стопы (уровень риска 1–2 по шкале МРГДС) на участие в 8–12-недельной программе упражнений для стопы и голеностопного сустава, желательно под наблюдением квалифицированного медицинского специалиста; рекомендовать пациенту продолжать указанные упражнения после окончания программы с целью нейтрализации действия факторов риска язвообразования (Условная; Низкий).

Обоснование: Вероятность язвенного поражения увеличивается при наличии факторов риска. Меры терапевтического вмешательства, описанные в этом Руководстве как в части обучения (раздел 3), так и в части ношения обуви (раздел 4), могут помочь в предотвращении образования язв(-ы) стопы, но не смягчают действие факторов риска, лежащих в его основе. Тем не менее некоторые факторы риска подлежат коррекции. К ним относятся распределение давления на подошву; признаки и симптомы нейропатии; дефицит чувствительности стопы; степень подвижности и сила суставов стопы и голеностопного сустава (8). Различные упражнения, связанные со стопой, призваны смягчить действие этих модифицируемых факторов риска язвообразования. Упражнения могут включать растяжку и укрепление суставов стопы, голеностопного сустава и их мускулатуры, а также функциональные упражнения, в частности на равновесие и походку (8).



Эти упражнения, как правило, составляют предмет 8–12-недельных программ обучения под наблюдением физиотерапевтов или других обученных и квалифицированных специалистов, очно или на дому, индивидуально или в группах. В проведенных метаанализах мы обнаружили, что эти программы упражнений не увеличивают риск образования язв(-ы), расширяя при этом диапазон движений в суставах стопы и голеностопном суставе, благотворно влияя на признаки и симптомы нейропатии и распределение давления на подошву (8). Таким образом, желаемые эффекты перевешивают нежелательные.

Поскольку лица с диабетом, подверженные риску язвенного поражения стоп(-ы), скорее всего, не осведомлены о подходящих упражнениях, мы рекомендуем пациентам пройти обследование стоп(-ы) и получить предписания у квалифицированного специалиста перед началом нагрузок. Рекомендуется еженедельная оценка прогресса в обучении и модификации программы в сотрудничестве со специалистом. Мы высоко оценили важность привлечения медицинского специалиста для наблюдения и поддержки в программе физических упражнений, несмотря на сопутствующие (умеренные) затраты. Пациенты с предъязвенным поражением или с язвой стопы не должны выполнять упражнения, при которых стопа подвергается механической нагрузке, поскольку к настоящему времени нет доказательств безопасности этих упражнений.

Рекомендации пациентам с диабетом и низким или умеренным риском язвенного поражения стопы (уровень риска 1 – 2 по шкале МРГДС) по выполнению упражнений для стоп сопряжены с доказательствами невысокого качества (8). При этом как общая польза для здоровья от таких упражнений, так и конкретные улучшения сложного мышечно-скелетного дефицита, который развивается при диабете, перевешивают любой потенциальный вред. Упражнения для стоп относительно легко выполнять самостоятельно, они приемлемы для людей с диабетом и осуществимы. Требуется минимальное количество тренировочного оборудования, например, эластичные ленты или гимнастические мячи. Поскольку соблюдение режима может оказаться проблематичным, мы советуем врачам продолжать мотивировать пациентов с диабетом выполнять программу упражнений в соответствии с предписаниями. Мы рекомендуем регулярно оценивать прогресс обучения и результаты, а также обновлять программу по мере необходимости. Однако постоянная поддержка со стороны подготовленного специалиста в области здравоохранения невозможна. Поэтому мы рекомендуем лицам с диабетом после окончания программы обучения продолжать заниматься без профессиональной поддержки, предпочтительно с помощью научных брошюр, видеоматериалов или инструментов реабилитационных технологий. Осуществимость этой части нашей рекомендации не изучалась, и неизвестно, как такое предложение оценят пациенты с диабетом. Поскольку мы ожидаем, что положительные результаты программы сохранятся, когда программа упражнений будет продолжена, мы рекомендуем лицам с диабетом продолжать выполнять упражнения и после завершения 8–12-недельной программы.

Мы даем условную рекомендацию для указанного терапевтического вмешательства. Хотя польза от выполнения упражнений для стопы и голеностопного сустава для здоровья и исходы, связанные со стопой, перевешивают нежелательные эффекты, может потребоваться немало усилий для достижения улучшений в диапазоне мобильности суставов и регрессии признаков и симптомов нейропатии, в то время как прямая связь между этими улучшениями и профилактикой язвы стоп(-ы) пока не доказана.



Если выполнение упражнений для стопы и голеностопного сустава рассматривается как часть программ профилактики язвы, мы подчеркиваем необходимость сосредоточиться в первую очередь на рекомендациях в настоящем Руководстве, таких как ношение соответствующей обуви. Если они выполняются или их выполнение в данной обстановке в принципе невозможно, то упражнения для стопы и голеностопного сустава могут стать следующим рациональным шагом.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

Рекомендация 13: Рассмотреть возможность информирования пациента с диабетом, входящего в группу низкого или среднего риска язвенного поражения стопы (уровень риска 1–2 по шкале МРГДС), о том, что увеличение уровня ежедневной активности, связанной с ходьбой, на дополнительные 1000 шагов в день, вероятно, будет безопасным с точки зрения риска язвенного поражения. Рекомендовать такому пациенту носить соответствующую обувь при выполнении упражнений с весовой нагрузкой и часто проверять кожу на предмет (предъ)язвенных поражений (Условная; Низкий).

Обоснование: У лиц с диабетом физические упражнения несут общую пользу для здоровья, включая конкретные улучшения комплексного мышечно-скелетного дефицита, развивающегося при диабете (57). Однако упражнения с весовой нагрузкой на стопы увеличивают кумулятивную нагрузку на ткани подошвенной области стопы, и поэтому их следует рассматривать в контексте заболеваний стоп (58). Основываясь на 4 исследованиях, в которых пациенты с диабетом, подверженные риску язвенного поражения стопы, участвовали в программах тренировок с увеличением весовой нагрузки, не приводившим при этом к повышению частоты возникновения язв(-ы) (8), мы предлагаем рассмотреть возможность консультирования лиц с низким или умеренным риском язвенного поражения стопы (уровень риска 1–2 по шкале МРГДС) с рекомендациями о том, что постепенное увеличение связанной с ходьбой весовой нагрузки, вероятно, будет безопасным. Мы определяем постепенное увеличение весовой нагрузки как повышение активности с конечной целью в дополнительные 1000 шагов в день, основываясь на данных о росте нагрузок в этих 4 исследованиях (8) и 1 РКИ, показавшем, что такое увеличение полезно для гликемического контроля у людей с диабетом (59). Рекомендуется избегать внезапных «всплесков» активности и увеличивать ежедневное количество шагов не более чем на 10% в неделю, пока не будет достигнуто общее увеличение на 1000 шагов в день по сравнению с исходным уровнем. Такое увеличение количества шагов может быть также рассмотрено для лиц с уровнем риска 3 по шкале МРГДС (60), поскольку результаты показали, что эти пациенты в среднем совершают такое же ежедневное количество шагов по сравнению с пациентами низкого или умеренного риска (61). Таким образом, эти упражнения, вероятно, безопасны, особенно если пациенты носят соответствующую обувь при выполнении упражнений с весовой нагрузкой (см. рекомендации 8–11).

Доказательность данных в поддержку этой рекомендации низкая, поскольку она основана на 4 РКИ, ни одно из которых не позволило обнаружить разницу в частоте возникновения язв(-ы) стопы (8). Эта неопределенность вызывает беспокойство и одновременно открывает важную область будущих исследований.



Однако мы считаем, что отсутствие различий в частоте язвообразования между группами в этих РКИ и известные преимущества увеличения нагрузки для общего состояния здоровья и исходов, связанных со стопами, перевешивают потенциальный вред. Кроме того, увеличение нагрузки на ноги осуществимо практически для любого человека. Однако пациентам с диабетом следует проявлять осторожность, чтобы избежать неблагоприятных последствий, таких как падения и предъязвенные поражения. Чтобы предотвратить подобные последствия, пациентам с диабетом рекомендуется носить соответствующую обувь при выполнении нагрузок на ноги (см. рекомендации 8–11) и следить за кожей стоп на предмет предъязвенных поражений или трещин (см. рекомендации 4–6). Увеличение уровня ежедневной нагрузки на ноги в соответствии с рекомендациями можно считать осуществимым и приемлемым для пациентов с диабетом. Однако высокие показатели выбывания в некоторых исследованиях, возможно, показывают, что сказанное относится не ко всем лицам с диабетом. Программы упражнений представляют собой относительно экономичное вмешательство. Рекомендация квалифицирована как условная в первую очередь из-за низкого качества доказательств в отношении профилактики язвенного поражения стоп(-ы).

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

6. КОМПЛЕКСНЫЙ УХОД ЗА СТОПАМИ

Клинический вопрос: Показана ли интегрированная медицинская помощь и уход за стопами пациенту с риском язвенного поражения стопы при диабете?

Рекомендация 14: Обеспечить комплексный уход за стопами у пациента с диабетом, входящего в группу среднего или высокого риска язвенного поражения стопы (уровень риска 2–3 по шкале МРГДС), в целях предотвращения образования язвы стопы (*de novo* или повторной). Комплексный уход за стопами включает как минимум процедуры профессионального ухода, ношение соответствующей обуви и структурированное обучение самоуходу. Следует повторять процедуру ухода или оценивать его необходимость 1 раз в 1–3 месяца у пациента с высоким риском и 1 раз в 3–6 месяцев у пациента со средним риском (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы определяем комплексный уход за стопами как терапевтическое вмешательство, которое объединяет как минимум регулярный уход за стопами и их осмотр адекватно подготовленным специалистом, структурированное обучение и ношение соответствующей обуви. В нашем метаанализе 3 РКИ мы установили статистически незначимую разницу в пользу комплексного ухода по сравнению с некомплексным с ОР 0,78 (95% ДИ: 0,58–1,06) (9). Авторы 1 когортного и 5 неконтролируемых исследований сообщают о значительно более низкой доле рецидивирующих язв стопы у пациентов с диабетом, которые получали комплексный уход за стопами, по сравнению с лицами, не получавшими ухода, или у пациентов с диабетом, придерживавшихся программы комплексного ухода за стопами, по сравнению с теми, кто не придерживался таковой (9). Ни в одном из исследований не сообщалось об осложнениях (или каком-либо вреде), связанных с комплексным уходом.



Профессиональный уход за стопами, осуществляемый квалифицированным медицинским специалистом, состоит из лечения, направленного на устранение действия факторов риска и лечения предъязвенных поражений, как описано в рекомендации 9; структурированного обучения по самоуходу за стопами в соответствии с рекомендациями 3–6 и ношения адекватной обуви в соответствии с рекомендацией 8. Стопы пациента надлежит регулярно осматривать и обследовать (см. рекомендации 1 и 2). Комплексный уход за стопами может дополнительно включать самоход (см. рекомендацию 7), доступ к хирургическому вмешательству (см. рекомендацию 10), а также упражнения для стоп с весовой нагрузкой (см. рекомендации 12 и 13). Учитывая эффективность нескольких типов терапевтического вмешательств у лиц с диабетом без язвы стопы в анамнезе, мы также рекомендуем комплексный уход за стопами лицам с умеренным риском язвенного поражения, основываясь на тех же ожидаемых кумулятивных эффектах сочетанных вмешательств, что и у пациентов, подверженных высокому риску.

Хотя комплексные программы ухода за стопами были непосредственно изучены в контролируемых и неконтролируемых исследованиях, проанализированных в нашем систематическом обзоре (9), ни одна из них не включала все потенциальные компоненты комплексного ухода. Ожидается, что эффект современной комплексной программы ухода за стопами, которая объединяет все рекомендации из настоящего Руководства, будет намного сильнее, чем эффект, достигнутый программами, исследованными на сегодняшний день (5, 62). Наша рекомендация о том, что комплексный уход за стопами состоит как минимум из профессионального ухода за ними, структурированного обучения пациентов и ношения подходящей обуви наряду с регулярным осмотром стоп пациента, основана на этом потенциальном эффекте, продемонстрированном в нашем систематическом обзоре и других исследованиях (5, 9, 62). Однако наибольшую выраженность эффекта в профилактике язвенного поражения можно обнаружить при самоуходе и хирургических вмешательствах (9). Поэтому полный комплексный подход к уходу за стопами должен также включать и эти элементы. Для всех аспектов комплексной программы ухода за стопами соблюдение рекомендаций увеличивает пользу, и этому следует уделять должное внимание при общении с пациентом, страдающим диабетом. По оценкам, современный комплексный уход в совокупности способен предотвратить до 75% всех случаев язвенного поражения стоп при диабете (62).

Мы не обнаружили в литературе данных о стоимости и экономической эффективности комплексного ухода за стопами. Однако в одной публикации из США показано, что число госпитализаций пациентов с язвенным поражением стоп(-ы) при диабете увеличилось после того, как в одном из штатов было отменено финансовое покрытие программой Medicare профилактического лечения, проводимого подологами (63). В двух других исследованиях показано снижение количества ампутаций после введения комплексного ухода за стопами, который включал в себя как профилактику, так и лечение язв (64, 65).



Комплексный уход за стопами должен предоставляться одним или несколькими квалифицированными специалистами в сфере здравоохранения. Подверженных риску образования язв стопы пациентов с диабетом, за которыми ухаживают специалисты без специальных знаний в области поражения стопы при диабете, следует направлять в службы комплексного ухода за стопами. Программы обучения, рассчитанные на специалистов здравоохранения и призванные улучшить показатели ежегодных осмотров, могут быть важны, но эффективность такого обучения неясна (66). Бригады, которые обеспечивают комплексный уход за стопами, могут проводить образовательные мероприятия для специалистов здравоохранения в учреждениях первичной или вторичной медицинской помощи. Однако необходимо понимать, что эффект такого обучения в плане расширения соответствующих знаний и повышения эффективности ежегодного осмотра стоп ограничен и программы, возможно, придется часто повторять.

Преимущества комплексного ухода за стопами одним или несколькими квалифицированными медицинскими специалистами перевешивают потенциальный вред от такого вмешательства. Мы полагаем, что пациенты с диабетом, вероятно, предпочтут комплексный уход за стопами, осуществляемый специалистами здравоохранения в партнерстве, нескоординированной помощи, предоставляемой специалистами, работающими изолированно. Мы считаем, что совокупный эффект различных терапевтических вмешательств, составляющих комплексный уход за стопами, весьма высок. Несмотря на низкое качество доказательств, учитывая другие описанные преимущества, мы квалифицируем настоящую рекомендацию как сильную.

Итоговые суждения по этому клиническому вопросу представлены в дополнительной информации.

ФАКТОРЫ, ЗАСЛУЖИВАЮЩИЕ РАССМОТРЕНИЯ

1. Рекомендации в настоящем Руководстве предназначены для медицинских специалистов, занимающихся лечением лиц с заболеваниями стоп(-ы) при диабете. Однако эти специалисты осуществляют лечение больных диабетом в рамках системы или учреждения здравоохранения, что само по себе может влиять на результаты терапии. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, увеличение числа подологических и многопрофильных команд в Нидерландах (67), согласно косвенным свидетельствам, привело к сокращению числа ампутаций нижних конечностей. Проведенное в США исследование показало, что лечение у врача-подолога снизило 2-летние расходы на медицинское обслуживание по сравнению с отсутствием такого лечения (68); еще одно исследование продемонстрировало увеличение в одном из штатов США количества случаев госпитализации среди лиц с заболеваниями стоп(-ы) при диабете после прекращения финансирования подологической службы по программе Medicare (63). Частота возникновения язв и их рецидивов также связана с доступностью, реализацией и организацией профилактической помощи. Каждое из этих исследований свидетельствует о потенциальной важности организации медицинских мероприятий в лечении лиц с заболеваниями стоп(-ы) при диабете, включая профилактику язвенного поражения.



Мы полагаем, что система здравоохранения должна включать несколько уровней медицинской помощи в плане лечения и ухода при диабет-ассоциированных заболеваниях стоп(-ы), как изложено в Практических руководствах МРГДС (22); пациенты с диабетом должны без задержек направляться из организаций первичной медицинской помощи в учреждения, оказывающие вторичную медицинскую помощь, а затраты на профилактические вмешательства, осуществляемые на основе имеющейся доказательной базы, необходимо компенсировать в рамках системы. Кроме того, все специалисты здравоохранения должны быть надлежащим образом обучены дифференциации пациентов с диабетом, чтобы гарантированно принимать правильные решения о направлении к соответствующему специалисту. Инвестиции в эти составляющие системы здравоохранения важны для предоставления надлежащего профилактического ухода за стопами пациентам с диабетом из группы риска. Настоящее руководство не адресовано правительствам или иным структурам (ведомствам), ответственным за капиталовложения в систему здравоохранения, но мы настоятельно призываем политиков и всех ответственных лиц инвестировать в системы здравоохранения, которые способствуют развитию указанных направлений.

2. Все рекомендации в настоящем Руководстве ориентированы исключительно на три уровня в системе стратификации риска МРГДС (Таблица 1). При рекомендации ортопедических или хирургических вмешательств приводятся некоторые уточнения в отношении расположения предыдущей язвы (например, плантарная или неплантарная; затрагивающая пальцы ног или переднюю часть стопы) или наличия деформаций стопы. Однако между лицами с диабетом, стратифицированными на одном и том же уровне в системе риска, существует множество различий, способных воспрепятствовать предоставлению правильного лечения соответствующему пациенту в нужное время. Исследования, посвященные персонализированной медицине и ее влиянию на профилактику язвенного поражения стоп(-ы) при диабете, не проводились, и это означает, что конкретные персонализированные рекомендации пока не могут быть сформулированы. Ситуация может измениться в ближайшем будущем, поскольку медицинское сообщество все в большей степени движется в сторону персонализированных решений медицинских проблем (69).

3. С точки зрения большинства рекомендаций важным фактором выступает соблюдение их пациентом. Как отмечалось в предыдущем издании Руководства (16), приверженность протоколу лечения и ухода имеет решающее значение для профилактики язв стопы, причем с неизменной частотой сообщается, что у лиц с диабетом, не соблюдающих рекомендации, наблюдаются более высокие показатели язвообразования (9). В нескольких исследованиях изучались способы улучшения соблюдения рекомендаций (36, 70, 71), однако по-прежнему остро стоит вопрос разработки, оценки и внедрения методов, которые улучшают соблюдение правил профилактического лечения стоп(-ы). В свою очередь, оценка и оптимизация осуществимости приемлемости лечения для пациентов с диабетом должны оставаться ключевым приоритетом в продолжающейся разработке и клинических исследованиях профилактики язвенного поражения стоп(-ы) при диабете.

4. Три профилактических мероприятия по лечению и уходу при заболеваниях стоп(-ы), вероятно, являются наиболее распространенными в рутинной клинической практике во всем мире – это скрининг стопы (рекомендации 1 и 2), самоуход за стопами (рекомендации 3 и 4) и (структурированное) обучение (рекомендация 5). Несмотря на широкое применение этих рекомендаций в клинической практике, доказательства, лежащие в их основе, по-прежнему малочисленны (9). Частота скрининга стопы основана только на экспертном мнении, а самоуход за стопами и структурированное обучение должным образом не изучались.



Впрочем, отсутствие доказанного эффекта не означает, что эти вмешательства не действенны, но для формирования более прочной доказательной базы необходимы дополнительные исследования.

5. Затратность и экономическая эффективность лишь в очень ограниченной степени исследовались для любого из вмешательств, описанных в этом Руководстве, и повышенное внимание к этим аспектам представляется оправданным. Хотя некоторые разновидности терапевтического вмешательства относительно недороги на индивидуальном уровне (например, скрининг стоп(-ы) риска), они могут оказаться затратными в масштабах общества с учетом того, что количество пациентов с диабетом в настоящее время исчисляется миллионами. Другие виды терапии затратны в индивидуальном плане (например, изготовление обуви на заказ и хирургическое вмешательство), однако они снижают риск рецидива язвенного поражения стоп(-ы) до уровня, который, как ожидается, будет экономически выгодным в общественных масштабах. Кроме того, экономическая эффективность во многом зависит от условий (например, обилия или недостаточности ресурсов). В этой области необходимы дополнительные исследования.

6. Мы признаем, что некоторые или, возможно, многие рекомендации в этом Руководстве и их реализация зависят от таких аспектов, как культурное многообразие, религия, социально-экономический статус, принципы равенства, климат и географические условия, образ жизни, ценности, приоритеты и т. д. Выявление этих факторов важно для оценки применимости Руководств на практике. В этом контексте полезным окажется перевод изданных рекомендаций на разные языки и их использование для разработки национальных руководств.

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ввиду наличия пробелов в доказательствах, выявленных в наших систематических обзорах (8, 9), а также на основании рекомендаций и соображений, изложенных в настоящем Руководстве, мы считаем следующие темы наиболее важными для будущих исследований:

- Общее повышение количества и улучшение качества исследований в области профилактики язвенного поражения стоп(-ы) при диабете, поскольку исследования по профилактике все еще недостаточно приоритетны для финансирующих органов, политиков, учреждений здравоохранения и самих врачей, а также других специалистов в сфере здравоохранения (9).
- Современный комплексный подход к уходу за стопами, объединяющий разновидности терапевтического вмешательства согласно рекомендациям в этом Руководстве, до сих пор не изучался на предмет эффективности профилактики язв(-ы) стопы, в то время как выраженность эффекта различных вмешательств свидетельствует о том, что до 75% язв стопы можно предотвратить (62). Этот вопрос необходимо исследовать в строго спланированных РКИ, одно из которых проводится в настоящее время (NCT05236660).
- Настоящие рекомендации по лечению основаны на стратифицированном подходе в здравоохранении. Необходимы исследования для изучения потенциала более персонализированного медицинского подхода к профилактике язвенного поражения стоп(-ы) при диабете в целях обеспечения надлежащего лечения конкретного пациента в нужное время (69). См. также замечание 2.



- Организация здравоохранения и медицинской помощи, вероятно, играет значимую роль в профилактике язвенного поражения стоп(-ы), но этот предмет еще ожидает своего исследования. К этой области следует отнести работу подиатрической службы, а также уход в специализированных интернатах (домах престарелых), данных о которых недостаточно. См. также замечание 1.
- Структурированное обучение часто рассматривается как ключевой аспект программы профилактики язвенного поражения стоп(-ы), однако остается неизвестным, каков точный эффект обучения и какой образовательный подход следует признать оптимальным. Будущие исследования призваны оценить эффективность различных образовательных программ, а также частоту занятий (курсов обучения). К соответствующим методам относятся, в частности, разновидности мотивационной и психологической помощи, поведенческие модели, электронные приложения в области охраны здоровья и (онлайн-) системы социальной поддержки, разрабатываемые рядовыми пользователями или специалистами.
- Соблюдение режима лечения имеет решающее значение для достижения наилучшего возможного результата в профилактике язв стоп(-ы), однако до сих пор методы повышения приверженности лечебному режиму в значительной степени остаются неопределенными. Необходимы исследования для разработки методов терапевтического вмешательства, способных улучшить соблюдение режима лечения. Такие методы могут включать среди прочего вспомогательные технологии, образовательные и поведенческие программы и модели или решения относительно обуви. Некоторые исследования, подтверждающие эффективность известных методов, представлены в настоящих Рекомендациях или систематическом обзоре, лежащем в основе рекомендаций (9). Однако необходимы строго спланированные РКИ для окончательной проверки эффективности вмешательств, направленных на улучшение соблюдения режима лечения и профилактики язвенного поражения стоп(-ы). См. также замечание 3.
- Затратность и экономическая эффективность терапевтических вмешательств, направленных на профилактику язв стопы, подлежат более подробному изучению. См. также замечание 5.
- Периферическая нейропатия выступает наиболее важным фактором риска развития язв стопы у пациентов с диабетом, но количество публикаций по профилактике или лечению нейропатии незначительно. В этой области необходимы более глубокие исследования.
- Отсутствуют надежные данные о том, кого, как и когда следует проверять на риск язвенного поражения стоп(-ы). Данные высокого качества о пользе вмешательств для предотвращения первой язвы стопы малочисленны. Поскольку частота событий (язвы стопы) в популяции без предшествующего язвенного поражения относительно низка, для оказания клинического воздействия на возникновение первой язвы стопы необходимо охватить большое число пациентов с диабетом. Не вполне ясно, перевесит ли потенциальная польза от относительно небольшого числа предотвращенных первых язв стоп(-ы) ресурсное и затратное бремя широкомасштабного внедрения профилактического лечения. Однако исследования должны способствовать более рациональному определению круга лиц с диабетом, которым будут полезны профилактические вмешательства, и конкретных их типов.



- Программы упражнений для стопы и голеностопного сустава демонстрируют определенные многообещающие результаты в отношении воздействия на факторы риска язвенного поражения стоп(-ы), в том числе в метаанализах (8). Однако эффективность в основном измеряется непосредственно в конце программы, преимущественно на 8 или 12 неделе. В будущих исследованиях следует изучить долгосрочные результаты, включая приемлемость и возможность продолжения упражнений после завершения контролируемой части программы, а также сосредоточиться на язвообразовании как возможном исходе.
- Остро ощущается необходимость в разработке и экспертной оценке методик адъювантной психологической помощи в целях содействия психосоциальному благополучию пациентов с диабетом, их семей, друзей и лиц, обеспечивающих уход, а также помощи в профилактике язвенного поражения стоп(-ы) при диабете. Это недостаточно изученная область профилактики язвенного поражения стоп(-ы) при диабете, однако она обладает большим потенциалом и представляет собой важное направление будущих исследований.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Глобальное бремя диабета и экономическое бремя диабет-ассоциированных заболеваний стоп(-ы) может быть значительно снижено, если в уход за стопами пациентов с диабетом, подверженных риску язвенного поражения, будет включено профилактическое лечение на основе соответствующей доказательной базы. Снижение риска образования язв снижает также риск инфекции, госпитализации и ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом. При том что лечение язв(-ы) стопы по-прежнему рассматривается большинством врачей и исследователей как главный приоритет, именно профилактика язвенного поражения должна считаться наилучшим способом предотвращения выраженной заболеваемости и значительной смертности у больных диабетом. Соблюдение рекомендаций по профилактическому лечению, изложенных в настоящем Руководстве, поможет медицинским специалистам и коллективам оптимизировать качество помощи, предоставляемой людям с диабетом, которые подвержены риску образования язвы стопы.

В рамках повышения качества мы призываем наших коллег, работающих как в системе первичной медико-санитарной помощи, так и в клиниках, специализирующихся на заболеваниях стоп(-ы) при диабете, рассмотреть возможность разработки форм наблюдения (например, регистров, процессов) для отслеживания статуса стоп у лиц с диабетом, подверженных риску возникновения язвы стопы. Мы также призываем коллег-исследователей рассмотреть будущую исследовательскую повестку для проведения надлежащим образом спланированных исследований в сотрудничестве с врачами (20) с целью устранения пробелов, выявленных в доказательной базе, в целях содействия политическим и практическим решениям по наиболее эффективному лечению и предотвращению язвенного поражения стоп у пациентов с диабетом, входящих в группу риска.



ГЛОССАРИЙ

Гиперкератоз: Мозоль (омозолелость), которая, согласно оценке квалифицированного медицинского специалиста, требует хирургической обработки для снижения риска язвенного поражения стоп(-ы).

Приверженность (режиму лечения, протоколу): Степень, в которой поведение человека соответствует согласованным рекомендациям квалифицированного медицинского специалиста по лечению (72), выраженная, насколько это возможно, в численной форме; например, доля времени, этапов или случаев, когда используется предписанное терапевтическое вмешательство (или сравнимая мера).

Квалифицированный медицинский специалист: Лицо, которое в соответствии с национальными или региональными стандартами обладает знаниями, опытом и навыками для выполнения определенной задачи по скринингу, обследованию или лечению пациента с диабетом, подверженного риску язвенного поражения стоп(-ы).

Специально изготовленная стелька: Стелька, которая изготавливается индивидуально для стопы человека с использованием двумерного или трехмерного слепка стопы, часто имеющая многослойную структуру. Она может включать и другие элементы, такие как плюсовая подушечка или плюсовая перекладина. Стелька разработана таким образом, чтобы соответствовать форме стопы, обеспечивая амортизацию и перераспределение плантарного давления. Термин «стелька» также может соответствовать терминам «вставка» или «лайнер».

Специально изготовленная (терапевтическая) обувь: Обувь, изготовленная специально для одного человека, который не может безопасно носить готовую (терапевтическую) обувь. Изготавливается для компенсации деформации и уменьшения давления на область риска на подошвенной и тыльной поверхностях стопы. Для изготовления обычно требуются множественные измерения, оттиски или слепок, а также позитивная модель стопы и лодыжки человека. Эта обувь включает в себя изготовленные на заказ стельки. Также известна как «обувь на заказ» или «ортопедическая обувь».

Язва стопы при диабете: См. документ МРГДС по определениям и критериям (21).

Обувь с увеличенной глубиной: Обувь, сконструированная с дополнительными глубиной и объемом, чтобы компенсировать деформацию, такую как когтеобразный или молоткообразный палец, и (или) обеспечить место для толстой стельки. Обычная практика предписывает дополнительную глубину как минимум в 5 мм ($\sim 3/16$ ") по сравнению с обычной обувью. Иногда в обуви предусматривается даже бо́льшая глубина, которая называется двойной глубиной или «супер-экстраглубиной».

Деформация стопы: Изменения или отклонения от нормальной формы или размера стопы, такие как молоткообразный палец, когтеобразный палец, вальгусная деформация большого пальца стопы, выступающие головки плюсневых костей, полая стопа, плоскостопие, «конская стопа» или последствия НОАШ, травм(-ы), ампутации, других операций на стопе либо другие патологии. Также включает ограниченную подвижность суставов стопы и (или) голеностопного сустава (21).



Физические упражнения для стоп: Любые физические упражнения непосредственно для стопы или нижней конечности с целью изменения функции стопы. Могут включать растяжку и укрепление мускулатуры стопы и голеностопного сустава, а также функциональные упражнения, такие как тренировка равновесия и походки. Подобные упражнения предоставляются и (или) контролируются физиотерапевтом или иным квалифицированным медицинским специалистом.

Самостоятельный уход за стопами: Меры по уходу за стопами, которые пациент с диабетом может выполнять дома, в том числе: осмотр стоп, мытье стоп, тщательное высушивание кожи между пальцами, подстригание ногтей, использование эмолентов (смягчающих средств) для смазывания кожи, отказ от использования химических веществ или пластырей для удаления мозолей, осмотр обуви, отказ от ходьбы босиком или только в носках либо в обуви на тонкой подошве (шлепанцах), отказ от ношения тесных носков, предотвращение воздействия чрезмерного холода и жары на кожу нижних конечностей.

Самостоятельное лечение стопы: Разновидности терапевтического вмешательства, которые пациент с диабетом может использовать дома; включают помимо прочего системы домашнего мониторинга, коррекцию образа жизни, телемедицину, технологические приложения, программы поддержки со стороны сообществ пациентов.

Обувь: В общем смысле – изделие из кожи или иных материалов, носимое на ногах. Включает стельки.

Модификация обуви: Изменение конструкции изготовленной обуви для достижения терапевтического эффекта, например, снижения давления.

Чулочно-носочные изделия: Чулки или носки любого типа. См. по отдельности Чулки и Носки.

Внутренний (полу)жесткий ортез: Приспособление, помещаемое в обувь для снижения давления на нижнюю конечность или изменения функций стопы. Может быть готовым изделием, либо изготовленным на заказ.

Ограниченная подвижность сустава: Снижение подвижности суставов стопы, включая голеностопный, вызванное изменениями в суставах и прилежащих мягких тканях (21).

Специализированная терапевтическая обувь: Обувь, которая соответствует конкретным потребностям человека. Может быть, как готовой (см. Терапевтическая обувь заводского изготовления), так и изготовленной на заказ (см. Специально изготовленная (терапевтическая) обувь). Также известна как педортическая обувь.

Готовая обувь: Доступная в продаже обувь, не модифицированная и не имеющая специальной терапевтической конструкции и функций.

Терапевтическая обувь заводского изготовления: Готовая обувь, которая отвечает конкретным потребностям человека, на основе изделия, обеспечивающего дополнительную глубину, возможность изменения (подгонки) по ширине и имеющего особенности конструкции для более широкого диапазона типов стоп(-ы). Другие характеристики могут включать модифицированные подошвы, застежки и гладкие внутренние подкладки. Обувь такого типа обычно доступна в специализированных обувных магазинах.



Стелька заводского изготовления: Плоская или имеющая контур стелька «с полки магазина» (готовая к использованию), изготовленная без учета формы стоп(-ы) пациента.

Обувная колодка: Колодка, используемая для изготовления обуви. Верх обуви формируется или натягивается на колодку. Профиль колодки определяет форму обуви, включая форму подошвы, шаг каблука и пружину носка. Для готовой или специально изготовленной обуви используются колодки общего назначения разных размеров.

Тапочки (домашние туфли): Низкая, обычно открытая обувь, которую легко надевать, в том числе домашние туфли на тонкой подошве и шлепанцы.

Носки: Предмет одежды для стопы и нижней части ноги, обычно из шерсти, хлопка или нейлона.

Чулки: Предмет одежды, обычно эластичный плотно прилегающий к стопе и нижней части ноги. Включает компрессионные чулки (трикотаж), рекомендуемые в терапевтических целях.

Структурированное обучение: Любая образовательная модальность, которая предоставляется структурированным образом. Обучение может принимать различные формы, такие как индивидуальное словесное обучение; обучение как часть мотивационного интервью; образовательные групповые сессии; видеообучение; буклеты; программные приложения; тесты и наглядное обучение с помощью анимированных рисунков или описательных изображений.

Терапевтическая обувь: Общий термин для обозначения обуви, сконструированной для оказания определенного терапевтического эффекта, который недостижим при ношении обычной обуви. Изготовленные на заказ туфли/сандалии и стельки, обувь с увеличенной глубиной, изготовленная на заказ или готовая медицинская обувь – это примеры терапевтической обуви.

Ортез для пальца(-ев) стопы: Ортез, размещаемый в обуви для определенного изменения функции пальца(-ев) стопы.

Упражнения с весовой нагрузкой: Двигательная активность, при которой стопы испытывают нагрузку веса тела человека, представленная в численном выражении (насколько это возможно). Включает ходьбу и положение стоя.



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Издание Руководств МРГДС 2023 г. осуществлено при поддержке неограниченных грантов, предоставленных компаниями Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. В период составления Руководств указанные спонсоры не взаимодействовали с членами рабочей группы в отношении систематических обзоров литературы или руководящих принципов и не имели доступа к материалам Руководств или документам, связанным с таковыми, до их публикации.

Сведения о КИ в отношении каждого из авторов настоящего Руководства доступны по ссылке: www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы признательны за экспертную оценку клинических вопросов и проекта руководства, проведенную приглашенными экспертами: Ли Брентналл и Том Фицпатрик (Lee Brentnall and Tom Fitzpatrick), Австралия; Ингрид Руйс (Ingrid Ruys), Нидерланды; Джилл Кундел (Jill Cundell), Великобритания; Мике Франсен (Mieke Fransen), Бельгия; Альфред Гатт (Alfred Gatt), Мальта; Ямиле Хубиз (Yamile Jubiz), Колумбия; Раджеш Кесаван (Rajesh Kesavan), Индия; Элизабетта Якопи (Elisabetta Iacopi), Италия; Ярмила Йирковска (Jarmila Jirkovska), Чехия; Джеральд Огузье (Gerald Oguzie), Нигерия; Виржини Бланшет (Virginie Blanchett), Канада; Джеймс Нгойо (James Ngoyo), Кения; Шарад Пендси (Sharad Pendsey), Индия; Хейди Коркоран (Heidi Corcoran), Гонконг; Симон МакКонни (Simone McConnie), Барбадос; Маймуна Мбайе (Maimouna Mbaye), Сенегал; Гермелинда Педроза (Hermelinda Pedrosa), Бразилия. Авторы также признательны пациентам Джейн Чейни (Jane Cheney), Австралия и Оле Фрайлеву (Ole Frejlev), Дания.

ВКЛАД АВТОРОВ

Sicco A. Bus выполнил качественные оценки, резюмировал суждения и составил рекомендации 5 и 6, а также написал рукопись. Anita Rasovic и Matilde Monteiro-Soares выполнили качественные оценки, резюмировали суждения и составили рекомендации для вмешательств 1–3, а также критически рассмотрели и отредактировали рукопись. Larry A. Lavery и Jaap J. van Netten выполнили качественные оценки, резюмировали суждения и составили рекомендации для клинических вопросов 5 и 8, а также критически рассмотрели и отредактировали рукопись. Joanne Paton выполнила качественные оценки, резюмировала суждения и составила рекомендации для клинических вопросов 4, 6 и 8, а также критически рассмотрела и отредактировала рукопись. Isabel C.N Sacco выполнила качественные оценки, резюмировала суждения и составила рекомендации для вмешательства 4, а также критически рассмотрела и отредактировала рукопись. Anne Rasmussen выполнила качественные оценки, резюмировала суждения и составила рекомендации для вмешательств 5 и 6, а также критически рассмотрела и отредактировала рукопись.

Sicco A. Bus выступил в качестве председателя рабочей группы, а Jaap J. van Netten – в качестве ее секретаря; совместно они несут полную ответственность за содержание рукописи.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964–74.
- (2) Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med*. 2018;35:1297–9.
- (3) Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*. 2016;13(5):892–903.
- (4) Kerr M, Barron E, Chadwick P, Evans T, Kong WM, Rayman G, et al. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med*. 2019;36(8):995–1002.
- (5) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
- (6) Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(7):574–600.
- (7) Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess*. 2015;19(57):1–210.
- (8) Van Netten JJ, Sacco ICN, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, et al. Clinical and biomechanical effectiveness of foot-ankle exercise programs and weight-bearing activity in people with diabetes and neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3649.
- (9) Van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Paton J, Rasmussen A, et al. Prevention of foot ulcers people with diabetes at risk of ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3562.
- (10) Chen P, Vilorio NC, Dhatriya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3644.
- (11) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3647.
- (12) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3648.
- (13) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3686.
- (14) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3687.
- (15) Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3646.



- (16) Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3269.
- (17) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;353:i2089.
- (18) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–6.
- (19) Bus SA, Monteiro-Soares M, Game F, van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, et al.; IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3656.
- (20) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(9):781–8.
- (21) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3654.
- (22) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al.; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3657.
- (23) Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG, Jr., Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify in patients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1517–8.
- (24) Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabet Med: a journal of the British Diabetic Association.* 2014;31(9):1100–3.
- (25) Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1697–705.
- (26) Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabet Complications.* 1990;4(1):21–5.
- (27) Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care.* 1999;22(1):157–62.
- (28) Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J.* 2019;16(1):183–210.
- (29) Lavery LA, Hunt NA, Ndip A, Lavery DC, Van Houtum W, Boulton AJ. Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2365–9.
- (30) Otte J, van Netten JJ, Woittiez AJ. The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. *J Vasc Surg.* 2015;62(2):406–11.
- (31) Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3207–10.



- (32) Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(6):e99050.
- (33) Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. 2013;28(8):831–45.
- (34) Barwick AL, van Netten JJ, Hurn SE, Reed LF, Lazzarini PA. Factors associated with type of footwear worn inside the house: a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res*. 2019;12:45.
- (35) Waaijman R, Keukenkamp R, de Haart M, Polomski WP, Nollet F, Bus SA. Adherence to wearing prescription custom-made footwear in patients with diabetes at high risk for plantar foot ulceration. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1613–8.
- (36) Keukenkamp R, Van Netten JJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. Custom-made footwear designed for indoor use increases short-term and long-term adherence in people with diabetes at high ulcer risk. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(1):e002593.
- (37) Price P. How can we improve adherence? *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:201–5.
- (38) Calle-Pascual AL, Duran A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Diaz JA, et al. Reduction in foot ulcer incidence: relation to compliance with a prophylactic foot care program. *Diabetes Care*. 2001;24(2):405–7.
- (39) Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R. Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1019–21.
- (40) Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot Ankle Spec*. 2018;11(1):17–21.
- (41) Rovers FJ, Van Netten JJ, Busch-Westbroek TE, Aan de Stegge WB, Bus SA. Adherence to at-Home Monitoring of Foot Temperatures in People with Diabetes at High Risk of Ulceration. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022;15347346221114565.
- (42) Stegge WBA, Van Netten JJ, Bus SA. Does the skin heat up before it breaks down in diabetic foot ulceration? *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(5):e3621.
- (43) Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care*. 2007;30(1):14–20.
- (44) Bus SA, Aan de Stegge WB, van Baal JG, Busch-Westbroek TE, Nollet F, van Netten JJ. Effectiveness of at-home skin temperature monitoring in reducing the incidence of foot ulcer recurrence in people with diabetes: a multicenter randomized controlled trial (DIATEMP). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002392.
- (45) Wijlens AM, Holloway S, Bus SA, van Netten JJ. An explorative study on the validity of various definitions of a 2·2°C temperature threshold as warning signal for impending diabetic foot ulceration. *Int Wound J*. 2017;14(6):1346–51.
- (46) van Netten JJ, Prijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(11):714–21.



- (47) Featherston J, Wijlens AM, van Netten JJ. Is a Left-to-Right $>2.2^{\circ}\text{C}$ Difference a Valid Measurement to Predict Diabetic Foot Ulceration in People with Diabetes and a History of Diabetic Foot Ulceration? *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;15347346211062719.
- (48) Frykberg RG, Gordon IL, Reyzelman AM, Cazzell SM, Fitzgerald RH, Rothenberg GM, et al. Feasibility and Efficacy of a Smart Mat Technology to Predict Development of Diabetic Plantar Ulcers. *Diabetes Care*. 2017;40(7):973–80.
- (49) van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, Bus SA, Fitridge R, Harding K, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2018;11:2.
- (50) Arts ML, Waaijman R, de Haart M, Keukenkamp R, Nollet F, Bus SA. Offloading effect of therapeutic footwear in patients with diabetic neuropathy at high risk for plantar foot ulceration. *Diabet Med*. 2012;29(12):1534–41.
- (51) Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Sangla KS, Wearing S, Buttner P, et al. Plantar pressures are higher in cases with diabetic foot ulcers compared to controls despite a longer stance phase duration. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):51.
- (52) Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4109–16.
- (53) Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of Recurrent Foot Ulcers With Plantar Pressure-Based In-Shoe Orthoses: The CareFUL Prevention Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1982–9.
- (54) Bus SA, Zwaferink JB, Dahmen R, Busch-Westbroek T. State of the art design protocol for custom made footwear for people with diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1(Suppl 1):e3237.
- (55) Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. The role of footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM. Conventional wisdom or evidence-based practice? *Diabetes Care*. 1997;20(2):156–62.
- (56) Rinkel WD, Fakkell TM, Castro Cabezas M, Birnie E, Coert JH. (Cost-)effectiveness of lower extremity nerve decompression surgery in subjects with diabetes: the DeCompression (DECO) trial-study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(4):e035644.
- (57) Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–79.
- (58) Lazzarini PA, Crews RT, van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(5):869–80.
- (59) Kooiman TJM, de Groot M, Hoogenberg K, Krijnen WP, van der Schans CP, Kooy A. Self-tracking of Physical Activity in People With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Computers, informatics, nursing: CIN*. 2018;36(7):340–9.
- (60) Fernando ME, Woelfel SL, Perry D, Najafi B, Khan T, DuBourdieu C, et al. Dosing Activity and Returning to Pre-Ulcer Function in Diabetic Foot Remission: Patient Recommendations and Guidance from the Limb Preservation Consortium at USC and The National Rehabilitation Center at Rancho Los Amigos. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2021;111(5).



- (61) van Netten JJ, Fijen VM, Bus SA. Weight-bearing physical activity in people with diabetes-related foot disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(6):e3552.
- (62) Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:195–200.
- (63) Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-wallet disease: tripped up by "cost-saving" reductions? *Diabetes Care.* 2014;37(9):e196–7.
- (64) Marn Pernat A, Persic V, Usvyat L, Saunders L, Rogus J, Maddux FW, et al. Implementation of routine foot check in patients with diabetes on hemodialysis: associations with outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000158.
- (65) Schmidt BM, Wrobel JS, Munson M, Rothenberg G, Holmes CM. Podiatry impact on high-low amputation ratio characteristics: A 16-year retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:272–7.
- (66) van Netten JJ, Sacco ICN, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, et al. Treatment of modifiable risk factors for foot ulceration in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3271.
- (67) van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991–2000. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1042–6.
- (68) Carls GS, Gibson TB, Driver VR, Wrobel JS, Garoufalos MG, Defrancis RR, et al. The economic value of specialized lower-extremity medical care by podiatric physicians in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011;101(2):93–115.
- (69) Van Netten JJ, Woodburn J, Bus SA. The future for diabetic foot ulcer prevention: A paradigm shift from stratified healthcare towards personalized medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3234.
- (70) Keukenkamp R, Merckx MJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. An Explorative Study on the Efficacy and Feasibility of the Use of Motivational Interviewing to Improve Footwear Adherence in Persons with Diabetes at High Risk for Foot Ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2018;108(2):90–9.
- (71) McDonogh C, Nube VL, Frank G, Twigg SM, Penkala S, Holloway S, et al. Does in-shoe pressure analysis to assess and modify medical grade footwear improve patient adherence and understanding? A mixed methods study. *J Foot Ankle Res.* 2022;15(1):94.
- (72) World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland 2003.

Руководство по классификации язв стопы у пациентов с диабетом

Обновленная информация IWGDF 2023



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Matilde Monteiro-Soares^{1,2,3}, Emma J. Hamilton^{4,5},
David A. Russel^{6,7}, Gulapar Srisawasdi^{8,9}, Ed J. Boyko^{10,11},
Joseph L. Mills¹², William Jeffcoate¹³, Fran Game¹⁴, on
behalf of the International Working Group on the Diabetic
Foot

ИНСТИТУТЫ

¹ Portuguese Red Cross School of Health – Lisbon, Lisbon,
Portugal

² MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade
Informação e Decisão em Saúde, Faculty of Medicine of
the University of Porto, Porto, Portugal

³ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine Oporto University,
Porto, Portugal

⁴ Department of Endocrinology and Diabetes, Fiona
Stanley Hospital, Murdoch, Australia

⁵ University of Western Australia, Medical School, Fiona
Stanley Hospital, Murdoch, Australia

⁶ Leeds Institute of Clinical Trials Research, University of
Leeds, Leeds, UK

⁷ Leeds Vascular Institute, Leeds Teaching Hospitals NHS
Trust, Leeds, UK

⁸ Department of Rehabilitation Medicine, Sirindhorn
School of Prosthetics Orthotics, Bangkok, Thailand

⁹ Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University,
Bangkok, Thailand

¹⁰ Department of Medicine, University of Washington,
Seattle, USA

¹¹ Veterans Affairs Puget Sound Health Care System,
Seattle, USA

¹² Baylor College of Medicine, Michael E. DeBakey
Department of Surgery, Houston, Texas USA

¹³ Nottingham University Hospitals Trust, United Kingdom

¹⁴ University Hospitals of Derby and Burton NHS
Foundation Trust





КРАТКИЙ ОБЗОР

Настоящее издание представляет собой запланированное обновление Рекомендаций МРГДС 2019 г. относительно использования систем классификации язв стопы у пациентов с диабетом в повседневной клинической практике. Рекомендации основаны на систематическом обзоре доступной литературы, в которой выявлено 28 классификаций, рассмотренных в 149 статьях, и последующих экспертных мнениях с использованием парадигмы GRADE. Во-первых, мы разработали список систем классификации, которые считаются потенциально адекватными для использования в клинических условиях, посредством обобщения суждений по диагностическим тестам и уделяя особое внимание удобству использования, точности и надежности каждой системы для прогнозирования осложнений, связанных с язвой стопы, а также необходимым ресурсам. Во-вторых, после обсуждения в группах и достижения консенсуса мы определили, какие из систем следует использовать в конкретных клинических сценариях. В итоге этого процесса сформулированы рекомендации относительно пациента с диабетом и язвенным поражением стопы:

1. в целях общения между специалистами в области здравоохранения: использовать классификацию SINBAD (первый вариант) или рассмотреть возможность использования системы Wifl (альтернативный вариант при наличии необходимого оборудования и соответствующего уровня знаний, если это возможно), причем в каждом случае следует описывать отдельные переменные, составляющие систему, а не общий балл;
2. в целях прогнозирования исхода язвенного поражения у конкретного пациента: невозможно рекомендовать ни одну из существующих систем;
3. в целях характеристики пациента с инфицированной язвой стопы: использовать классификацию АОИ/МРГДС (первый вариант) или рассмотреть возможность использования системы Wifl (альтернативный вариант при наличии необходимого оборудования и соответствующего уровня знаний, если это возможно);
4. в целях характеристики пациента с ЗПА: рассмотреть возможность использования системы Wifl в качестве инструмента стратификации вероятности заживления и риска ампутации;
5. в целях аудита клинических исходов в популяции: использовать балльную оценку по шкале SINBAD.

Для всех рекомендаций, сформулированных с использованием парадигмы GRADE, определенность доказательств была оценена в лучшем случае как низкая. Тем не менее на основе рационального использования доступных данных этот подход позволил предложить рекомендации, которые, вероятно, будут иметь определенную ценность в клинической практике.



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

- 1a. В отношении пациента с диабетом и язвой стопы в целях общения между медицинскими специалистами следует использовать систему SINBAD, четко указывая на присутствие или отсутствие каждой из составляющих переменных (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Низкий).
- 1b. В отношении пациента с диабетом и язвой стопы при наличии ресурсов наряду с надлежащим уровнем экспертных знаний, если это представляется возможным, рассмотреть использование системы Wifl для обмена информацией между медицинскими работниками о характеристиках язвы наряду с описанием каждой из составляющих переменных (Условная; Низкий).
2. Не использовать какую-либо из доступных систем классификации/балльной оценки в целях прогнозирования конкретного клинического исхода у пациента с диабетом и язвой стопы (Сильная; Низкий).
- 3a. В целях классифицирования пациентов с диабетом и инфицированной язвой стопы рекомендуется использовать систему АОИ/МРГДС (версия 2015 г.) (Сильная; Низкий).
- 3b. В целях классифицирования пациентов с диабетом и инфицированной язвой стопы, если позволяет наличие ресурсов наряду с надлежащим уровнем экспертных знаний и, если это представляется возможным, рассмотреть использование системы Wifl (Условная; Низкий).
4. В отношении пациента с диабетом, ЗПА и язвой стопы рассмотреть использование системы Wifl как инструмента стратификации вероятности излечения и риска ампутации (Условная; Низкий).
5. Использовать балльную систему SINBAD во всех системах регионального/национального/международного аудита для сравнительного анализа клинических исходов у пациентов с диабетом и язвой стопы в разных учреждениях (Сильная; Низкий).



ВВЕДЕНИЕ

По оценкам, диабетом страдают 537 миллионов человек во всем мире, что составляет 10,5% взрослого населения планеты, при этом распространенность заболевания более быстрыми темпами растет в странах с низким и средним уровнем дохода (1). У одного из трех пациентов с диабетом на протяжении жизни развивается язвенное поражение стопы (2). Риск такого поражения, а также факторы, ассоциированные с развитием осложнений (таких как госпитализация, ампутация нижних конечностей) и летальным исходом, могут быть связаны с общим состоянием пациента, состоянием конечности или статусом язвы. Влияние отдельных факторов на исход(-ы) язвенного поражения стопы у пациентов с диабетом варьирует в зависимости от страны проживания и конкретного сообщества. Например, инфекция оказывает большее влияние при низкой доступности антибиотиков, тогда как вклад ишемии более значим в условиях относительно высокой распространенности ЗПА. Следует отметить, что более 80% лиц с диабетом живут в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых многие диагностические инструменты недоступны и, вероятно, не станут доступными в ближайшем будущем (1).

Систему классификации можно определить, как описательный инструмент, который служит задаче разделения пациентов на группы, что не обязательно связано с риском неблагоприятного исхода(-ов), тогда как балльная система оценки (ранжирования) позволяет установить шкалу, по которой вклад факторов оценивается количественно; баллы могут быть объединены для получения общей (обычно численной) величины, причем более высокий балл связан с повышенным риском неблагоприятного исхода(-ов). Другими словами, классификационные системы, как правило, обладают свойствами дискриминации (способности подразделять данные/отдельных лиц на классы), в то время как балльные системы оценки обычно сосредоточены на калибровании (степени близости оцененной вероятности определенного события к его базовой вероятности в исследуемой популяции) (3). С помощью инструментов обоих типов можно пытаться определять относительно однородные группы пациентов, которым надлежит предоставлять медицинскую помощь аналогичного уровня, а также стандартизировать модифицируемые факторы, на которых следует сосредоточиться для улучшения клинических результатов/исходов. Это не означает необходимости предоставлять одинаковую помощь всем пациентам, относящимся к одной категории, но подразумевает приоритетность принципов срочности и выделения необходимых ресурсов для тех, кто больше всего в этом нуждается. Такой подход не умаляет значимости клинического опыта, знаний и общей терапевтической методологии, которые мы должны предусмотреть в отношении пациентов с диагностированным язвенным поражением стопы при диабете, но призван содействовать единообразию в межпрофессиональном общении специалистов системы здравоохранения и облегчить более рациональное использование имеющихся ресурсов (независимо от их природы). С другой стороны, правильное применение таких систем зависит от знаний и опыта использования необходимых процедур для сбора всех переменных, образующих систему, а также от принципов применения системы в целом.

Ввиду частоты возникновения, сложности и ограниченности ресурсов в терапии язв(-ы) стопы при диабете, крайне необходимо давать точную характеристику язвенных дефектов в соответствии с их тяжестью и выделять пациентов, в наибольшей степени нуждающихся в специализированной помощи, для оказания таковой.



В этих целях лица и учреждения, оказывающие медицинскую помощь, должны использовать систему(-ы) классификации с доказанными точностью, надежностью и потенциалом влияния на проводимую терапию.

В нашем систематическом обзоре (4) мы перечислили множество систем классификации и оценки (ранжирования) язвенного поражения стопы у пациентов с диабетом ($n=28$), и это означает, что ни одну из них невозможно считать идеальной для рутинного использования в отношении различных популяций пациентов по всему миру. Данный факт подчеркивает также разнообразие целей систем классификации и оценки (ранжирования) язв(-ы) стопы при диабете, а именно: (a) межпрофессиональное общение между специалистами в области здравоохранения (независимо от уровня клинической вовлеченности); (b) клиническое прогнозирование исхода язвенного поражения стопы у конкретного пациента; (c) оценка состояния пациента с инфекцией; (d) оценка состояния пациента с ЗПА; (e) клинический аудит исходов в различных медицинских учреждениях и группах пациентов.

Предполагаемое использование системы классификации или оценки влияет на ее содержание. Система, предназначенная для оценки риска или прогноза для пациента с диабетом и язвенным поражением стопы, требует определенного уровня детализации. Напротив, система, стремящаяся к сравнению исходов между группами населения, должна предельно сократить ввод данных врачами-клиницистами и предъявлять менее обременительные требования к сбору и обработке данных в целях удобства клинической практики. Системы классификации, используемые для общения между медицинскими работниками, в идеале должны быть просты для запоминания и использования. Настоящее Руководство содержит рекомендации по многоцелевому использованию систем классификации язвенного поражения стопы у лиц с диабетом от имени Международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС).

НОВОЕ В ЭТОМ ИЗДАНИИ

По сравнению с Руководством по классификации язв стопы при диабете 2019 г. (5) в настоящее дополненное издание 2023 г. внесены некоторые изменения в плане рекомендаций. Ниже перечислены основные из этих изменений:

- Для обоснования рекомендаций использован систематический, а не критический обзор.
- При составлении Руководства более последовательно использовалась методология GRADE: введен вариант оценки качества доказательств «крайне низкий»; разработаны Таблицы итоговых суждений и итоговых результатов.
- Добавлены сведения о важных исходах/показателях, таких как госпитализация, качество жизни в контексте здоровья, выживаемость без диабет-ассоциированных язв(-ы) стопы и ампутации, финансовые затраты.
- Добавлены сведения об использовании альтернативных вариантов межпрофессионального общения между медицинскими специалистами и о лечении в сложных случаях (например, при наличии инфекции или ЗПА) с учетом различий в доступе к оборудованию и необходимой информации.



МЕТОДЫ

В настоящем Руководстве мы следовали ключевым этапам системы оценки парадигмы GRADE «от доказательств к решению», включая: i) учреждение междисциплинарной экспертной группы для разработки Руководства; ii) определение ключевых клинических вопросов и значимых исходов в формате PICO (Patient – Intervention – Comparison - Outcome, Пациент – Терапевтическое вмешательство – Сравнение – Исход); iii) проведение систематических обзоров и строгой оценки всех доступных доказательств, которые соотносятся с клиническими вопросами; iv) оценка итоговых суждений по каждому вопросу; v) разработка рекомендаций и их обоснование на основе этих итоговых суждений; vi) консультации со всеми заинтересованными сторонами на каждом этапе составления Руководства (6, 7). Методология Руководства кратко изложена ниже; читателям, которые заинтересованы в более подробном описании методов разработки и составления руководств, следует обратиться к документу о разработке и методологии Руководств МРГДС (8).

Во-первых, в целях составления настоящего Руководства Редакционная коллегия МРГДС пригласила междисциплинарную рабочую группу независимых международных экспертов в области разработки, оценки или распространения классификационных или оценочных (балльных) систем по язвенному поражению стопы при диабете (авторы настоящего руководства). Международными экспертами признавались лица со значительным опытом в практическом применении или изучении классификационных либо балльных систем, относящихся к язвенному поражению стопы при диабете, а также имеющие публикации в предметной области за последние 4 года. В состав рабочей группы вошли эндокринологи, специалисты по внутренним болезням, физиотерапевты, подиатры и сосудистые хирурги из Соединенных Штатов Америки, Европы, Азии и Австралии.

Во-вторых, рабочая группа сформулировала важные клинические вопросы и связанные с ними исходы, основываясь на последней версии Руководства и ориентируясь на подход GRADE. Вопросы и исходы были рассмотрены и ранжированы по приоритетам с помощью 9 приглашенных клинических экспертов и 2 лиц с личным жизненным опытом язвенного поражения стопы при диабете из разных географических регионов, а также при непосредственном участии Редакционной коллегии МРГДС. Цель состояла в том, чтобы вопросы и исходы содержали важную клиническую информацию о профилактике язв стопы у пациентов с диабетом, сохраняя актуальность для широкого круга медицинских специалистов и пациентов. Рабочая группа классифицировала исходы как критически важные или важные в соответствии с международными стандартами язвенного поражения стопы при диабете (9) или с экспертными мнениями рабочей группы в случае отсутствия стандартов.



Согласно систематическому обзору (4) критически важные исходы сгруппированы и определены следующим образом:

- a. клинические результаты
 - ампутация нижней конечности: резекция сегмента нижней конечности с захватом кости или сустава;
 - заживление раны: достижение целостности кожных покровов, то есть полная эпителизация без необходимости дренирования области зажившей язвы;
 - госпитализация: лечение/обследование/уход, требующие пребывания пациента в стационаре на протяжении 1 суток и более;
 - выживаемость: факт или состояние продолжения жизни;
 - качество жизни в контексте здоровья: восприятие пациентом собственного физического и психического здоровья;
- b. клинические результаты, оцениваемые от исходного уровня
 - период без язвы: время жизни пациента без язвенного поражения стопы;
 - период без ампутации нижней конечности: время жизни пациента без ампутации;
- c. удобство
 - содействие маршрутизации/преемственности и медицинской коммуникации: акт направления лица или объекта в целях консультации, вынесения заключения или дальнейших действий;
 - осуществимость (возможность реализации): состояние или степень удобства действия;
 - надежность: степень, в которой методология позволяет достичь одинаковых результатов (воспроизводимость) в серии повторных исследований;
 - аудит: способность сравнивать исходы между учреждениями;
 - обеспечение направленности лечения (терапевтического вмешательства);
- d. использование ресурсов: необходимые физические, трудовые или финансовые затраты.
Следующие результаты/исходы были признаны важными, но не критическими и поэтому не включены в перечень: развитие инфекции в будущем; общее благополучие; функциональность/физическое функционирование (работоспособность); боль; приемлемость; затраты (прямые/косвенные), связанные с внедрением системы; экономическая эффективность и удовлетворенность/предпочтения пациента.

В-третьих, мы систематически изучали литературу и оценивали все исследования, посвященные упомянутым выше согласованным клиническим вопросам (4). Ввиду предсказуемо низкого числа валидированных исследований по каждой классификации наряду с высокой гетерогенностью клинических условий, периодов отслеживания и отчетности и определений клинических исходов группа приняла решение не проводить метаанализ. Наконец, мы составили и в полном объеме представили в систематическом обзоре сводные таблицы результатов для каждого оцениваемого исхода по каждому вопросу. Систематический обзор, лежащий в основе этого Руководства, публикуется отдельно (4).

В-четвертых, на основе систематического обзора, сводных таблиц результатов и экспертных мнений командами, каждая из которых состояла из 2 членов рабочей группы, были составлены Таблицы итоговых суждений для каждого вопроса на основании следования парадигме GRADE (см. дополнительную информацию).



Однако настоящее Руководство отличается от других, разработанных МРГДС, по трем существенным аспектам. Во-первых, мы обращались не к клиническим (связанным с лечением/вмешательством), а к прогностическим вопросам, что в значительной степени подразумевает иной подход к формулированию клинических вопросов. Во-вторых, в рамках клинических вопросов прогностического характера мы сосредоточились на показателях валидности (а именно точности и надежности) с методологическим сближением диагностических (дискриминационных) и прогностических (возможность оценивать вероятность определенного события) характеристик. Таким образом, мы использовали подход GRADE по отношению к диагностическим вопросам и соответствующим «итоговым суждениям» (10). В-третьих, хотя в систематическом обзоре резюмированы имеющиеся доказательства и приведена доказательная база для каждой доступной классификации, а также изложены итоговые суждения по каждой из них, мы сочли нецелесообразным предлагать рекомендации для каждой классификации. Вместо этого мы использовали данную методологию с тем, чтобы иметь возможность рекомендовать одну классификацию первой линии и при необходимости альтернативную классификацию второй линии для использования в каждом из указанных 4 клинических ситуаций. В отношении одного из сценариев (оценка пациента с язвой стопы и ЗПА) мы установили, что именно группа «ЗПА» должна заключить, какую систему следует рекомендовать, и поэтому этот вопрос не рассматривался нашей группой (11). Однако, чтобы предоставить читателям всю информацию по использованию классификаций, мы воспроизвели информацию из рекомендаций группы «ЗПА».

Итоговые суждения по диагностическим вопросам включают следующие пункты: приоритет проблемы; точность тестирования; желаемые эффекты, нежелательные эффекты, определенность доказательств точности тестирования; определенность доказательств эффективности тестирования; определенность доказательств эффективности лечения; определенность доказательств связи между результатами тестирования и лечением; определенность любой эффективности лечения; ценность; баланс эффективности; необходимые ресурсы; определенность доказательств в отношении необходимых ресурсов; экономическая эффективность; равенство; приемлемость для заинтересованных сторон и осуществимость (возможность реализации). Все эти пункты были оценены независимо 2 рецензентами, а затем представлены и обсуждены в рамках всей группы.

Рабочая группа определила высокий приоритет проблемы язвенного поражения стопы при диабете, учитывая, что первым шагом для нашего систематического обзора и формулирования руководящих принципов был выбор критических исходов/показателей в этой области, осуществлявшийся Редакционной коллегией, экспертами и представителями пациентов из нескольких стран (более подробная информация представлена в разделе «Благодарность»). Группа сделала вывод об отсутствии существенной неопределенности или вариативности в отношении оценки и восприятия основного(-ых) исхода(-ов) пациентами.

Точность каждой классификации основывалась на результатах систематического обзора с акцентом на те исследования, в которых проводилось прямое сравнение между классификациями. Группа рассматривала прямое улучшение качества лечения и ухода в каждом из 5 клинических сценариев как желаемый эффект, а неблагоприятные события, напрямую связанные с применением классификации, – как нежелательные эффекты.



Для уверенности в точности тестирования группа использовала информацию из систематического обзора, основывая свое решение, главным образом, на риске предвзятости в рассмотренных исследованиях, непоследовательности результатов, а также косвенности и неточности.

Большинство установленных доказательств определяли лишь точность классификаций. Отсутствовали весомые доказательства в пользу того, что внедрение определенной классификации в клиническую практику может оказать весомое влияние на принятие решений, изменить план лечения и, следовательно, прогноз заболевания (клинического исхода). Из-за отсутствия доказательств или ввиду наличия доказательств, базирующихся лишь на косвенных свидетельствах, оценка достоверности доказательств эффективности тестирования, эффективности лечения или связи между результатами тестирования и лечением основывалась главным образом на экспертных мнениях.

В целях уравнивания эффектов рабочая группа оценила все эти положения в совокупности и вынесла суждение о достаточности либо недостаточности информации в пользу или против использования каждой конкретной классификации.

В отношении необходимых ресурсов группа рассматривала потенциальные финансовые или человеческие ресурсы, напрямую связанные со сбором информации, необходимой для каждой классификации. Однако, поскольку систематический обзор не содержал соответствующей конкретной информации, определенность имеющихся доказательств признана крайне низкой.

Принимая во внимание баланс эффективности и необходимых ресурсов, группа рассматривала вопрос о потенциальной экономической эффективности каждой классификации. Однако мы подчеркиваем, что эти исходы/показатели не считались критически важными, в связи с чем они получили меньший приоритет при выборе рекомендуемых систем.

В этом контексте рабочая группа определяет равенство как возможность всех лиц с диабетом и язвой стопы (т.е. на социальном уровне) иметь равный доступ к процедурам, необходимым для применения классификации.

Приемлемость классификации для заинтересованных сторон основывалась на экспертных мнениях и рассмотрении вопроса о соблюдении в ней баланса между принципами полноты, простоты и объективности.

Осуществимость (возможность реализации) определялась на основании опыта групп и простоты использования каждой классификации.

По завершении процесса с учетом имеющихся доказательств системы, признанные непригодными для использования в повседневной клинической практике, были исключены из списка систем, которые могут рассматриваться в качестве варианта первой или второй линии в каждом из 4 конкретных сценариев. Основания рекомендовать или не рекомендовать каждую конкретную систему изложены в Приложении 1. Итоговые суждения по всем 28 системам приведены в Приложении 2 (Таблицы 1–28).



В Таблице 1 представлены итоговые суждения по каждой системе классификации, прошедшей первую стадию (6 из 28), то есть заслуживающей условной или сильной рекомендации на основании имеющихся доказательств: DIAFORA, АОИ/МРГДС, SINBAD, Система классификации ран Техасского университета (UTWCS), классификации (Meggitt-)Wagner и Wifl. Все системы были признаны точными, имеющими умеренные желаемые эффекты, небольшие или незначительные нежелательные эффекты с балансом эффектов, который, вероятно, благоприятствует их использованию в клинической практике и, вероятно, будет приемлемым для заинтересованных сторон. Общий уровень доказательности для различных аспектов суждений, вынесенных в отношении этих систем, варьировал от очень низкого до низкого.

Таблица 1: Итоговые суждения по классификациям, признанным приемлемыми в клинической практике

Классификация \ Суждение	DIAFORA	АОИ/МРГДС	SINBAD	UTWCS	(Meggitt-)Wagner	Wifl
Приоритет проблем	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Точность тестирования	Точный	Точный	Точный	Точный	Точный	Точный
Желаемый эффект	Средний	Средний	Средний	Средний	Средний	Средний
Нежелательный эффект	Незначительный	Малый	Незначительный	Незначительный	Незначительный	Незначительный
Доказательность точности тестирования	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая
Доказательность эффективности тестирования	Крайне низкая	Крайне низкая	Крайне низкая	Крайне низкая	Низкая	Крайне низкая
Доказательность эффективности лечения	Крайне низкая	Крайне низкая	Крайне низкая	Крайне низкая	Низкая	Крайне низкая
Доказательность связи между результатом тестирования/лечением	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая
Определенность эффективности	Крайне низкая	Крайне низкая	Крайне низкая	Крайне низкая	Низкая	Крайне низкая
Оценка пациентами основного исхода	Возможно, невысоко или вариативно	Возможно, невысоко или вариативно	Возможно, невысоко или вариативно	Возможно, невысоко или вариативно	Возможно, невысоко или вариативно	Возможно, невысоко или вариативно
Баланс эффективности	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства
Необходимые ресурсы	Пренебрежимые затраты и экономия	Умеренные затраты	Умеренная экономия	Умеренные затраты	Пренебрежимые затраты и экономия	Умеренная экономия
Доказательность в отношении необходимых ресурсов	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Крайне низкая	Крайне низкая
Экономическая эффективность	Безотносительно	Безотносительно	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства	Безотносительно	Безотносительно	Возможно, в пользу терапевтического вмешательства
Равенство	Возможно, не имеет влияния	Возможно, снижено	Возможно, повышено	Возможно, снижено	Возможно, повышено	Возможно, снижено
Приемлемость (для заинтересованных лиц)	Возможно, да	Возможно, да	Возможно, да	Возможно, да	Возможно, да	Возможно, да
Осуществимость	Возможно, да	Возможно, да	Да	Возможно, да	Да	Возможно, нет

Примечание: Для каждого цвета более насыщенный оттенок означает относительно более сильную оценку; зеленая заливка представляет собой положительное суждение (т. е. поддержку использования системы); синяя заливка представляет собой нейтральное суждение (т.е. баланс между поддержкой и отсутствием поддержки использования системы), красная заливка – отрицательное суждение (т.е. не в пользу использования системы). АОИ/МРГДС – Американское общество инфекционистов/Международная рабочая группа по диабетической стопе; UTWCS (University of Texas Wound Classification System) – Система классификации ран Техасского университета, DIAFORA (Diabetic Foot Risk Assessment) – оценка риска диабетической стопы; Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection) – Система классификации: стратификация риска на основе раны, ишемии и инфекции стопы.



После тщательного взвешивания итоговых суждений команда предложила на рассмотрение рабочей группы параметры направления, силы, определенности доказательств, а также формулировку рекомендации(-ий) для конкретного клинического вопроса. Уровень определенности доказательств оценивался как высокий, средний, низкий или крайне низкий на основании критических исходов, рассмотренных для клинического вопроса в соответствии с парадигмой GRADE. Рекомендации должны были быть ясными, конкретными и недвусмысленными относительно существа предмета, соответствующих лиц (пациентов) и обстоятельств. Обоснование для каждой рекомендации следовало из Таблиц итоговых суждений (12, 13).

В-пятых, Таблицы итоговых суждений и рекомендации по каждому клиническому вопросу подробно обсуждались на онлайн-встречах рабочей группы. После обсуждения каждая рекомендация проходила процедуру голосования, с тем чтобы оценить направление рекомендации в пользу или против конкретного терапевтического вмешательства, а также силу каждой рекомендации как «сильная» или «условная». Для обсуждения и голосования требовался кворум в 60% членов, а окончательное решение по каждой рекомендации принималось большинством голосов присутствовавших. Результаты голосования приведены в дополнительной информации (Приложения 2 и 3).

Наконец, все рекомендации с обоснованиями были собраны в примерную (черновую) рукопись руководства, рассмотренную теми же клиническими экспертами и пациентами с личным опытом, которые рассматривали клинические вопросы, а также членами Редакционной коллегии МРГДС. Затем рабочая группа собрала, рассмотрела и обсудила все отзывы на примерную рукопись и соответствующим образом пересмотрела ее, чтобы представить окончательную редакцию Руководства.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Рабочая группа, составившая настоящее Руководство по классификациям, привержена принципам надежных клинических руководств, стремясь к прозрачности и полному раскрытию соответствующей задачам информации лицами, которые участвовали в разработке Руководства. Во избежание серьезного конфликта интересов (КИ) членам группы по разработке Руководства не разрешалось занимать должности сотрудников, членов советов директоров, попечителей, владельцев или ответственных сотрудников компаний, напрямую или косвенно вовлеченных в деятельность, соответствующую теме настоящего Руководства. Перед первым и последним заседаниями рабочей группы по разработке Руководства участники обязаны были сообщить о любых КИ в письменной форме. Кроме того, вопрос о КИ ставился в начале каждого заседания, и ответившие на него положительно участники группы должны были предоставить форму КИ. К сфере такого КИ относился доход, полученный от биомедицинских компаний, производителей приборов и устройств, фармацевтических компаний или иных предприятий, выпускающих продукцию, связанную с предметной областью. Кроме того, участники должны были во время каждой встречи раскрывать отраслевые связи, в том числе: факты владения акциями/опционами или облигациями компаний; любые консультации; членство в научно-консультативных комитетах или лекторство в интересах компаний; исследовательские гранты, доход от патентов. Такие доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым связан участник рабочей группы.



Вся информация была рассмотрена председателями и секретарями рабочих групп, и доступна на сайте www.iwgdfguidelines.org. Ни одна компания не участвовала в разработке или рецензировании Руководства. Никто из лиц, участвовавших в разработке Руководства, не получал никаких выплат или компенсаций за какие-либо расходы, за исключением расходов на проезд и проживание во время очных заседаний рабочей группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в настоящем Руководстве сформулировано и рассмотрено 5 клинических вопросов, каждый из которых содержал до 13 важных/критически важных исходов. В сопутствующем систематическом обзоре выявлено 149 отвечающих критериям приемлемости исследований, в которых оценивались 28 различных систем. На основе систематического обзора и экспертных мнений группы составлено 28 Таблиц итоговых суждений (см. дополнительные материалы в Приложении 2) и разработано 7 рекомендаций, которые касаются клинических вопросов и учитывают различные клинические ситуации.

Кроме того, точность систем, рекомендуемых для характеристики язв(-ы) стопы, напрямую зависит от подготовки, навыков и опыта медицинских специалистов. Эти специальные навыки и необходимое обучение не описаны в проведенных исследованиях и могут различаться в разных медицинских центрах и странах. Следовательно, Рекомендации следует применять с пониманием того, что лицо, использующее различные системы, – это квалифицированный медицинский специалист, который в соответствии с принятыми в его стране или регионе стандартами обладает знаниями, опытом и навыками, необходимыми для лечения пациентов с диабетом, которые подвержены риску образования язв стопы, и следует при этом практическим руководствам МРГДС (14).



РЕКОМЕНДАЦИИ

ОБЩЕНИЕ МЕЖДУ СПЕЦИАЛИСТАМИ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Клинический вопрос: Какая(-ие) система(-ы) классификации оптимальна(-ы) для общения между специалистами в области здравоохранения и оптимизации направления пациента с язвой стопы при диабете к необходимым специалистам (маршрутизации)?

Рекомендация 1a: В отношении пациента с диабетом и язвой стопы в целях общения между медицинскими специалистами следует использовать систему SINBAD, четко указывая на присутствие или отсутствие каждой из составляющих переменных (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Низкий).

Рекомендация 1b: В отношении пациента с диабетом и язвой стопы при наличии ресурсов наряду с надлежащим уровнем экспертных знаний, если это представляется возможным, рассмотреть использование системы Wifl для обмена информацией между медицинскими работниками о характеристиках язвы наряду с описанием каждой из составляющих переменных (Условная; Низкий).

Обоснование: Стандартизация общения между медицинскими специалистами относительно тяжести язв(-ы) стопы может значительно улучшить качество всех процессов дифференциации, маршрутизации или последующего наблюдения больных диабетом с язвенным поражением стопы. Для того чтобы система классификации использовалась в целях адекватной приоритизации или маршрутизации всеми специалистами здравоохранения, занимающимися проблемами пациентов с диабет-ассоциированным язвенным поражением стопы, она должна быть оперативной, простой в применении и по возможности не требовать сложного или дорогостоящего оборудования. С другой стороны, чтобы система оказалась полезной для специалиста консультирующего учреждения, она должна содержать соответствующие сведения, позволяющие дифференцировать пациентов с целью обеспечения своевременного обследования, для чего в некоторых условиях может потребоваться более подробная информация. Кроме того, такая система классификации должна иметь подтвержденную высокую межнаблюдательную надежность. Хотя большинство пациентов с диабетом и язвой стопы получают пользу от срочного направления в многопрофильную клинику, факторы, требующие срочной оценки, должны включать как минимум размеры язвы (площадь и глубина), наличие инфекции и ишемии. Поэтому любая классификационная система, используемая в качестве инструмента дифференциации, должна включать эти критерии без необходимости проведения измерений, требующих специального оборудования (например, артериальное давление на пальцах ног, транскутанное давление кислорода ($TcPO_2$)). Однако в условиях, когда такое оборудование доступно и имеется вероятное/подтвержденное ЗПА, более подробная информация чрезвычайно важна для принимающего специалиста.

В рамках этих рекомендаций рабочая группа сосредоточилась на организационных аспектах 6 выбранных систем, в основном на показателях точности (взятых из нашего систематического обзора (4)), принципах осуществимости и равенства, необходимых ресурсов и т. д.



Система SINBAD предполагает оценку каждого из параметров (области язвенного поражения, наличия ишемии, нейропатии, бактериальной инфекции, а также площади и глубины язвы – **S**ite, **I**schemia, **N**europathy, **B**acterial infection, **A**rea, **D**epth) в 0 или 1 балл (см. ниже); тем самым формируется простая в использовании система оценки с максимально возможной суммой в 6 баллов (15); см. Таблицу 2.

Таблица 2: Система SINBAD

Категория	Определение	Балл
Область	Передний отдел стопы	0
	Средний и задний отделы стопы	1
Ишемия	Кровообращение в стопе не нарушено: определяется пульс по крайней мере на 1 артерии	0
	Клинические признаки сниженного кровообращения стопы	1
Нейропатия	Защитная чувствительность не нарушена	0
	Защитная чувствительность утрачена	1
Бактериальная инфекция	Отсутствует	0
	Присутствует	1
Площадь язвенного поражения	<1 см ²	0
	≥1 см ²	1
Глубина	Язва ограничена кожными покровами и подкожными тканями	0
	Язва достигает мышц, сухожилий или распространяется глубже	1
Общий возможный балл		0–6

Система SINBAD проста и оперативна в использовании, не требует специального оборудования помимо инструментов клинического обследования и содержит необходимую информацию для дифференциации пациентов группой специалистов. Поэтому целесообразно использовать эту систему классификации в условиях, когда специализированное оборудование (включая неинвазивное измерение перфузии) недоступно, что имеет место в большинстве географических условий, где обнаруживаются случаи язвенного поражения стопы при диабете. При использовании в целях общения между медицинскими специалистами важно учитывать отдельные клинические дескрипторы, а не только общий балл. Эта система оценки прошла проверку в 12 исследованиях для нескольких клинических исходов, связанных с язвой стопы (включая заживление, ампутацию, госпитализацию, смерть и т.д.), с достаточно согласованными результатами, а также значительной или высокой надежностью (4). Поэтому мы считаем, что описание наличия или отсутствия переменных, включенных в эту систему, содержит минимальную информацию относительно характеристик язвы стопы, которой необходимо поделиться для надлежащей коммуникации между специалистами здравоохранения. В этих целях, как мы считаем, использование окончательного балла недостаточно.



Классификация, предложенная Меггиттом (Meggitt) и модифицированная Вагнером (Wagner) (16), – это старейшая из известных классификационных систем, согласно которой раневые дефекты стопы подразделяются на области пред- или постязвенных изменений (степень 0); поверхностную язву (степень 1); язву, проникающую в сухожилие или суставную капсулу (степень 2); поражение, затрагивающее более глубокие ткани (степень 3); гангрену передней части стопы (степень 4) и гангрену всей стопы, затрагивающую $> \frac{1}{2}$ ее (степень 5). В нашем систематическом обзоре это система с наибольшим количеством публикаций, подтверждающих ее валидность ($n=74$) (4). Однако большинство работ предположительно характеризуются высоким риском предвзятости, причем наблюдалась некоторая несогласованность в результатах наряду с преобладанием исследований по оценке соответствия, но не по оценке точности. Кроме того, наша группа пришла к выводу, что классификация имеет недостаточную клиническую дифференцировку, поскольку не включает данные относительно области, наличия нейропатии, инфекции и ЗПА по отдельности. Наконец, точность системы снижается вследствие значительного влияния фактора присутствия гангрены.

Система классификации DIAFORA включает 4 переменные, связанные со стопой, и 4 – связанные с язвой: нейропатия, деформация стопы, артериопатия, язва(-ы) стопы или ампутация нижней конечности в анамнезе; наличие множественных язв, инфекции, гангрены и/или поражения костей соответственно. Эта система, как и классификация (Meggitt-)Wagner, включает данные о гангрене (17), но внешние исследования ее валидации или надежности не проводились (4), и поэтому мы не можем рекомендовать ее для использования в клинической практике.

Система UTWCS использовалась в 30 исследованиях (большинство из них имели высокий риск предвзятости и ограничивались в основном оценками соответствия), в то время как система Wifl использована в 13 работах (причем 5 исследований проводились в одном и том же учреждении и в более многочисленных популяциях, включая ранее зарегистрированных и дополнительных участников) (4). Для обеих систем определенность доказательств квалифицирована как низкая. Система Wifl использует сочетание оценок статуса раны (на основе глубины язвы или степени гангрены), ишемии (на основе давления в артериях лодыжки, артериях пальцев стопы или транскутанного давления кислорода ($TcPO_2$)) и инфекции стопы (на основе АОИ/МРГДС), подробно изложенных в Таблице 3, для определения 1-летнего риска ампутации и 1-летней пользы от реваскуляризации, причем в обоих случаях соответствующий риск стратифицирован как очень низкий, низкий, умеренный или высокий (18). Такой подход имеет преимущество по сравнению с системой, ограниченной указанием только перфузионного давления, поскольку он включает ассоциированные критерии статуса раны и инфекции, обеспечивая наиболее всестороннее определение характеристик раны при принятии решения о реваскуляризации. Системы UTWCS (19) и Wifl (18) требуют, как минимум, оборудования и клинической экспертизы для расчета лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), что снижает действие параметров равенства и осуществимости. Кроме того, ложноположительные результаты могут привести к росту тревожности у пациента, и поэтому мы не поддерживаем использование таких тестов без надлежащей подготовки. С другой стороны, те пациенты, у которых соответствующие признаки и симптомы были выявлены в прошлом, уже могут иметь недавний результат расчета ЛПИ либо могут наблюдаться в условиях, при которых возможно и осуществимо сосудистое обследование. Ни UTWCS, ни Wifl не включают утрату защитной чувствительности (УЗЧ) (при которой важно рекомендовать разгрузку стопы/нижней конечности) в качестве переменной.



По сравнению с системой Wifl система UTWCS менее детализирована и классифицирует язву(-ы) стопы при диабете с использованием квадратной (двумерной) матрицы 4x4 в соответствии с глубиной поражения (степени 0, 1, 2 и 3), наличием инфекции (стадия В), ишемии (стадия С) или инфекции и ишемии одновременно (стадия D) (19). В оригинальной публикации (19) описываются соответствующие клинические признаки и симптомы в сочетании с одним или несколькими неинвазивными критериями (ТсРО₂, ЛПИ или давление на пальце ноги) для оценки перфузии. Кроме того, в эту классификацию не включен размер (площадь) язвы.

По этим причинам мы рекомендуем медицинским специалистам (в случае наличия соответствующих ресурсов в дополнение к надлежащему уровню экспертных знаний) рассмотреть возможность использования системы Wifl для характеристики язвы при межпрофессиональном общении медицинских специалистов (см. Таблицу 3), сосредоточившись на описании степени каждой составляющей переменной.

Таблица 3: Система Wifl

Рана

Степень	Язва стопы при диабете	Гангрена
0	Нет язвы	Нет гангрены
	Клиническое описание: незначительная потеря тканей. Поддается лечению посредством простой ампутации 1 или 2 пальцев либо пересадкой кожи	
1	Поверхностная(-ые) язва(-ы) малых размеров в дистальной области голени или стопы; кость не обнажена, за исключением (в ряде случаев) дистальной фаланги пальца	Нет гангрены
	Клиническое описание: незначительная потеря тканей. Поддается лечению посредством простой ампутации 1 или 2 пальцев либо пересадкой кожи	
2	Более глубокая язва с обнажением кости, сустава или сухожилия, обычно без вовлечения пяточной области; поверхностная язва в пяточной области без вовлечения пяточной кости	Гангренозные изменения ограничены пальцами стопы
	Клиническое описание: значительная потеря тканей. Поддается лечению посредством множественных ампутаций пальцев (≥3) или стандартной ТМА с пересадкой кожи или без нее	
3	Обширная глубокая язва с вовлечением передней и/или средней части стопы; язвенное поражение тканей пяточной области на всю глубину ± вовлечение пяточной кости	Обширная гангрена с вовлечением передней и/или средней части стопы; некроз тканей пяточной области ± вовлечение пяточной кости
	Клиническое описание: обширная утрата тканей. Поддается лечению только посредством сложной реконструкции стопы или нестандартной ТМА (по Шопару или по Лисфранку); в случае значительной деформации мягких тканей требуются несвободная кожная пластика (закрытие кожным лоскутом) и комплексное лечение раны	



Ишемия

Степень	ЛПИ	Систолическое давление на лодыжке (мм рт. ст.)	TcPO ₂ (мм рт. ст.)
0	≥0,80	>100	≥60
1	0,6–0,79	70–100	40–59
2	0,4–0,59	50–70	30–39
3	≤0,39	<50	<30

Инфекция стопы

Степень	Клинические проявления
0	Нет симптомов или признаков инфекции Инфекция: присутствуют по меньшей мере два следующих признака: ● Локальный отек или уплотнение тканей ● Эритема >0,5 см, но <2 см вокруг язвы ● Локальная болезненность при нажатии или боль ● Локальное повышение кожной температуры ● Гнойные выделения (густые выделения с оттенком от мутного до белесоватого или кровянистые)
1	Локальная инфекция с вовлечением только кожных покровов и подкожных тканей (без вовлечения более глубоко расположенных тканей и системных признаков, описанных ниже) и Отсутствие иных причин воспалительных изменений кожных покровов (например, травма, подагра, острая НОАШ, перелом, тромбоз или венозный застой)
2	Локальная инфекция (см. описание выше) с эритемой >2 см или с вовлечением более глубоко расположенных структур и подкожных тканей (например, абсцесс, остеомиелит, септический артрит, фасциит) и Отсутствие признаков синдрома системного воспалительного ответа (см. описание ниже)
3	Локальная инфекция (см. описание выше) с признаками синдрома системного воспалительного ответа согласно одному или более из критериев: ● Температура тела >38 °C или <36 °C ● ЧСС >90 ударов/мин ● ЧД >20 дыхательных движений/мин или PaCO₂ <32 мм рт. ст. ● Лейкоцитарная формула: количество лейкоцитов >12 000/мм³ или <4/мм³ или >10% незрелых (палочкоядерных) форм лейкоцитов

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; TcPO₂ – транскутанное парциальное давление кислорода; НОАШ – нейроостеоартропатия Шарко; ТМА – трансметатарзальная ампутация.



ПРОГНОЗ КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ СТОПЫ

Клинический вопрос: Какие системы классификации оптимальны для оценки клинического исхода у пациента с язвой стопы при диабете?

Рекомендация 2: Не использовать какую-либо из доступных систем классификации/балльной оценки в целях прогнозирования конкретного клинического исхода у пациента с диабетом и язвой стопы (Сильная; Низкий).

Обоснование: Использование систем в клинических условиях возможно для стратификации пациентов по аналогичной вероятности развития определенного события и для выделения относительно однородных групп пациентов, которые должны получать аналогичную медицинскую помощь, либо в целях оценки индивидуальной вероятности клинического исхода у пациента с известным набором характеристик. Хорошим примером последнего варианта служит Фрамингемская шкала риска сердечно-сосудистых заболеваний (20). Эта модель использует 6 различных переменных и оценивает индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний или смерти от них на протяжении 10 лет.

Для использования классификационной системы в качестве прогностического инструмента она должна быть достаточно сложной, чтобы обеспечить индивидуализированное прогнозирование результатов, но при этом оперативной в использовании при загруженности клинической службы и в идеале не требующей дополнительных измерений, за исключением выполняемых в рамках рутинной клинической помощи. Классификация должна также пройти широкую валидацию для популяции, в которой предлагается ее использование, поскольку доминирующие факторы неблагоприятных исходов при язве(-ах) стопы у пациентов с диабетом неодинаковы в странах и регионах из-за различий в популяции, местного контекста и доступных ресурсов клинической помощи. Валидация должна включать в себя показатели качества предиктивности классификационной системы в отношении как заживления язв, так и риска ампутации. Однако мы обнаружили, что число сообщений о показателях точности классификаций недостаточно, и даже если таковые были описаны, они характеризовались широкими доверительными интервалами из-за высокой вариативности, небольших размеров выборки и низкой частоты событий (например, большой ампутации).

Ввиду вышеизложенного мы сочли, что отношения правдоподобия (как положительные, так и отрицательные) будут более информативными показателями точности, поскольку они резюмируют (в этом контексте), во сколько раз больше (или меньше) вероятность интересующего клинического исхода у пациентов, отнесенных к группе соответственно высокого или низкого риска, и не зависят от распространенности/преобладания результатов (в отличие от прогностических значений) (21).

В редких случаях, когда сообщалось о положительных отношениях правдоподобия (4), их значения были <5 , в то время как отрицательные отношения правдоподобия составляли $\sim 0,2-0,4$. Последнее указывает на потенциально небольшие изменения в вероятности клинических исходов до и после тестирования (22).



Система классификации или оценки также должна иметь хорошую внутри- и межнаблюдательную надежность, чтобы обеспечить согласованность прогностических результатов и позволить отслеживать клинический прогресс при любом вмешательстве. Этим критериям не соответствовала ни одна из рассмотренных систем, поэтому могут потребоваться дополнительные исследования, призванные надлежащим образом валидировать существующую классификацию или разработать систему классификации/оценки в соответствии с охарактеризованными критериями.

Качество доказательств для прогнозирования связанных с язвой стопы исходов слабое (4), и, таким образом, применимость классификационной системы для точного прогнозирования индивидуальных исходов следует признать низкой. Из сказанного следует настоятельная рекомендация не использовать с этой целью какую-либо из систем классификации.

КЛАССИФИЦИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНФИЦИРОВАННОЙ ЯЗВОЙ СТОПЫ

Клинический вопрос: Какие(-ая) система(-ы) классификации оптимальна(-ны) при оценке клинических средств и иных ресурсов здравоохранения для лечения пациента с язвой стопы при диабете?

Рекомендация 3a: В целях классифицирования пациентов с диабетом и инфицированной язвой стопы рекомендуется использовать систему АОИ/МРГДС (версия 2015 г.) (Сильная; Низкий).

Рекомендация 3b: В целях классифицирования пациентов с диабетом и инфицированной язвой стопы, если позволяет наличие ресурсов наряду с надлежащим уровнем экспертных знаний и если это представляется возможным, рассмотреть использование системы Wifl (Условная; Низкий).

Обоснование: Классификация АОИ/МРГДС включает 4 степени инфекции диабетической стопы (см. Таблицу 4). Эта система исходно разработана как часть классификации PEDIS (**P**erfusion – **E**xtent – **D**epth – **I**nfection – **S**ensation, Кровоснабжение конечности – Распространенность поражения – Глубина повреждения/потери тканей – Инфекция – Чувствительность) для исследовательских целей (23) и используется в качестве руководства по клиническому ведению пациентов, в частности для определения того, кому из них требуется госпитализация. Несмотря на то что составляющие каждой степени могут представляться сложными, а данные предыдущего исследования показали лишь умеренную надежность (4), указанные критерии используются весьма широко.



Таблица 4: Система АОИ/МРГДС

Клинические проявления	Тяжесть инфекции	Балл по классификации PEDIS
Отсутствие гноя или признаков воспаления	Нет	1
Наличие ≥ 2 признаков воспаления (гной или эритема, локальная болезненность, повышение кожной температуры или уплотнение тканей), однако воспаление/эритема распространяется на ≤ 2 см вокруг язвы и инфекция ограничена кожным покровом или поверхностными тканями, без других осложнений локального характера или признаков системного заболевания	Слабая	2
Инфекция (см. описание выше) у пациента с системной и метаболической стабильностью наряду с присутствием ≥ 1 из следующих признаков: распространение воспаления на глубину > 2 см, лимфангит, распространение процесса глубже поверхностных фасций, абсцесс глубоких тканей, гангрена, вовлечение мышц, сухожилий, суставов или костей	Средняя	3
Инфекция с признаками системной токсичности или метаболической нестабильности пациента (например, гипертермия, озноб, тахикардия, артериальная гипотензия, спутанность сознания, рвота, лейкоцитоз, ацидоз, гиповолемия, тяжелая гипергликемия или азотемия)	Тяжелая	4

В нашем систематическом обзоре обнаружено 8 исследований, подтверждающих эту систему, и, хотя большинство из них характеризуются высоким риском предвзятости, они показали, что увеличение тяжести инфекции связано с более низкой частотой заживления язв(-ы), большей частотой госпитализаций, ампутаций и более длительным пребыванием в стационаре (24).

В 2019 г. эта классификация претерпела изменения в процессе разработки Руководств МРГДС (25). Однако ее обновленная версия основана на исследовании, классифицированном как имеющее высокий риск предвзятости (26), и поэтому в настоящее время мы не можем рекомендовать ее к использованию.

Следует отметить, что, хотя система АОИ/МРГДС включена в Wifl (см. Таблицу 3), в ситуациях, когда оценивается только инфекция и нет оборудования для использования Wifl, классификация инфекций АОИ/МРГДС может использоваться самостоятельно. С другой стороны, в случае предполагаемой или подтвержденной инфицированной язвы стопы, осложненной ишемией (то есть при наличии ранее диагностированного ЗПА), а также в условиях, когда доступна помощь специалистов с опытом сосудистой хирургии, можно рассмотреть использование классификации Wifl.



Исследования, проведенные для валидации системы UTWCS, отчетливо показали, что сопутствующее наличие инфекции и ЗПА у пациента с диабетом и язвой стопы выступает дополнительным фактором риска неблагоприятных клинических исходов (в частности, отсутствие или значительные сроки заживления, ампутация), а также повышения необходимых расходов (19, 27–36). Например, хорошо известно, что пероральная антибиотикотерапия менее эффективна у лиц с нарушениями кровоснабжения конечности(-ей). Поэтому рабочая группа пришла к выводу, что при наличии ресурсов и соответствующего клинического опыта следует определять сосудистый статус.

Как уже упоминалось при обсуждении первого клинического сценария (общение между специалистами в сфере здравоохранения), при сравнении систем Wifl и UTWCS мы пришли к выводу, что достоверность доказательств в обоих случаях схожая (низкая) (4), однако уровень детализации системы Wifl и ее прямая связь с клиническим ведением пациентов благоприятствуют ее использованию по сравнению с UTWCS. По нашему мнению, другие классификации не предоставляют достаточной информации для того, чтобы позволить точно охарактеризовать инфицированную язву стопы.

Мы хотели бы подчеркнуть, что рассматриваемая рекомендация предназначена для классификации тяжести инфекции только у пациентов с диабетом и язвенным поражением стопы, а не любой инфекции нижних конечностей. Кроме того, мы сосредоточились на том, чтобы базировать нашу рекомендацию на имеющихся доказательствах точности систем с целью прогнозирования клинических исходов и оценки необходимых ресурсов здравоохранения, а не на желании стимулировать специалистов здравоохранения к тем или иным решениям по клиническому ведению пациентов. Мы обращаем на это внимание, поскольку указанные различия могут вызывать расхождения между нашими рекомендациями и, соответственно, их силой по сравнению с рекомендациями рабочей группы «Инфекции» (37).

КЛАССИФИЦИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЗПА

Клинический вопрос: Какая(-ие) система(-ы) классификации оптимальна(-ны) при оценке клинических средств и иных ресурсов здравоохранения для лечения пациента с язвой стопы при диабете и ЗПА?

Рекомендация 4: В отношении пациента с диабетом, ЗПА и язвой стопы рассмотреть использование системы Wifl как инструмента стратификации вероятности излечения и риска ампутации (Условная; Низкий).

Обоснование: Учитывая: 1) существование особой группы, которая разрабатывает рекомендации по диагностике и лечению ЗПА у лиц с диабетом; 2) важность согласования рекомендаций между группами в рамках МРГДС; 3) схожесть популяций пациентов (группа «ЗПА» включала также лиц с гангреной стопы, тогда как наша популяция была ограничена только пациентами с язвой(-ами) стопы) и наиболее важных выбранных клинических исходов (прогноз заживления и ампутации), мы поделились результатами нашего систематического обзора с рабочей группой «ЗПА» и согласились, что именно она должна предоставить рекомендацию о том, какую систему целесообразно использовать в конкретном клиническом контексте.



Рабочая группа «ЗПА» рекомендовала использовать классификацию Wifl для оценки вероятности заживления и ампутации (11). Выбор этой системы согласуется с выбором рабочей группы «Классификация» в других целях, относительно которых были даны соответствующие рекомендации (см. рекомендацию 2 и Таблицу 3).

Группа «ЗПА» применяет указанную рекомендацию в отношении пациентов как с язвой стопы, так и с гангреной, уделяя особое внимание потере тканей. Поддерживая использование этой системы для обеих категорий пациентов в популяции, мы считаем, что это также облегчит ее внедрение, поскольку у лиц с диабетом и ЗПА часто наблюдается гангрена без открытой язвы.

Рабочая группа «ЗПА» подчеркивает важность сбора соответствующего анамнеза относительно ЗПА и исследования пульса стопы, а также отмечает, что доплерография стоп(-ы) в сочетании с расчетом ЛПИ и пальце-плечевого индекса (ППИ) – это предпочтительные методы диагностики ЗПА у лиц с диабетом и язвой(-ами) стопы. В популяции пациентов с подозрением на ЗПА мы поддерживаем заявления группы «ЗПА» о важности доступа к этим диагностическим процедурам и вместе с тем подчеркиваем необходимость их надежного и точного выполнения клиническими экспертами. Этот метод оценки ишемии включен в классификацию Wifl наряду с характеристикой глубины язвы и инфекции – в систему, которая считается относительно простой в применении и точной при выполнении в условиях доступности необходимых ресурсов.

АУДИТ РЕСУРСОВ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Клинический вопрос: Какая(-ие) система(-ы) классификации оптимальна(-ны) в целях аудита клинических средств и иных ресурсов здравоохранения в отношении популяции пациентов с язвой стопы при диабете?

Рекомендация 5: Использовать балльную систему SINBAD во всех системах регионального/национального/международного аудита для сравнительного анализа клинических исходов у пациентов с диабетом и язвой стопы в разных учреждениях (Сильная; Низкий).

Обоснование: Термин «аудит» относится к характеристике всех язв стопы при диабете, подлежащих лечению в определенном регионе или медицинском центре, для сравнения результатов с контрольной группой или национальным стандартом, и не подразумевает финансовые последствия лечения. В идеале на международном уровне должна использоваться единая классификационная система, что позволило бы сравнивать результаты. Для этого такая система классификации должна обеспечивать точную оценку тяжести язв(-ы) стопы по всему спектру этиологий. Таким образом, системы здравоохранения, в которых ЗПА выступает основным фактором незаживления ран и ампутации, можно было бы сравнить с системами здравоохранения, в которых основной причиной ампутации служит инфекция вследствие ограниченной доступности антибиотиков. Кроме того, классификационная система должна быть простой в использовании и не требовать специального оборудования, позволяя регулярно получать необходимые клинические данные всех пациентов во всех медицинских учреждениях, спектр доступности ресурсов в которых распространяется от низкой до высокой.



Из 6 предварительно выбранных систем только SINBAD и (Meggitt-)Wagner были признаны реально осуществимыми. Классификация (Meggitt-)Wagner, как указывалось ранее, оказалась наиболее часто упоминаемой в статьях, которые мы нашли в систематическом обзоре (4). Однако она считается недостаточно подробной по сравнению с SINBAD.

Несмотря на то что ни одна из существующих систем, насколько нам известно, не была разработана специально для аудита, именно SINBAD фактически использовалась для проведения общенационального аудита в Великобритании в рамках Национального аудита ухода за стопами при диабете (National Diabetes Foot Care Audit (NDFA)) Англии и Уэльса. В ежегодном отчете NDFA за 2021 год (38) сообщается о результатах у 76 310 пациентов с диабетом с 108 450 язвами стопы на момент обращения. Показано, что относительно высокий балл SINBAD отражал уменьшение шансов выживаемости и излечения язв(-ы) на протяжении 12 недель, а также повышение вероятности большой ампутации в течение 6 месяцев. Рабочая группа пришла к выводу, что не следует рекомендовать ни одну другую систему в качестве альтернативного варианта ввиду отсутствия доказательств применимости той или иной системы.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАССМОТРЕНИЕ/ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ

Настоящий документ представляет собой обновление наших Рекомендаций 2019 г. по классификации язв стопы у пациентов с диабетом (5). Не ограничиваясь включением новых доказательств, опубликованных с этого времени, мы провели систематический, а не критический обзор результатов исследований, в полной мере реализуя парадигму GRADE (39) для анализа доказательств и формулировки рекомендаций. Такой подход привел к изменению достоверности доказательств в нескольких клинических сценариях. Фактически для всех рекомендаций достоверность доказательств была оценена как низкая.

Еще одним изменением стало предложение о системах первой и второй линии для использования в межпрофессиональном общении и при лечении инфицированных язв стопы, что, по нашему мнению, приведет к более индивидуализированному применению этих систем в различном контексте по всему миру. В ходе этого процесса мы разработали 6 рекомендаций, включая 1 от рабочей группы «ЗПА», вошедшую в состав настоящего документа (11).

В рамках нашего систематического обзора (4) мы рассмотрели 149 публикаций, в которых оценивались 28 различных систем, предназначенных для характеристики язв стопы у пациентов с диабетом. Однако имеющиеся на данный момент доказательства ограничены ввиду отсутствия работ, напрямую сравнивающих существующие системы. При этом размеры выборки обычно небольшие, большинство исследований оцениваются как имеющие высокий риск предвзятости; авторы часто ограничиваются оценкой соответствия (без многовариантной корректировки); основное внимание уделяется заживлению или ампутации. Все эти аспекты следует учитывать перед проведением крайне необходимых будущих исследований, имея в виду поддержку и развитие существующих систем классификации вместо создания новых, которые, как правило, оказываются лишь производными прежних систем.



Ввиду ограничений в имеющихся доказательствах мы смогли рекомендовать к использованию только 6 (21%) из 28 обнаруженных систем (DIAFORA, АОИ/МРГДС, SINBAD, UTWCS, (Meggitt-)Wagner и Wifi). Кроме того, при выборе систем, в большей степени предназначенных для определенных сценариев, DIAFORA, UTWCS и (Meggitt-)Wagner не были рекомендованы для клинического использования или аудита.

Системы значительно различались по количеству (от 3 до более 30) и типу включенных переменных. В некоторых требуются образцы крови и определение биомаркеров, в других – специальное оборудование, в то время как в третьих используются только общедоступные данные. Наблюдались существенные различия между популяциями, в которых предполагалось использовать эти системы: от лиц с инфицированными язвами стопы у пациентов с диабетом до пациентов с хроническими раневыми дефектами любой природы. Некоторые системы имели двумерную структуру, в других требовалось использование приложения для повышения возможности реализации, третьи представляли собой простую шкалу для расчета оценок, а четвертые – линейную систему оценок. Все это оказывало влияние на сложность, детализацию, приемлемость и возможность реализации системы. В ряде случаев выбор, сделанный рабочей группой, может показаться спорным, но так или иначе он был понятным, подробно обсуждался и проходил согласование в рамках группы и Редакционной коллегии МРГДС. Вопросы неизбежно продолжают возникать, поскольку количество информации о процессе разработки рекомендаций в диагностическом и прогностическом аспектах гораздо меньше, чем в областях, касающихся терапевтических или иных вмешательств.

Одним из спорных решений следует признать использование итоговых суждений, разработанных для диагностических клинических вопросов, тогда как мы фактически оценивали прогностические вопросы. Однако мы считаем, что нам следовало сосредоточиться на использовании этих систем в целях изменения клинической практики, а не только на их предиктивных возможностях в отношении течения заболевания у пациента. В частности, следует признать, что несколько пунктов, связанных с оценкой влияния этих систем при их включении в клиническую практику, не имели достаточных подтверждающих доказательств и, следовательно, оценивались главным образом на основании экспертных мнений.

Как и ожидалось, у нескольких членов группы обнаружился потенциальный КИ в отношении некоторых из рассматривавшихся систем. Представлялось ожидаемым, что некоторые эксперты в рассматриваемой области, привлеченные к составлению Руководства, в то или иное время играли определенную роль в разработке, валидации или обсуждении существующих классификационных систем. В таких случаях те члены рабочей группы, которые выступали авторами либо соавторами публикаций по конкретной системе, не участвовали в оценке факторов риска предвзятости, Итоговых суждений, направления или силы рекомендаций, при формулировании которых такой потенциальный КИ мог иметь значение. Рабочая группа решила не проводить метаанализ, поскольку сочла, что ожидаемая неоднородность в определении результатов, последующем наблюдении и клинических условиях слишком высока для того, чтобы такой метаанализ оказался содержательным.



Одним из сценариев, которому мы присвоили высокий приоритет в плане последующей разработки, стала возможность использования классификации в прогнозировании клинического исхода у отдельного пациента. В контексте этого конкретного приложения, на наш взгляд, потребуется высокий уровень детализации, причем методы машинного обучения (включенные в системы поддержки принятия решений) могут оказаться ключевыми. В качестве примера мы располагаем моделями, разработанными Хие и соавт. (40), при том что их использование может снизить равенство доступа и требуются дальнейшие исследования по их валидации. В качестве альтернативы может быть предложен вариант уточнения существующих систем. Кроме того, SINBAD пока не прошла оценку на предмет улучшения стратификации посредством включения в систему пациент-ассоциированных патологических факторов, таких как наличие терминальной стадии хронической почечной недостаточности или ампутация в анамнезе. Предполагается, что такие будущие определения, потенциально также в сочетании с системно валидированными биомаркерами, могут, по крайней мере на групповом уровне, улучшить клиническую полезность такой системы классификации ран для прогнозирования исходов язв(-ы) стопы.

Как и при составлении рекомендаций по классификации МРГДС 2019 г., мы по-прежнему полагаем, что единая оптимальная система классификации язв стопы у пациентов с диабетом может оказаться нереализуемой, поскольку спецификация любой классификации в значительной степени зависит от ее цели и клинических условий. Кроме того, мы подчеркиваем важность оценки влияния системы при ее включении в клиническую практику. Это было продемонстрировано, например, при использовании системы SINBAD в британской NDFA, где было обнаружено, что оперативное направление пациента в специализированную службу по уходу за стопами систематическим образом связано с меньшей частотой тяжелых язв и лучшими результатами лечения на протяжении 12 недель (38). Следовательно, возможность просто и адекватно классифицировать тяжесть язвы и оперативно, в соответствии со стандартизированной процедурой передавать эти сведения в специализированную службу по уходу за стопами, как ожидается, окажет положительное влияние на клинические исходы.



ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Классификация язвенных поражений стопы у пациентов с диабетом имеет первостепенное значение в повседневной практике. Классификационные системы служат целям межпрофессионального общения, оценки/согласования широких категорий риска и выбора оптимальной стратегии лечения, а также аудита клинических результатов/исходов в различных группах населения и учреждениях.

Основываясь на доказательной базе и консенсусе с применением методологии GRADE, авторы настоящего Руководства рекомендуют к использованию SINBAD в качестве приоритетной системы для классификации раневых дефектов у пациентов с диабетом и язвой(-ами) стопы, а также для межпрофессионального общения (при описании каждой композитной переменной) и клинического аудита (с применением общих показателей). Однако рекомендуется использовать и другие, более специфичные системы оценки – для инфекции (АОИ/МРГДС) и ЗПА (Wifl), а также при наличии соответствующих ресурсов наряду с необходимыми экспертными знаниями (Wifl).

Мы поддерживаем клиницистов в использовании систем, описанных в настоящем Руководстве. В связи с этим необходимо использование специальных диагностических инструментов, стандартизированных определений (41) и соответствующих программ обучения.



БЛАГОДАРНОСТЬ

Приглашенные эксперты из ряда стран рассмотрели клинические вопросы, оценили важность клинических исходов и окончательный вариант Руководства. Мы благодарны нашим экспертам, перечисленным ниже в алфавитном порядке: Фермин Мартинес-де-Хесус (Fermin Martinez-de-Jesús), Мексика; Кристиен ван Акер (Kristien van Acker), Бельгия; Маймона Мбайе (Maimona Mbaye), Сенегал; Норина Гаван (Norina Gavan), Румыния; Руи Карвалью (Rui Carvalho), Португалия; Шигео Коно (Shigeo Kono), Япония; Симоне МакКони (Simone McConnie), Барбадос; Стивен Твигг (Stephen Twigg), Австралия и Захид Миян (Zahid Miyan), Пакистан. Кроме того, к сотрудничеству были привлечены представители пациентского сообщества – Джонатан Коэн (Jonathan Cohen), Великобритания и Рама Кришнан (Rama Krishnan), Индия. Приглашенные эксперты из числа пациентов рассмотрели клинические вопросы и оценили важность клинических исходов, за что мы им крайне признательны.

Деятельность Матильде Монтейру-Суареш (Matilde Monteiro-Soares) финансировалась на национальном уровне посредством фонда FCT Fundação para a Ciência e Tecnologia, I.P. в рамках проекта RISE – LA/P/0053/2020. Эмма Дж. Гамильтон (Emma J. Hamilton) получила стипендию для проведения клинических исследований от Raine Medical Research Foundation (Фонд медицинских исследований Рейна). Дэвид Рассел получил поддержку в виде дополнительной стипендии от National Institute for Health and Care Research (Национальный институт исследований в области здравоохранения и медицинского обслуживания) (NIHR300633). Управление здравоохранения округа Пьюджет-Саунд по делам ветеранов (Сиэтл, США) поддержала участие в проекте Эдварда Дж. Бойко (Edward J. Boyko).

ВКЛАД АВТОРОВ

Рабочую группу по составлению Руководства возглавила Фран Гейм (Fran Game), а Матильде Монтейру-Суареш (Matilde Monteiro-Soares) выступила в качестве ученого секретаря. Все члены рабочей группы – признанные эксперты в своей области. Цель состояла в учреждении международного многопрофильного экспертного комитета по руководству, включая специалистов по эндокринологии, внутренней медицине, физиотерапии, подологии и сосудистой хирургии из Соединенных Штатов Америки, Европы, Азии и Австралии. Рабочая группа состояла из 8 членов (авторов настоящего Руководства). Все они были вовлечены в процесс разработки доказательной базы принятия решений («от доказательств к решению»), главным образом работая в командах (см. Методы). Этот процесс охватывал ряд направлений от обобщения имеющихся доказательств в систематическом обзоре (4) до непосредственной выработки рекомендаций и написания обоснований. М. Монтейру-Суареш написала проект Руководства, все соавторы рассмотрели проект и предоставили отзывы как в письменной форме, так и во время онлайн-встреч, в ходе которых обсуждались вопросы по содержанию документа. Все авторы рассмотрели окончательный проект Руководства и согласились с содержанием и представлением окончательного документа. Все члены рабочей группы прошли обучение по программе GRADE уровня 1, а председатель и секретарь также прошли обучение по методологии составления руководств уровня 2 (программа InGuide, Университет Макмастера (McMaster University)).



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Federation ID. IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. IDF Diabetes Atlas. 2021.
- (2) Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
- (3) Walsh CG, Sharman K, Hripcsak G. Beyond discrimination: a comparison of calibration methods and clinical usefulness of predictive models of readmission risk. *J Biomed Inform*. 2017;76:9–18.
- (4) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3645.
- (5) Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3273.
- (6) Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- (8) Bus SA, Monteiro-Soares M, Game F, van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Senneville E, Schaper NC; IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 IWGDF guidelines. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3656.
- (9) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3268.
- (10) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *Evid Based Med*. 2008;13(6):162–3.
- (11) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3686.
- (12) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
- (13) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- (14) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3657.
- (15) Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31(5):964–7.



- (16) Wagner F. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. Instr Course Lect. 1979;28(1):143–65.
- (17) Monteiro-Soares M, Dinis-Ribeiro M. A new diabetic foot risk assessment tool: DIAFORA. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(4):429–35.
- (18) Mills Sr JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischaemia, and foot infection (WIFI). J Vasc Surg. 2014;59(1):220–34.e1-2.
- (19) Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system: the contribution of depth, infection, and ischaemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998;21(5):855–9.
- (20) Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol. 1976;38(1):46–51.
- (21) Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. BMJ. 2004;329(7458):168–9.
- (22) Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL, Guyatt G, Bass E, Brill-Edwards P, et al. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1994;271(9):703–7.
- (23) Schaper N. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. Diabetes Metab Res Rev. 2004; 20 Suppl 1:S90–5.
- (24) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell D, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2024;40(3):e3645.
- (25) Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36:e3280.
- (26) Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, et al. The infected diabetic foot: re-evaluating the Infectious Diseases Society of America diabetic foot infection classification. Clin Infect Dis. 2020;70(8):1573–9.
- (27) Ali S, Fareed A, Humail S, Basit A, Ahmedani M, Fawwad A, et al. The personal cost of diabetic foot disease in the developing world – a study from Pakistan. Diabet Med. 2008;25(10):1231–3.
- (28) Ali SM, Basit A, Fawwad A, Ahmedani MY, Miyan Z, Malik RA. Presentation and outcome of diabetic foot at a tertiary care unit. Pak J Med Sci. 2008;24(5):651–6.
- (29) Gul A, Basit A, Ali SM, Ahmadani MY, Miyan Z. Role of wound classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcer. J Pak Med Assoc. 2006;56(10):444–7.
- (30) Habacher W, Rakovac I, Görzer E, Haas W, Gfrerer RJ, Wach P, et al. A model to analyse costs and benefit of intensified diabetic foot care in Austria. J Eval Clin Pract. 2007;13(6):906–12.
- (31) Leese GP, Soto-Pedre E, Schofield C. Independent observational analysis of ulcer outcomes for SINBAD and university of Texas ulcer scoring systems. Diabetes Care. 2021;44(2):326–31.
- (32) Monami M, Longo R, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. The diabetic person beyond a foot ulcer: healing, recurrence, and depressive symptoms. J Am Podiatr Med Assoc. 2008;98(2):130–6.
- (33) Oyibo S, Jude E, Tarawneh I, Nguyen H, Armstrong D, Harkless L, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. Diabet Med. 2001;18(2):133–8.



- (34) Parisi MCR, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):417–22.
- (35) Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia.* 2008;51(10):1826–34.
- (36) Smith-Strøm H, Iversen MM, Igland J, Østbye T, Graue M, Skeie S, et al. Severity and duration of diabetic foot ulcer (DFU) before seeking care as predictors of healing time: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177176.
- (37) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3687.
- (38) (NDA) NDFA. NDFA Interval Review: July 2014–March 2021. www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2022/05/REF240_NDFA-Rep_FINAL-v1.1-20220511.pdf; 2022.
- (39) Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. 2019.
- (40) Xie P, Li Y, Deng B, Du C, Rui S, Deng W, et al. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer. *Int Wound J.* 2022;19(4):910–8.
- (41) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3654.
- (42) Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb amputation following foot ulcers in patients with diabetes: classification systems, external validation and comparative analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(5):515–29.
- (43) Rigor J, Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M. Risk factors for mortality in patients with a diabetic foot ulcer: a cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;71:107–10.
- (44) Chetpet A, Dikshit B, Phalgune D. Evaluating a Risk Score for Lower Extremity Amputation in Patients with Diabetic Foot Infections. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(10): PC14–PC19.
- (45) Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007;44(4):562–5.
- (46) Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care.* 2015;38(5):852–7.
- (47) Richard J-L, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2008;34(4):363–9.
- (48) Rubio JA, Jiménez S, Lázaro-Martínez JL. Mortality in patients with diabetic foot ulcers: Causes, risk factors, and their association with evolution and severity of ulcer. *J Clin Med.* 2020;9(9):3009.
- (49) Ryan EC, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK, Lavery LA. Do SIRS Criteria Predict Clinical Outcomes in Diabetic Skin and Soft Tissue Infections? *J Foot Ankle Surg.* 2019;58(6):1055–7.



- (50) Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanali A, Karagoz G, Batirel A, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):659–64.
- (51) Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, Seth SA, Gautam N. Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019;9(1):14.
- (52) Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot Ankle Int.* 2013;34(3):351–8.
- (53) Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot Ankle Surg.* 2018;24(1):60–4.
- (54) Alsabek MB, Abdul Aziz AR. Diabetic foot ulcer, the effect of resource-poor environments on healing time and direct cost: A cohort study during Syrian crisis. *Int Wound J.* 2022;19(3):531–7.
- (55) Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PloS One.* 2015;10(4):e0124739.
- (56) Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J.* 2017;14(3):537–45.
- (57) Camilleri A, Gatt A, Formosa C. Inter-rater reliability of four validated diabetic foot ulcer classification systems. *J Tissue Viability.* 2020;29(4):284–90.
- (58) Forsythe RO, Ozdemir BA, Chemla ES, Jones KG, Hinchliffe RJ. Interobserver reliability of three validated scoring systems in the assessment of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15(3):213–9.
- (59) Jørgensen TS, Hellsten Y, Gottlieb H, Brorson S. Assessment of diabetic foot ulcers based on pictorial material: an interobserver study. *J Wound Care.* 2020;29(11):658–63.
- (60) Santema TB, Lenselink EA, Balm R, Ubbink DT. Comparing the Meggitt-Wagner and the University of Texas wound classification systems for diabetic foot ulcers: inter-observer analyses. *Int Wound J.* 2016;13(6):1137–41.
- (61) Bates-Jensen B. New pressure ulcer status tool. *Decubitus.* 1990;3(3):14–5.
- (62) Arisandi D, Oe M, Roselyne Yotsu R, Matsumoto M, Ogai K, Nakagami G, et al. Evaluation of validity of the new diabetic foot ulcer assessment scale in Indonesia. *Wound Repair Regen.* 2016;24(5):876–84.
- (63) Oe M, Yotsu RR, Arisandi D, Sakai Y, Takehara K, Nakagami G, et al. Validity of DMIST for monitoring healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2020;28(4):539–46.
- (64) Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA, et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. *Adv Wound Care.* 1997;10(5):96–101.
- (65) Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: the association of wound size, wound duration, and wound grade on healing. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1835–9.
- (66) Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: predicting which ones will not heal. *Am J Med.* 2003;115(8):627–31.
- (67) Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers and amputation. *Wound Repair Regen.* 2005;13(3):230–6.



- (68) van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet Med.* 2011;28(2):199–205.
- (69) Gardner SE, Frantz RA, Troia C, Eastman S, MacDonald M, Buresh K, et al. A tool to assess clinical signs and symptoms of localized infection in chronic wounds: development and reliability. *Ostomy Wound Manage.* 2001;47(1):40–7.
- (70) Younes NA, Albsoul AM. The DEPA scoring system and its correlation with the healing rate of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg.* 2004;43(4):209–13.
- (71) Lee DW, Kwak SH, Kim JH, Choi HJ. Prediction of diabetic foot amputation using newly revised DIRECT coding system: Comparison of accuracy with that of five existing classification systems. *Int Wound J.* 2023;20(2):359–71.
- (72) Kumar S, Arava S, Pavan B, Kiran G, Chandan G, Kumar N. Diabetic ulcer severity score: clinical validation and outcome. *Int Surg J.* 2016;3(3):1606–10.
- (73) Shashikala C, Nandini VK, Kagwad S. Validation of Diabetic Ulcer Severity Score (DUSS). 2017.
- (74) Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, et al. Neutrophil extracellular traps are markers of wound healing impairment in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(1):16–27.
- (75) Spanos K, Saleptsis V, Athanasoulas A, Karathanos C, Bargiota A, Chan P, et al. Factors associated with ulcer healing and quality of life in patients with diabetic foot ulcer. *Angiology.* 2017;68(3):242–50.
- (76) Jun YJ, Shin D, Choi WJ, Hwang JH, Kim H, Kim TG, et al. A Mobile application for wound assessment and treatment: findings of a user trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15(4):344–53.
- (77) Jun D, Kwon Y, Bae J, Lee M, Kim J, Choi H, et al. Using DIRECT wound assessment to predict limb salvage and provide prognosis of diabetic foot ulcers. *J Wound Manag Res.* 2021;17(1):9–18.
- (78) Wong C-H, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1535–41.
- (79) Sen P, Demirdal T. Predictive ability of LRINEC score in the prediction of limb loss and mortality in diabetic foot infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;100(1):115323.
- (80) Chaudhary N, Huda F, Roshan R, Basu S, Rajput D, Singh SK. Lower Limb Amputation Rates in Patients With Diabetes and an Infected Foot Ulcer: A Prospective Observational Study. *Wound Manag Prev.* 2021;67(7):22–30.
- (81) Amadou C, Carlier A, Amouyal C, Bourron O, Aubert C, Couture T, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009–2010 was lower than expected. *Diabetes Metab.* 2020;46(3):230–5.
- (82) Treece K, Macfarlane R, Pound N, Game F, Jeffcoate W. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21(9):987–91.
- (83) Chipchase S, Treece K, Pound N, Game F, Jeffcoate W. Heel ulcers don't heal in diabetes. Or do they? *Diabet Med.* 2005;22(9):1258–62.
- (84) Ince P, Kendrick D, Game F, Jeffcoate W. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(9):977–81.
- (85) Martínez-De Jesús FR. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2010;9(2):74–83.



- (86) Huang Y, Xie T, Cao Y, Wu M, Yu L, Lu S, et al. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint Elia Wound score systems. *Wound Repair Regen.* 2015;23(3):379–85.
- (87) Carro GV, Saurral R, Carlucci E, Gette F, Llanos MdlÁ, Amato PS. A comparison between diabetic foot classifications Wlfi, Saint Elia, and Texas: description of wounds and clinical outcomes. *Int J Low Extrem Wounds.* 2022;21(2):120–30.
- (88) Niță G, Gherasim A, Niță O, Popa Ad, Arhire Li, Mihalache L, et al. Factors influencing length of hospital stay in patients with diabetic foot ulcers. *Ro J Med Pract.* 2021;16(2(77)):234–40.
- (89) Leese G, Schofield C, McMurray B, Libby G, Golden J, MacAlpine R, et al. Scottish foot ulcer risk score predicts foot ulcer healing in a regional specialist foot clinic. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2064–9.
- (90) Tardivo JP, Baptista MS, Correa JA, Adami F, Pinhal MAS. Development of the tardivo algorithm to predict amputation risk of diabetic foot. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135707.
- (91) Pertama D, Suryadhi N, Yeasa I. Validitas skor tardivo untuk memprediksi terjadinya amputasi pada kaki diabetes di Rsup Sanglah (The validity of tardivo score to predict amputation on diabetic foot in Sanglah public general hospital). *Medicina.* 2018;49(1):33–7 (In Indones.).
- (92) Van Acker K, De Block C, Abrams P, Bouten A, De Leeuw I, Droste J, et al. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome. *Wounds.* 2002;14:16–25.
- (93) Fife CE, Horn SD, Smout RJ, Barrett RS, Thomson B. A predictive model for diabetic foot ulcer outcome: the wound healing index. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(7):279–87.



Руководство по диагностированию и лечению инфекций стопы у пациентов с диабетом

IWGDF/IDSA 2023



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Éric Senneville¹, Zaina Albalawi², Suzanne A. van Asten³,
Zulfiqarali G. Abbas⁴, Geneve Allison⁵, Javier Aragón-
Sánchez⁶, John M. Embil⁷, Lawrence A. Lavery⁸, Majdi
Alhasan⁹, Orhan Oz¹⁰, Ilker Uçkay¹¹, Vilma Urbančič-
Rovan¹², Zhang-Rong Xu¹³, Edgar J.G. Peters¹⁴, on behalf
of the International Working Group on the Diabetic Foot

ИНСТИТУТЫ

¹ Gustave Dron Hospital, Tourcoing, Univ-lille France

² Department of Medicine, Division of Endocrinology,
Memorial University, Canada

³ Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

⁴ Abbas Medical Centre, Muhimbili University of Health and
Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania

⁵ Tufts Medical Center, Department of Medicine, Boston MA USA

⁶ La Paloma Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁷ Alberta Public Laboratories, University of Alberta Hospital,
Edmonton, Alberta, Canada

⁸ Department of Plastic Surgery, Southwestern Medical Center,
Dallas, Texas, USA

⁹ Department of Medicine, Prisma Health-Midlands, Columbia,
South Carolina, USA

¹⁰ UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390-8542, USA

¹¹ Balgrist University Hospital, Zurich, Switzerland

¹² Faculty of Medicine, University Medical Centre, University of
Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

¹³ Diabetes Centre, The 306th Hospital of PLA, Beijing, China

¹⁴ Department of Internal Medicine, Infection and Immunity
Institute, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam,
Amsterdam, The Netherlands





КРАТКИЙ ОБЗОР

Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС) издает доказательные руководства по лечению и профилактике заболеваний стопы при диабете с 1999 г. Настоящий документ представляет собой дополненное и расширенное издание Руководства МРГДС 2019 г. по диагностике и лечению инфекций стопы у лиц с диабетом (ИСД).

В целях составления настоящего Руководства использовалась парадигма GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation – Ранжирование рекомендаций, оценка, разработка и анализ). Система строится вокруг определения клинически значимых вопросов в формате P(A)ICO, определения важных для пациента результатов/исходов, систематического обзора доказательств, оценки достоверности доказательств и наконец, перехода от доказательств к рекомендациям. Руководство разработано в интересах медицинских специалистов, занятых лечением пациентов с синдромом диабетической стопы, и в целях ориентирования клинической помощи на важные для пациента результаты/исходы. В основе Руководства лежат в том числе 2 обновленных систематических обзора 2019 г., а также, как результат актуализации поиска, 149 выявленных исследований (из них 62 новых), соответствующих критериям включения. Обновленные рекомендации получены из этих систематических обзоров и заявлений о передовой практике, сделанных в случаях, когда отсутствует доказательная основа.

В целях формулирования каждой рекомендации доказательства были изучены и оценены в свете их преимуществ и недостатков. Определенность доказательств в контексте некоторых рекомендаций в этом обновленном Руководстве изменена ввиду более тщательного применения парадигмы GRADE, сосредоточенной на важных для пациента результатах/исходах. Это подчеркивается в разделах «Обоснование» настоящего издания. Также сделаны примечания, если вновь выявленные сведения (доказательства) не привели к изменению силы или определенности ранее сделанных рекомендаций.

Представленные рекомендации по-прежнему охватывают различные аспекты диагностики инфекций мягких тканей и кости, включая схему классификации в целях диагностики инфекции и ее тяжести. Также изложены рекомендации по сбору микробиологических образцов и их обработке для выявления возбудителей. Наконец, представлен подход к лечению инфекций стопы у пациентов с диабетом, включая выбор соответствующей эмпирической и прицельной антибиотикотерапии при инфекциях мягких тканей и кости; аспекты хирургического лечения, а также роль адъювантных методов в клиническом исходе ИСД.

Мы полагаем, что следование нижеследующим рекомендациям поможет врачам и другим специалистам в области здравоохранения повысить качество лечения пациентов с диабетом и инфекциями стопы, предотвратить в ряде случаев ампутацию нижней конечности и снизить бремя заболеваний стопы при диабете для пациента и системы здравоохранения в целом.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МРГДС: Международная рабочая группа по диабетической стопе

АОИ: Американское общество инфекционистов (**IDSA:** infectious diseases society of America)

СРБ: С-реактивный белок

СОЭ: скорость оседания эритроцитов

ПКТ: прокальцитонин

МРТ: магнитно-резонансная томография

ТДМ: томоденситометрия

ОФЭКТ: однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография

ГМПАО: гексаметилпропиленамин оксим

ГБО: гипербарическая оксигенотерапия

ЯСД: язва стопы при диабете

ИЯСД: инфицированная язва стопы при диабете

ИСД: инфекция стопы при диабете

PICO (Population Intervention Control Outcome): популяция вмешательство контроль исход

PACO (Population Assessment Control Outcome diabetes-related): популяционная оценка контроля исходов, связанных с диабетом



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

- 1a. Диагностировать инфекцию мягких тканей при диабетической стопе клинически на основе локальных или системных признаков и симптомов воспаления (Рекомендация GRADE Сильная; уровень доказательности: Низкий).
- 1b. В каждом случае оценивать тяжесть инфекции диабетической стопы с использованием классификационной схемы Американского общества инфекционистов и Международной рабочей группы по диабетической стопе, далее – АОИ/МРГДС (Сильная; Низкий).
2. Рассматривать необходимость госпитализации каждого пациента с диабетом и инфекцией стопы, у которого диагностирована тяжелая инфекция стопы по классификации АОИ/МРГДС или умеренная инфекция, связанная с ключевыми сопутствующими заболеваниями (Условная; Низкий).
3. Определять серологические маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, СОЭ или прокальцитонин, у пациента с диабетом и подозрением на инфекцию в области язвенного поражения стопы, если результаты клинического обследования в диагностическом отношении неоднозначны или не поддаются истолкованию (Принцип наилучшей практики).
4. В целях диагностики инфекции мягких тканей стопы при диабете не рекомендуется использовать показатель кожной температуры стопы (вне зависимости от метода измерения) или количественный микробный анализ (Условная; Низкий).
5. У пациента с подозрением на инфекцию мягких тканей стопы при диабете рассмотреть необходимость культурального исследования для определения микроорганизмов-возбудителей, предпочтительно после асептического забора образца ткани(-ей) (посредством кюретажа или биопсии) из раневого ложа (Условная; Средний).
6. В целях первичного определения патогенов в мягких тканях или костном материале у пациента с инфекцией стопы при диабете применять методы традиционной, а не молекулярной микробиологии (Сильная; Средний).
7. В качестве первичного исследования при диагностике остеомиелита стопы при диабете сочетать зондирование язвы/раны с целью инструментальной пальпации костной ткани, простую рентгенографию, а также определение СОЭ, или СРБ, или ПКТ (Условная; Низкий).
8. Провести МРТ-исследование, если диагноз остеомиелита стопы при диабете остается сомнительным, несмотря на результаты клинического обследования, простого рентгенографического и лабораторного исследований (Сильная; Средний).
9. Рассмотреть возможность использования позитронно-эмиссионной томографии, сцинтиграфии с мечеными радионуклидами лейкоцитами или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в качестве альтернативы МРТ для диагностики остеомиелита стопы при диабете (Условная; Низкий).
10. У пациента с диабетом и подозрением на остеомиелит стопы (до или после лечения) рассмотреть необходимость интраоперационного или чрескожного забора образцов костной ткани (а не мягких тканей) для культурального исследования (посева) (Условная; Средний).
11. Не применять системную или местную антибиотикотерапию для лечения клинически не инфицированных язв стопы, если цель состоит в снижении риска новой инфекции или в содействии заживлению язв (Принцип наилучшей практики).



- 12a. В целях лечения пациента с ИСД применять любую системную антибиотикотерапию в стандартной (обычной) дозе и с доказанной эффективностью согласно опубликованным рандомизированным контролируемым исследованиям (Сильная; Высокий).
- 12b. Применять антибиотикотерапию у пациента с ИСД в течение 1–2 недель (Сильная; Высокий).
- 12c. Рассмотреть возможность продолжения лечения, возможно, в течение 3–4 недель, если наблюдается регрессия инфекции, но инфекция обширная и регрессирует медленнее, чем ожидалось, или если у пациента тяжелая форма ЗПА (Условная; Низкий).
- 12d. Если признаки инфекции не исчезли после 4 недель терапии, которая представляется адекватной, необходимо повторно оценить состояние пациента и рассмотреть необходимость дальнейших диагностических исследований или альтернативных методов лечения (Сильная; Низкий).
13. Назначать антибиотик для лечения ИСД на основе: сведений о вероятном или доказанном возбудителе(-ях) и их чувствительности к антибиотикам; клинической тяжести инфекции; опубликованных данных об эффективности препарата в случае ИСД риска нежелательных явлений, включая сопутствующее повреждение комменсальной микрофлоры; вероятности взаимодействия лекарственных средств; доступности и стоимости препарата (Принцип наилучшей практики).
14. Целенаправленно воздействовать только на аэробные грамположительные патогены (бета-гемолитические стрептококки и *S. aureus*, включая метициллин-резистентные штаммы при наличии показаний) у пациентов с легкой формой ИСД, не получавших в недавнее время антибактериальную терапию и проживающих в зоне умеренного климата (Принцип наилучшей практики).
15. Не следует эмпирически назначать антибиотикотерапию против *Pseudomonas aeruginosa* пациентам с инфекцией стопы при диабете, если они проживают в умеренном климате, но следует прибегнуть к эмпирической терапии против *P. aeruginosa*, если возбудитель выделен из культуры отделяемого с пораженного участка в течение предыдущих нескольких недель у пациента с умеренной или тяжелой инфекцией, проживающего в тропическом/субтропическом климате (Принцип наилучшей практики).
16. Рассмотреть необходимость антибиотикотерапии продолжительностью до 3 недель после малой ампутации при остеомиелите стопы у пациента с диабетом и положительном результате посева краевой ткани кости и до 6 недель – при остеомиелите стопы у пациента с диабетом без резекции кости или ампутации (Условная; Низкий).
17. Для диагностики ремиссии остеомиелита стопы при диабете оценивать клинический результат/исход при минимальном периоде наблюдения длительностью в 6 месяцев после окончания антибиотикотерапии (Принцип наилучшей практики).
18. В случаях тяжелой или умеренной ИСД, осложненной обширной гангреной, некротизирующей инфекцией, с признаками, указывающими на глубокий (субфасциальный) абсцесс, компартмент-синдром или тяжелую ишемию нижней(-их) конечности(-ей), необходима срочная консультация хирурга (Рекомендация наилучшей практики).
19. Рассмотреть необходимость ранней (в течение 24–48 часов) операции в сочетании с антибиотикотерапией при умеренной и тяжелой ИСД, для удаления инфицированной и некротизированной ткани (Условная; Низкий).



20. В отношении пациентов с диабетом, ЗПА и язвой стопы или гангреной, а также инфекцией любой области стопы следует провести срочную консультацию хирурга, а также сосудистого специалиста для определения показаний к процедуре дренирования и/или реваскуляризации и сроков ее проведения (Принцип наилучшей практики).
21. Рассмотреть необходимость хирургической резекции инфицированной кости в сочетании с системной антибиотикотерапией у пациента с остеомиелитом стопы при диабете (Условная; Низкий).
22. Рассмотреть возможность терапии антибиотиками без хирургического вмешательства в случае (i) остеомиелита переднего отдела стопы без неотложной необходимости в иссечении и дренировании для контроля инфекции; (ii) в отсутствие заболевания периферических артерий; (iii) без обнажения поверхности кости (Условная; Низкий).
23. Не рекомендуется использовать следующие методы лечения ИСД: (a) адъювантная терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ); (b) местные антисептики, препараты серебра, мёд, лечение бактериофагами или терапия ран отрицательным давлением (с инстилляцией или без нее) (Условная; Низкий).
24. Не рекомендуется использовать местные антибиотики (губка, крем и цемент с антибиотиком) в сочетании с системной антибиотикотерапией для лечения инфекции мягких тканей или остеомиелита стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).
25. Не рекомендуется использовать гипербарическую оксигенотерапию или местную оксигенотерапию в качестве адъювантного лечения при ИСД как единственном показании (Условная; Низкий).

Примечание: имеющиеся данные не позволяют сформулировать рекомендацию относительно применения рифампицина для лечения остеомиелита стопы при диабете.



ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость диабетом продолжает расти во всем мире, и, по оценкам Международного Фонда Диабета (International Diabetes Foundation), в 2021 г. 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет страдали от диабета.¹ Ввиду этих обстоятельств увеличивается и число осложнений, связанных с поражением стоп-(ы) при диабете, включая инфекции.¹ Инфекции стопы при диабете (ИСД) связаны с весьма серьезными сопутствующими заболеваниями и, как следствие, с необходимостью частых посещений больным специалистов, ежедневного ухода за раной, противомикробной терапии и высоких затрат системы здравоохранения.² Существенно важно, что ИСД остаются наиболее распространенными осложнениями, требующими госпитализации пациента и ведущими к ампутации нижней конечности.^{3,4} Исходы у пациентов с клиническими проявлениями инфицированной язвы стопы при диабете (ИЯСД) признаны субоптимальными в одном большом проспективном исследовании: по истечении 1 года заживление язвы наблюдалось только у 46% пациентов (позже у 10% из них наблюдался рецидив), тогда как 15% больных умерли, а 17% пациентов потребовалась ампутация нижней конечности.⁵

Лечение ИСД требует внимательного отношения к постановке диагноза и забору соответствующих образцов для бактериологического исследования, продуманного выбора противомикробной терапии, оперативной оценки необходимости хирургического вмешательства и обеспечения необходимого дополнительного ухода за раной и общего ухода за пациентом. Системный, основанный на доказательствах подход к лечению ИСД, вероятно, улучшает результаты/исходы, особенно в контексте разрешения сложных случаев инфекции, и помогает избежать осложнений, таких как опасные для жизни инфекции и утрата конечности. Оптимальным представляется создание междисциплинарных групп с участием (по возможности) специалиста по инфекционным заболеваниям или клинической/медицинской микробиологии.⁶ В компетенцию такой группы входят также вопросы оптимального местного ухода за раной (например, механическое очищение), разгрузки стопы/нижней конечности от давления, оценки состояния периферических сосудов (при необходимости с реваскуляризацией) и контроля метаболизма (в особенности гликемического контроля). В отношении указанных аспектов терапии читатель может обратиться к другим главам настоящего Руководства МРГДС по лечению язв стопы при диабете.⁷⁻⁹ В отсутствие должного внимания к комплексному решению проблем, то есть в случае, когда рассматривается исключительно инфекция, вероятность неудачного исхода лечения многократно возрастает.

Клиницистам доступно несколько руководств по лечению ИСД. Американское общество инфекционистов (АОИ) в 2004 г. издало руководство, которое выдержало второе издание в 2012 г.^{10,11} Группа экспертов, образованная МРГДС, с 2004 г. публикует широко используемые руководящие документы в рассматриваемой области (издания обновляются каждые 4 года).¹² Настоящее издание Руководств МРГДС по лечению ИСД 2023 г. представляет собой обновление издания 2019 г. по диагностике и лечению диабет-ассоциированных инфекций стопы и образует часть упомянутых выше рекомендаций.¹³ В настоящее время МРГДС и АОИ договорились о разработке объединенного межобщественного Руководства по диагностике и лечению ИСД; в результате в состав экспертной группы, участвовавшей в создании нового Руководства, впервые вошли представители как МРГДС, так и АОИ.



СТЕПЕНЬ ИЗУЧЕННОСТИ ВОПРОСА И ОСНОВНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

Инфекция кожи и мягких тканей стопы у больных диабетом чаще всего возникает вследствие локального нарушения целостности кожного покрова, выполняющего защитную функцию. Наиболее распространенное нарушение подобного рода – это язва стопы при диабете, которая обычно затрагивает как минимум эпидермис и часть дермы. Подобное осложнение чаще всего возникает у лиц с периферической нейропатией, а также довольно часто – у пациентов с заболеванием периферических артерий (ЗПА).¹⁴ Инфекция следует за колонизацией раны комбинированной микрофлорой. Бактериальная колонизация раны – это постоянное явление, определяемое наличием бактерий на поверхности раны, но без признаков инвазии в ткани организма-хозяина. Раневая инфекция – это патологическое состояние, вызванное инвазией и размножением микроорганизмов в тканях хозяина, что вызывает воспалительную реакцию, обычно сопровождающуюся повреждением тканей. Поскольку все раны претерпевают бактериальную колонизацию (часто потенциально патогенными микроорганизмами), раневая инфекция не может быть диагностирована с использованием только результатов бактериологического посева раневого отделяемого. Точнее сказать, ИСД определяется клинически на основании наличия проявлений воспалительного процесса, затрагивающего рану стопы, расположенную ниже уровня голеностопного сустава. Однако у лиц с осложнениями синдрома диабетической стопы признаки и симптомы воспаления могут быть замаскированы наличием периферической нейропатии, ЗПА или дисфункции иммунной системы. Пациенту с диабет-ассоциированными осложнениями может потребоваться ампутация нижней конечности с целью контроля инфекции; крайне редко развивается полиорганная недостаточность без локальных клинических признаков ИСД. Хотя ЗПА редко выступает первичной причиной язвенного поражения стопы, оно увеличивает риск инфицирования ее язвы¹⁵⁻¹⁸ и неблагоприятно сказывается на общем исходе инфекции.^{15,19,20} Поскольку сочетание инфекции с ЗПА связано со значительным повышением риска неудовлетворительного заживления и ампутации, врач должен как можно более оперативно оценить состояние перфузии раны и потенциальную необходимость в процедуре реваскуляризации у каждого пациента с ИСД.⁷

Факторы, предрасполагающие к инфекции стопы, включают: наличие глубокой, давней, рецидивирующей или травматической раны; наличие диабет-ассоциированных иммунологических нарушений, в частности дисфункции нейтрофилов; сопутствующую хроническую почечную недостаточность^{17,19-24}. К ИСД может предрасполагать хроническая гипергликемия в анамнезе (хотя этот вопрос обсуждался лишь в нескольких исследованиях), в то время как гипергликемия при первичном обследовании может указывать на быстро прогрессирующую или деструктивную (некротизирующую) инфекцию.^{25,26}

Несмотря на то что на момент проявления ИСД в большинстве случаев имеет относительно поверхностный характер, микроорганизмы могут проникать в смежные подкожные ткани, включая фасции, сухожилия, мышцы, суставы и кости. Особенности анатомии стопы, состоящей из нескольких различных, но сообщающихся между собой отделов (компарментов), способствуют проксимальному распространению инфекции.²⁷ Воспалительная реакция, вызванная инфекцией, может привести к тому, что внутритканевое давление в пораженном компартменте превысит капиллярное давление, что повлечет за собой ишемический некроз тканей в компартменте и, следовательно, прогрессирование инфекции.^{28,29}



Наличие сухожилий в компартментах облегчает проксимальное распространение инфекции, которая обычно перемещается в направлении из областей с более высоким давлением в области более низкого давления. Факторы вирулентности бактерий играют определенную роль в развитии этих комбинированных инфекций.^{30,31} Системные симптомы (например, гипертермия или озноб), выраженный лейкоцитоз или серьезные нарушения обмена веществ у пациентов с ИСД встречаются редко, однако их наличие указывает на более тяжелую, потенциально опасную для конечностей (или даже для жизни) инфекцию.^{4,32,33} Без своевременной диагностики и адекватного лечения ИСД часто прогрессирует, иногда со значительной быстротой.³⁴ Таким образом, компетентный врач (или медицинская бригада) с опытом лечения инфекционных заболеваний должен осмотреть пациента с тяжелой формой ИСД и оценить его состояние в течение 24 часов.³⁵ Скопление гнойных выделений, особенно в сочетании с повышенным внутритканевым давлением или некрозом, требует неотложной (обычно в течение 24 часов) хирургической декомпрессии и дренирования. Хотя для успешного лечения остеомиелита может потребоваться резекция кости и/или сустава (предпочтительно на основе консервативного подхода, с ограниченной резекцией и без ампутации, если это возможно), именно инфекция мягких тканей обычно требует срочной антимикробной терапии и хирургического вмешательства.

Цель настоящего документа состоит в предоставлении всеобъемлющего обзора руководств по диагностике и лечению ИДС, основанного на фактических данных. Руководства предназначены для практического использования лечащими врачами/клиницистами на основе всех доступных научных данных.

МЕТОДОЛОГИЯ

В целях разработки настоящего Руководства применялась парадигма GRADE (The Grading of Recommendations – Assessment – Development – Evaluation, Ранжирование рекомендаций – Оценка – Разработка – Анализ).³⁶ Система построена вокруг ключевых клинических вопросов в форматах PICO (Population, Assessment, Comparison, Outcome; Популяция, оценка, сравнение, исход) и PICO (Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcomes; Пациент/популяция, медицинское вмешательство, сравнение, исходы), что позволяет определить важные для пациента результаты/исходы, представить соответствующую доказательную базу, определить качество и уровень доказательств и, наконец, перейти от доказательств к рекомендациям.

Редакционная коллегия МРГДС пригласила междисциплинарную рабочую группу независимых международных экспертов (авторов настоящего Руководства) для актуализации издания 2019 г. Кроме того, 3 члена были делегированы АОИ.

Ключевые клинические вопросы были разработаны путем пересмотра руководства 2019 г. и уточнения каждого компонента для отражения его клинической значимости. Руководство предназначено для врачей и других специалистов здравоохранения, занимающихся диагностикой и лечением ИСД. Были определены важные для пациента исходы, которые затем ранжированы по важности в плане принятия решений. Результаты, определенные Jeffcoate и соавт., также использовались в качестве справочного руководства.³⁷ Все члены проголосовали за результаты, и те из них, которые были определены как критически важные на основе консенсуса, были включены в Руководство.



Редакционная коллегия рассмотрела и одобрила окончательный состав положений P(A)ICO посредством консультаций с приглашенными экспертами из различных географических регионов, а также с экспертами АОИ. Члены комитета систематически изучали литературу на предмет обзора заранее установленных клинических вопросов (P(A)ICO). 2 обновленных систематических обзора МРГДС, подтверждающие выводы, сформулированные в настоящем Руководстве, составлены в соответствии с руководящими Принципами предпочтительных публикаций для систематических обзоров и метаанализов (**P**referred **R**eporting **I**tems for **S**ystematic **R**eviews and **M**eta-**A**nalyses (PRISMA)), которые будут опубликованы в отдельном издании.³⁸ Обновленные протоколы доступны в базе данных PROSPERO (CRD42022324795, CRD42022324812).^{39,40}

После тщательного взвешивания суждений группы, каждая из которых состояла из 2 членов МРГДС, определяли направление, силу и формулировку рекомендаций для конкретного клинического вопроса. Рекомендации должны были быть ясными, конкретными и недвусмысленными относительно предмета рекомендации, соответствующих лиц (пациентов) и обстоятельств. Рекомендации оценивались как в пользу или против конкретного терапевтического вмешательства, так и в пользу вмешательства или сравнения, а сила каждой рекомендации оценивалась как сильная или условная. Определенность доказательств (уровень доказательности), оцениваемая как высокая, умеренная, низкая или очень низкая на основе критических результатов/исходов, рассмотренных для соответствующего клинического вопроса в соответствии с парадигмой GRADE (как изложено выше), указана наряду с силой рекомендации.

Резюме Таблиц итоговых суждений и рекомендаций по каждому вопросу подробно обсуждались во время онлайн-встреч рабочей группы. После обсуждения для каждой рекомендации использовалась процедура голосования, чтобы оценить направление рекомендации в пользу или против конкретного вмешательства, а также силу каждой рекомендации как сильную или условную. Для обсуждения и голосования требовался кворум в 60% членов, а для принятия окончательных решений по каждой рекомендации требовалось большинство голосов присутствовавших. Результаты голосования приведены в резюме Таблиц итоговых суждений (в дополнительной информации к документам Руководства).

На основе резюме Таблиц итоговых суждений двумя ответственными за оценку экспертами от каждой рабочей группы были составлены обоснования рекомендаций. Эти обоснования представляют собой повествовательные (систематические) описания того, как рабочая группа пришла к каждой рекомендации, и обобщают исследовательские доказательства по пунктам в сводных Таблицах итоговых суждений.^{36,41} Кроме того, обоснованиям в ряде случаев сопутствуют экспертное мнение и замечания, которые следует донести до читателя относительно того или иного терапевтического вмешательства или рекомендации.

Наконец, все рекомендации и обоснования были собраны в примерную (черновую) рукопись руководства; клинические вопросы и результаты были рассмотрены теми же приглашенными международными экспертами и лицами с личным опытом заболевания, а также Редакционной коллегией МРГДС. Затем рабочая группа собрала, рассмотрела и обсудила все отзывы, относящиеся к тексту рукописи, и внесла соответствующие изменения в целях публикации окончательного варианта Руководства.



IWGDF
Руководства



ДИАГНОСТИКА

Клинический вопрос: Может ли система классификации ИСД, предложенная Международной рабочей группой по диабетической стопе/Американским обществом инфекционистов (МРГДС/АОИ), прогнозировать исход такой инфекции?

Рекомендация 1:

- а. Диагностировать инфекцию мягких тканей при диабетической стопе клинически на основе локальных или системных признаков и симптомов воспаления (Сильная; Низкий).
- б. В каждом случае оценивать тяжесть инфекции диабетической стопы с использованием классификационной схемы Американского общества инфекционистов и Международной рабочей группы по диабетической стопе, далее – АОИ/МРГДС (Сильная; Низкий).

Обоснование: Врач, осматривающий пациента с диабетом и язвой стопы, должен оценивать наличие инфекции и, если она присутствует, классифицировать ее тяжесть.^{43,44} Экспертами предложено множество схем классификации язвенного поражения стопы, многие из которых включают только наличие или отсутствие «инфекции».⁹ Предыдущие проспективные и ретроспективные исследования подтвердили статус классификации ИСД МРГДС/АОИ (полностью или частично) как составляющей более расширенной системы классификации заболеваний стопы при диабете (PEDIS) (см. Таблицу 1).^{15,16} Другие классификации тяжелой инфекции, например, Национальная шкала раннего предупреждения (National Early Warning Score (NEWS))^{45,46} или быстрая шкала последовательной оценки органной недостаточности (quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA))⁴⁷, были разработаны для выявления или прогнозирования результатов/исходов у пациентов с сепсисом. Однако нет данных, подтверждающих целесообразность перехода от критериев синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)) как части классификации МРГДС/АОИ к любой другой классификации ИСД. Две широко используемые классификации язвенного поражения стопы при диабете – Wifl (Wound – Ischemia – Foot Infection, Рана – Ишемия – Инфекция стопы) и SINBAD (Site – Ischaemia – Neuropathy – Bacterial Infection – Depth, Область – Ишемия – Нейропатия – Бактериальная Инфекция – Глубина), которые используют классификацию МРГДС/АОИ в отношении инфекции, прошли валидацию в исследованиях с участием соответствующих пациентов.^{48,49}

Важно отметить, что в текущем Руководстве мы определяем ИСД на основании наличия: (а) признаков воспаления любой области стопы, а не только зоны язвенного поражения; (б) признаков SIRS. Ввиду важных диагностических, терапевтических и прогностических последствий остеомиелита мы выделяем его, указывая наличие костной инфекции буквой «(О)» после цифрового обозначения степени тяжести (3 или 4) (см. Таблицу 1). В документе не использовался термин «остеит», который означает инфекцию только кортикальной кости без вовлечения медуллярного вещества. Несмотря на то что патогены попадают в кость, распространяясь от области язвенного поражения к корковому веществу, а не гематогенным путем (в медуллярное вещество), кортикальную костную инфекцию трудно отличить от медуллярной клинически, с помощью визуализации или гистологического исследования. Кроме того, мы полагаем, что две эти нозологии не различаются с точки зрения терапевтического вмешательства. Поэтому термин «остеомиелит» используется для обеих нозологических форм.



В проведенном систематическом обзоре диагностики ИСД⁵⁰ выявлены новые исследования с высоким риском предвзятости, в которых изучались заслуживающие внимания результаты/исходы.⁵¹⁻⁵⁵ Основные рассмотренные вопросы касались того, следует ли вносить изменения в текущую классификацию АОИ/МРГДС путем объединения умеренных и тяжелых категорий и определения категорий риска в отношении инфекций мягких тканей или остеомиелита. Ввиду недостаточного качества доказательств мы не стали рассматривать ни лабораторные индикаторы риска некротизирующего фасциита, ни синдром системной воспалительной реакции в качестве надежных инструментов для прогнозирования ампутации нижней конечности, смертности или других клинических исходов.^{53,54} В отсутствие дополнительных валидирующих исследований и с учетом риска предвзятости мы решили не изменять классификацию АОИ/МРГДС, как это следует из Таблицы 1.

Диагностика ИСД имеет первостепенное значение с учетом возможных угрожающих последствий для пациента без своевременно поставленного диагноза. Кроме того, разграничение инфицированных и неинфицированных ран нередко позволяет избежать неоправданного применения антибиотиков при отсутствии инфекции. Несмотря на то что выводы основываются на доказательствах невысокого качества, учитывая большое влияние, которое использование классификации МРГДС/АОИ может оказать на исход(-ы) и применение антибиотиков у лиц с ИСД, мы сочли настоящую рекомендацию настоятельной (сильной).



Таблица 1: Классификационная система для определения наличия и тяжести инфекции стопы у больного диабетом^а

Клиническая классификация инфекции, определения	Классификация МРГДС/АОИ
Отсутствие системных или локальных симптомов, или признаков инфекции	1/Отсутствие инфекции
Инфекция: присутствуют по меньшей мере 2 признака: - Локальный отек или уплотнение тканей - Эритема >0,5 см, но <2 см^б вокруг раны - Локальная болезненность при нажатии или боль - Локальное повышение кожной температуры - Гнойные выделения Отсутствие иных причин воспалительных изменений кожного покрова (например, травма, подагра, острая НОАШ, перелом, тромбоз или венозный застой)	2/Легкая степень
Инфекция без системных признаков и со следующими проявлениями: - эритема ≥2 см^б от края раны и/или - вовлечение тканей, располагающихся глубже кожи, и подкожных тканей (например, сухожилия, мышцы, суставы и кости) Инфекция с вовлечением кости (остеомиелит)	3/Умеренная степень
Любая инфекция стопы с ассоциированными системными проявлениями (признаками системного воспалительного ответа (SIRS)), включая ≥2 признаков: - Температура тела >38 °C или <36 °C - ЧСС >90 ударов/мин - ЧД >20 дыхательных движений/мин или РаСО₂ <4,3 кПа (32 мм рт. ст.) - Лейкоцитарная формула: количество лейкоцитов >12 000/мм³ или <4/мм³ или >10% незрелых (палочкоядерных) форм - Инфекция с вовлечением кости (остеомиелит) Добавить «(О)»	4/Тяжелая степень
	Добавить «(О)»

Примечания: Наличие клинически значимой ишемии стопы значительно затрудняет как диагностику, так и лечение инфекции.

^а инфекция относится к любой части стопы, а не только к раневому дефекту или язве.

^б в любом направлении от края раны.

^с если остеомиелит диагностируется в отсутствие ≥2 признаков/симптомов локального или системного воспаления, следует классифицировать статус стопы по степени 3(О) (при <2 признаков/симптомов по критериям SIRS) или степени 4(О) (при ≥2 признаков/симптомов по критериям SIRS) (см. текст).

ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания; РаСО₂ – парциальное давление углекислого газа; ТсРО₂ – транскутанное парциальное давление кислорода; НОАШ – нейроостеоартропатия Шарко.



Рекомендация 2: Рассматривать необходимость госпитализации каждого пациента с диабетом и инфекцией стопы, у которого диагностирована тяжелая инфекция стопы по классификации АОИ/МРГДС или умеренная инфекция, связанная с ключевыми сопутствующими заболеваниями (Условная; Низкий).

Обоснование: С точки зрения госпитализации пациента с ИСД система классификации инфекций МРГДС/АОИ облегчает стратификацию риска для принятия такого решения.⁴ Госпитализация – это дорогостоящий и ограниченный ресурс; кроме того, пациент часто подвергается серьезным неудобствам и потенциальному нозокомиальному риску. Несмотря на то что многим пациентам с ИСД госпитализация не требуется, в некоторых случаях она, безусловно, необходима. Следует рассмотреть возможность госпитализации всех лиц с тяжелой инфекцией стопы, а также лиц с умеренной инфекцией, ассоциированной с соответствующими ключевыми сопутствующими заболеваниями (в частности, ЗПА), для обеспечения своевременного и эффективного лечения (см. подробно в Таблице 2). Последнее связано с более высоким риском неблагоприятного исхода, в том числе ампутации или смерти.^{4,17-19} Следует отметить, что наличие остеомиелита не всегда подразумевает госпитализацию, поскольку многие из пациентов с остеомиелитом клинически стабильны и способны получать лечение пероральными антибиотиками. Госпитализация может быть предпочтительна (по крайней мере, на начальном этапе) для тех пациентов, которые нуждаются во внутривенной антибиотикотерапии при наличии существенной сопутствующей инфекции мягких тканей, если при этом необходимы специальное диагностическое тестирование или срочное хирургическое лечение. К счастью, почти все пациенты с легкой инфекцией и многие пациенты с умеренной инфекцией без ключевых сопутствующих заболеваний могут получать лечение в амбулаторных условиях. Наличие в некоторых странах программ парентерального введения антибиотиков на дому – это еще один социогеографический фактор, который влияет на необходимость госпитализации.

В большинстве опубликованных исследований ИСД участвовали госпитализированные пациенты, но за последние 2 десятилетия было сделано несколько сообщений о хороших результатах при амбулаторном лечении.⁵²⁻⁵⁴ Поэтому исключительную важность имеет правильная оценка тяжести инфекции, поскольку протоколы лечения обладают высокой вариабельностью: от лечения пероральными антибиотиками до сложных сочетаний хирургических процедур и парентеральных схем назначения антибиотиков широкого спектра действия. Учитывая низкую достоверность доказательств, несогласованность между исследованиями и то обстоятельство, что различия в характеристиках пациентов, а также в национальных программах здравоохранения между странами неизбежно влияют на решение о госпитализации, наша рекомендация носит условный характер.



Таблица 2: Признаки, указывающие на относительно серьезную инфекцию стопы у пациента с диабетом, и возможные показания к госпитализации.^{4,17-19}

А. Признаки, указывающие на серьезную инфекцию стопы при диабете	
<i>Специфичные для раны</i>	
	Проникновение в подкожные ткани (например, сухожилия, мышцы, суставы и кости)
Воспаление	Распространение (>2 см) вокруг области язвенного поражения или быстрое прогрессирование (включая лимфангит)
Местные признаки/симптомы	Острое воспаление или уплотнение, крепитация, буллы, изменение цвета, некроз или гангрена, экхимозы или петехии, а также вновь диагностированная потеря чувствительности или локализованная боль
<i>Общие</i>	
При осмотре	Острое начало/ухудшение состояния или быстрое прогрессирование инфекции
Системные	Гипертермия, озноб, артериальная гипотензия, спутанность сознания и гиповолемия
Лабораторный анализ	Лейкоцитоз, значимое повышение уровня СРБ или СОЭ, тяжелая или прогрессирующая гипергликемия, ацидоз, вновь диагностированная/нарастающая азотемия и нарушения электролитного баланса
Осложняющие обстоятельства	Наличие инородного тела (привнесенного случайным образом или хирургически), колотая рана, глубокий абсцесс, артериальная или венозная недостаточность, лимфатический отек, заболевание или лечение, ведущее к иммуносупрессии, острое повреждение почек
Неудача курса терапии	Прогрессирование, несмотря на адекватную (по всей видимости) антибактериальную и поддерживающую терапию

В. Факторы, ведущие к рассмотрению необходимости госпитализации
Тяжелая инфекция (см. выше «Признаки, указывающие на серьезную инфекцию стопы при диабете»)
Метаболическая или гемодинамическая нестабильность
Необходимость внутривенной терапии (которая недоступна/неадекватна в амбулаторных условиях)
Необходимость диагностических тестов, недоступных в амбулаторных условиях
Тяжелая ишемия стопы
Необходимость (нерутинных) хирургических процедур
Неудача амбулаторной терапии
Необходимость сложных перевязок, которые не может выполнять сам пациент или лица, обеспечивающие уход
Необходимость в тщательном продолжительном наблюдении



Рекомендация 3: Определять серологические маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, СОЭ или прокальцитонин, у пациента с диабетом и подозрением на инфекцию в области язвенного поражения стопы, если результаты клинического обследования в диагностическом отношении неоднозначны или не поддаются истолкованию (Принцип наилучшей практики).

Обоснование: Сывороточные пробы на биомаркеры воспаления, такие как лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), широко распространены, легкодоступны и в большинстве случаев (за исключением ПКТ) относительно недороги. В нескольких исследованиях изучалась роль и других маркеров воспаления на предмет их роли в диагностике или контроле ИСД, однако они были небольшими по выборке и невысокими по качеству.¹¹ В большинстве доступных исследований оценивалась ценность определения этих воспалительных биомаркеров по сравнению с критериями АОИ/МРГДС относительно инфекции.^{4,55} К сожалению, тяжесть инфекции у пациентов, включенных в доступные исследования, не всегда была четко определена, что, возможно, объясняет различия между результатами. Кроме того, во многих исследованиях не указывалось, получали ли включенные в них пациенты в недавнее время антибиотикотерапию, что также могло влиять на результаты/исходы. Особого внимания заслуживает уровень лейкоцитов (лейкоцитарная формула), поскольку этот параметр используется в числе критериев АОИ/МРГДС для классификации инфекции как тяжелой (степень 4). В доступных исследованиях^{59–64} обнаруживается слабая корреляция характера лейкоцитарной формулы с тяжестью инфекции, при этом около 50% пациентов с диагнозом ИСД имели нормальный уровень лейкоцитов.^{63,64} В большинстве исследований значения СОЭ были выше у пациентов с инфицированной язвой стопы при диабете (ИЯСД) по сравнению с неинфицированной язвой.^{59,60} На значения СОЭ могут влиять различные сопутствующие заболевания (например, анемия и азотемия), и этот показатель может не быть повышенным при острых инфекциях из-за относительно медленной реакции данного биомаркера. Высокий уровень СОЭ (≥ 70 мм/ч) имеет показатели чувствительности, специфичности и площади под кривой AUC в отношении диагностики остеомиелита стопы при диабете, равные 81, 80 и 84 % соответственно.⁶⁵

По сравнению с СОЭ уровень СРБ имеет тенденцию к более быстрому повышению при инфекции и более быстрому снижению при ее разрешении. Установлено, что сывороточные значения СРБ неизменно оказываются значительно большими у пациентов с ИЯСД, чем у лиц без инфекции в области язвенного поражения стопы, и у пациентов с неинфицированной язвой стопы, чем у лиц, не имеющих язвенного поражения; при этом уровень СРБ значительно возрастает с тяжестью инфекции.^{65,66} По сравнению с лейкоцитарной формулой и СОЭ СРБ демонстрирует более высокую диагностическую точность в отношении язвы стопы при диабете 2 степени (инфицированной).⁶⁶ Исследования сывороточных уровней ПКТ также показали, что они были значительно выше в случае ИЯСД по сравнению с неинфицированной язвой, однако между этими значениями и тяжестью инфекции наблюдалась слабая корреляция.^{55–57,60,61} Высокая вариативность используемых пороговых значений затрудняет интерпретацию результатов, полученных в исследованиях, изучавших эти маркеры воспаления. Из-за ограниченной специфичности и чувствительности (не превышающих 0,85) при применении в качестве единственных диагностических инструментов биомаркеры воспаления следует использовать, если неопределенность сохраняется после клинической оценки.



Мы делаем заявление наилучшей практики в отношении использования параметров СОЭ, СРБ и (или) ПКТ в связи с потенциально вредным воздействием избыточной или недостаточной диагностики ИСД, с низкой определенностью доказательств, основанных на исследованиях низкого качества, а также с противоречивостью результатов и неоднородностью пороговых значений.

Рекомендация 4: В целях диагностики инфекции мягких тканей стопы при диабете не рекомендуется использовать показатель кожной температуры стопы (вне зависимости от метода измерения) или количественный микробный анализ (Условная; Низкий).

Обоснование: В то время как различные визуальные тесты широко используются в целях диагностики инфекции кости (см. ниже), количество данных относительно их полезности для выявления инфекций мягких тканей незначительное. Другие диагностические тесты, изученные в контексте оценки ИСД, включают фотографическую визуализацию стопы и инфракрасную термографию. Несколько исследований с использованием этих методов изучали их предиктивную ценность в отношении возникновения язв стопы. В целом применение инфракрасной или цифровой термографии, по-видимому, не оказывает существенной помощи в диагностике инфекции или прогнозировании клинического исхода у пациентов с язвой стопы при диабете, наблюдающихся в условиях стационара.⁶⁷⁻⁷⁰ Несмотря на то что инфракрасная визуализация, вероятно, не причиняет пациенту вреда, ее использование ограничено низкой доступностью.

Некоторые авторы выступают за использование высокого показателя содержания бактерий в культуре (обычно определяемого как $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г ткани) в качестве основы для дифференцирования инфицированных и неинфицированных язв стопы при диабете.^{71,72} Однако нет убедительных данных (из исследований с использованием как традиционных культуральных, так и молекулярных методов), подтверждающих эту концепцию.⁷³ В опубликованных исследованиях, авторы которых оценивали обоснованность клинических признаков для диагностики ИСД с использованием микробиологического анализа в качестве референтного теста, используемые для определения инфекции критерии различались у разных авторов и даже между исследованиями, проведенными одной и той же группой. В некоторые исследования были включены пациенты, получавшие во время взятия образцов из раны антибиотики (которые могут подавлять рост бактерий и вызывать снижение количества микроорганизмов), в то время как другие работы не содержали информации по этому важному вопросу, подверженному влиянию искажения результатов. Следует отметить, что методики измерения так называемой раневой бионагрузки требуют много времени и относительно дороги. Более того, ни классическое количественное культуральное исследование, ни количественные молекулярные методы в настоящее время недоступны большинству врачей в ежедневной клинической практике. Настоящая рекомендация против использования указанных диагностических опций основана на ограниченных данных в поддержку целесообразности подобных затрат времени и ресурсов для этих методов, часто недоступных или способных привести к гипердиагностике (и ненужному лечению) области язвенного поражения. Рекомендация носит условный характер, что следует из невысокого качества доказательств.



Клинический вопрос: Какие тесты (анализы) могут наиболее точно выявить возбудителя заболевания у пациента с диабетом и инфекцией стопы и обеспечить адресное назначение антибиотиков?

Рекомендация 5: У пациента с подозрением на инфекцию мягких тканей стопы при диабете рассмотреть необходимость культурального исследования для определения микроорганизмов-возбудителей, предпочтительно после асептического забора образца ткани(-ей) (посредством кюретажа или биопсии) из раневого ложа (Условная; Средний).

Обоснование: В подавляющем большинстве случаев исследование тканевого образца (после механического очищения и в асептических условиях) с посевом инфицированных тканей стопы дает полезную информацию о возбудителе(-ях) и их чувствительности к антибиотикам, что позволяет назначить адекватную антибактериальную терапию. В случаях острой нетяжелой ИСД у пациента, не получавшего в недавнее время антибиотикотерапию и не подверженного действию других факторов риска со стороны необычных или устойчивых к антибиотикам патогенов (например, на основе специфического воздействия или предыдущих результатов посева), выбор эмпирической терапии без посева может оказаться рациональным. В других ситуациях, несмотря на то что проще выполнить поверхностные мазки, мы рекомендуем собирать образец мягких тканей посредством более глубокого мазка. Это основано на результатах 2 СО^{70,71} (с низким уровнем доказательности), 1 небольшого проспективного исследования⁷² и 1 строго спланированного проспективного исследования⁷³, в которых сообщалось о более высокой чувствительности и специфичности результатов посева образцов мягких тканей по сравнению с исследованием материала поверхностных мазков. Забор образца ткани может потребовать более высокой квалификации медицинского персонала и подразумевать небольшой риск дискомфорта или кровотечения у пациента, однако мы считаем, что преимущества явно перевешивают этот минимальный риск и неудобства. Доказательства относительно предпочтительности метода забора образца ограничены отсутствием окончательного стандарта диагностики инфекции в области язвенного поражения.

Повторные посевы могут быть полезны для диагностики инфекции у пациента, по-видимому, не реагирующего на проводимую терапию, с вероятностью выделения антибиотикорезистентных штаммов, потенциально относящихся к контаминантам, а не к патогенам. Ключевым фактором точности результатов посева выступает качество информации, которой обмениваются клинический и микробиологический медперсонал на всем пути маршрутизации образца, включая забор материала, транспортировку, обработку и отчетность. Клиницистам надлежит сообщать ключевые клинические данные, связанные с пациентом и образцом тканей, а микробиологические службы должны предоставлять достаточно полную и ясную отчетность о выделенных микроорганизмах и профилях их чувствительности. У лиц, находящихся в условиях ограниченных ресурсов с низкими доходами и без должного доступа к соответствующим процедурам и уходу, выполнение окрашенного по Граму мазка содержимого инфицированных тканей может быть относительно простым и недорогим способом визуализации класса вероятных возбудителей, что тем самым способствует назначению направленной эмпирической терапии.⁷⁸ Рекомендация носит условный характер с учетом умеренной доказательности клинических исследований различного качества, включая 1 крупное проспективное исследование.



Рекомендация 6: В целях первичного определения патогенов в мягких тканях или костном материале у пациента с инфекцией стопы при диабете применять методы традиционной, а не молекулярной микробиологии (Сильная; Средний).

Обоснование: Молекулярные микробиологические методы демонстрируют, что в большинстве случаев ИСД выявляемая микрофлора более разнообразна и обширна, чем микробный спектр, который может быть установлен при традиционном культивировании.^{79–83} В нашем систематическом обзоре выявлено 4 недавних одноцентровых проспективных исследования, сравнивавших результаты различных некультуральных (молекулярно-микробиологических) методов и традиционного культивирования.^{50,84–87} В этих работах указанный вопрос рассматривался в отношении как инфекций кожи и мягких тканей, так и остеомиелита стопы. Таким образом, последовательно обнаружена положительная корреляция $>0,70$ между методами молекулярной микробиологии и традиционными методиками культивирования в отношении определения наиболее клинически значимых патогенов, за исключением анаэробных, которые чаще идентифицируются некультуральными методами.⁸³ Исследования также подтвердили, что последние, в особенности метагеномное секвенирование следующего поколения (metagenomic next-generation sequencing (mNGS)), позволяют идентифицировать большее количество/разнообразие микроорганизмов из образцов тканей (включая костную), чем традиционные культуры.^{84–87} В настоящее время использование метагеномного секвенирования следующего поколения не приводит к сокращению времени до идентификации патогена, но ситуация может измениться с внедрением новых методик. Они могут помочь выбрать эмпирическую антибактериальную терапию и снизить риск ненадлежащего лечения (т.е. невозможности тотального воздействия на вовлеченные бактерии, включая мультирезистентные). С другой стороны, поскольку молекулярно-микробиологические методы в настоящее время не позволяют отличить мертвые бактериальные клетки от живых, существуют опасения относительно возможности неоправданного использования антибиотиков широкого спектра действия. Исследования, посвященные молекулярной микробиологии ИСД или остеомиелита диабетической стопы, включали относительно небольшое число участников, были подвержены высокому риску предвзятости и не предоставляли информацию о ценности результатов для руководства по клиническому ведению. В частности, мы не знаем, какие из многочисленных родов бактерий, идентифицированных молекулярными методами, в той или иной степени ответственны за клинические проявления инфекции или требуют целенаправленной антибактериальной терапии. В целом мы признаем существенную роль молекулярной микробиологии в понимании патофизиологии ИСД, как и тот факт, что речь идет о многообещающих методах для клинического применения в будущем. Однако мы не рекомендуем их использование в повседневной практике, учитывая не вполне определенную значимость положительных результатов, отсутствие доказанного влияния с позиции выбора антибиотиков и успеха лечения ими, высокую стоимость и ограниченную доступность терапии. Мы высказываем настоятельную рекомендацию против применения некультуральных методов, основанную на умеренной доказательности проспективных исследований с высоким риском предвзятости, а также на относительно высокой стоимости и отсутствии информации о степени влияния этих методов на клиническое ведение пациентов. Таким образом, на данный момент врачам-клиницистам следует продолжать запрашивать (отдавать предпочтение) традиционным культурам образцов для определения вида возбудителя(-ей) и его (их) чувствительности к антибиотикам.



Клинический вопрос: Какие тесты наилучшим образом коррелируют с результатами биопсии кости в диагностике остеомиелита (включая остаточный/послеоперационный остеомиелит) у пациента с диабетом и подозрением на инфекцию костей или суставов стопы?

Рекомендация 7: В качестве первичного исследования при диагностике остеомиелита стопы при диабете сочетать зондирование язвы/раны с целью инструментальной пальпации костной ткани, простую рентгенографию, а также определение СОЭ, или СРБ, или ПКТ (Условная; Низкий).

Обоснование: Диагностика остеомиелита стопы у пациента с диабетом может быть затруднена отчасти из-за отсутствия общепринятого определения или стандартизированных критериев, отчасти же из-за низкого уровня межнаблюдательного согласия при использовании рутинных диагностических тестов.⁸⁸ Остеомиелит может присутствовать в основе любого раневого дефекта стопы, особенно если рана сохраняется в течение многих недель или отличается значительными шириной/глубиной, расположена над костным выступом, обнажает поверхность кости или сопровождается наличием эритематозного, отекающего («колбасообразного») пальца ноги⁸⁹.

Диагностика костной инфекции стопы имеет первостепенное значение, с учетом того что наличие инфекции значительно увеличивает риск малых и больших ампутаций. Исследование ран(-ы) стопы при диабете с подозрением на костную инфекцию обычно включает физикальное обследование и простую рентгенографию, хотя интерес могут представлять и некоторые биомаркеры крови; эти вопросы обсуждаются ниже. Точная диагностика остеомиелита стопы при диабете необходима для начала соответствующей терапии и во избежание неоправданно длительного лечения антибиотиками и хирургического вмешательства у пациентов без остеомиелита.

а) Тест с зондированием кости

Среди клинических исследований стопы наиболее полезным представляется тест с зондированием кости, однако на его надежность могут влиять техника и опыт выполняющего процедуру врача, локализация язвы и ее этиология.^{90,91} Систематический обзор теста с зондированием кости показал, что его чувствительность для выявления остеомиелита стопы при диабете составила 0,87, а специфичность – 0,83.⁹² В целом при диагностике остеомиелита стопы тест позволяет с высокой вероятностью установить наличие заболевания, если он положительный у пациента с высоким риском, и исключить диагноз, будучи отрицательным у пациента с низким риском. Рассматриваемая процедура проста в освоении и выполнении; для нее требуется только стерильный тупой металлический зонд (который аккуратно вводится в рану, причем положительный тест определяется ощущением твердой зернистой структуры). Процедура малозатратна и по существу безвредна, однако степень межнаблюдательного согласия невысока.⁹³ Следует отметить, что врачу, не обладающему навыками проведения этого теста, не следует полагаться на его результаты, поскольку тест мог быть выполнен неправильно, с искажением результатов.



б) Простая рентгенография

Каждому пациенту с подозрением на инфекцию кости необходимо в первую очередь выполнить простую рентгенографию стопы. Характерные признаки костной инфекции (см. Таблицу 3), интерпретируемые опытным специалистом, с большой долей вероятности указывают на остеомиелит, однако подобные аномальные результаты могут быть вызваны также нейроостеоартропатией Шарко (НОАШ) и другими заболеваниями. Ввиду того что простая рентгенография относительно недорога, широко доступна и обладает минимальным побочным действием, мы рекомендуем ее как часть рутинной оценки статуса пациентов с ИСД. Это визуализационное обследование дает полезную информацию, особенно о состоянии костно-суставных тканей, наличии газа в глубоких тканях и наличии любого рентгеноконтрастного инородного тела. Кроме того, изображения можно использовать в качестве эталона для сравнения, если у пациента возникнет другая проблема со стопой(-ами). Поскольку простая рентгенография нечувствительна в плане диагностики острого остеомиелита, полезно повторить обычное обследование через 2–3 недели, если подозрение на остеомиелит все еще значимо.⁹⁴ Ретроспективное исследование пациентов с гистологически доказанным остеомиелитом диабетической стопы показало, что после корректировки с учетом сопутствующих факторов биомаркеры воспаления и простая рентгенография оказываются более полезными, чем магнитно-резонансная томография (МРТ).⁹⁵ Но поскольку интерпретация простых рентгеновских снимков может быть затруднена (даже для опытного специалиста) при наличии неинфекционных изменений (особенно связанных с НОАШ), для подтверждения или исключения остеомиелита стопы в конечном итоге могут потребоваться передовые методы визуализации или даже культуральное исследование костной ткани.

с) Сывороточные биомаркеры

В систематическом обзоре, опубликованном в 2019 г., установлено, что величина СОЭ ≥ 70 мм/ч имеет чувствительность, специфичность и площадь под кривой АУХ 0,81, 0,80 и 0,84 соответственно, в то время как значимость ПКТ оценить не представлялось возможным ввиду малого количества данных.⁶⁵ Более поздний СО и метаанализ, опубликованные в 2022 г., показали, что ПКТ обладает самой высокой диагностической точностью в сравнении с СОЭ, лейкоцитарной формулой и СРБ при значениях чувствительности, специфичности и площади под кривой АУХ 0,85, 0,67 и 0,844 соответственно и при пороговой концентрации 0,33 нг/мл.⁶⁶ Учитывая отсутствие межнаблюдательной вариативности, использование СОЭ, СРБ и ПКТ в качестве единственного биомаркера для выявления остеомиелита у пациента с инфекцией мягких тканей стопы при диабете нецелесообразно, но их использование в сочетании с другими диагностическими тестами может быть полезным.^{50,96} Два недавних масштабных ретроспективных одноцентровых исследования с высоким риском предвзятости, в которых использовались результаты культурального и/или гистологического исследования образцов костной ткани в качестве эталона, показали, что с точки зрения диагностики остеомиелита СОЭ >60 мм/ч в сочетании с СРБ ≥ 80 мг/л имели высокую положительную, но невысокую отрицательную прогностическую ценность. Установлено также, что сочетание повышенной СОЭ (>43 мм/ч) с положительным результатом теста с зондированием кости имеет высокую корреляцию с положительными результатами культурального и/или гистологического исследования костной ткани.^{97,98} В целом ни простая рентгенография, ни биомаркеры воспаления (СОЭ, СРБ и ПКТ), ни тест с зондированием кости по отдельности не могут надежно установить или исключить диагноз остеомиелита стопы при диабете.



Если диагностические сомнения сохраняются после клинической оценки и простой рентгенографии стопы, мы рекомендуем провести определение СОЭ, СРБ или ПКТ. Однако эта рекомендация квалифицирована как условная из-за риска избыточной или недостаточной диагностики костной инфекции, основанной на низком качестве доказательств и непоследовательности данных.

Таблица 3: Особенности, характерные для остеомиелита стопы при диабете на простой рентгенограмме

- Вновь диагностированные или нарастающие по выраженности рентгенографические особенности на серии последовательных рентгенограмм, в том числе:
 - Разрушение коркового слоя кости, сопровождаемое эрозией или деминерализацией кости
 - Очаговая потеря трабекулярного рисунка или рентгенопрозрачности мозгового вещества (демминерализация)
 - Периостальная реакция или периостальные разрастания
- Склероз кости с эрозией или без нее
- Аномальная плотность мягких тканей в подкожной жировой клетчатке или наличие газа с распространением от кожи к подлежащей кости, что указывает на глубокую язву или свищевой ход
- Наличие секвестра: омертвевшая костная ткань, рентгенологически отделенная от нормальной кости
- Наличие инволюкрума: слой костной ткани, заново выросший на предсуществующую кость в результате обнажения надкостницы
- Наличие клоака: отверстие в инволюкруме или кортикальном слое, через которое могут выходить секвестр или грануляционная ткань

Примечания:

^a некоторые особенности (например, секвестр, инволюкрум и клоака(-и)) при остеомиелите диабетической стопы обнаруживаются реже, чем у более молодых пациентов с остеомиелитом крупных костей.

^b обычно с интервалом в несколько недель.

Рекомендация 8: Провести МРТ-исследование, если диагноз остеомиелита стопы при диабете остается сомнительным, несмотря на результаты клинического обследования, простого рентгенографического и лабораторного исследований (Сильная; Средний).

Рекомендация 9: Рассмотреть возможность использования позитронно-эмиссионной томографии, сцинтиграфии с мечеными радионуклидами лейкоцитами или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в качестве альтернативы МРТ для диагностики остеомиелита стопы при диабете (Условная; Низкий).

Обоснование: Для диагностики остеомиелита не всегда требуется расширенная визуализация, однако это, безусловно, зависит от клинического состояния пациента. Наиболее часто применяемым передовым методом визуализации для диагностики остеомиелита стопы при диабете остается магнитно-резонансная томография (МРТ), будучи относительно малозатратной (однако затраты на МРТ примерно в 10 раз выше, чем на проведение простой рентгенографии) и широкодоступной в странах с высоким уровнем дохода.



Помимо своей функции как весьма чувствительного диагностического инструмента МРТ обеспечивает широкий обзор анатомической структуры мягких тканей, а также костей и суставов, что может быть полезным для обнаружения гнойных скоплений или установления степени поражения кости до операции. Среди передовых методов визуализации МРТ наиболее изучена, менее затратна, чем некоторые другие визуализационные методики, и позволяет установить наличие и степень инфекционного поражения как мягких тканей, так и кости.^{99,100} Важно отметить, что наличие реактивного отека медуллярного вещества вследствие неинфекционных патологий, таких как травма, предшествующая операция на стопе или НОАШ, снижает специфичность и положительную прогностическую ценность МРТ-исследования.^{101,102} Отдельным пациентам с вероятной НОАШ могут быть показаны более современные методы, такие как МР-ангиография, динамическая контрастная МРТ или нейрография, которые позволяют лучше отличать НОАШ от остеомиелита.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Точность результатов МРТ можно повысить, используя результаты второго чтения экспертом-рентгенологом по опорно-двигательному аппарату.¹⁰⁷ К другим опциям, которые, вероятно, повысят чувствительность МРТ для диагностики остеомиелита стопы, относится обнаружение повышенного соотношения областей интереса костного мозга/суставной жидкости на последовательности «инверсия-восстановление» спинного эха (Short Tau Inversion Recovery (STIR)).¹⁰⁸ Систематический обзор и метаанализ, сравнивающие диагностическую точность тестов визуализации (простая рентгенография, сцинтиграфия, МРТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) для диагностики остеомиелита стопы, показали, что исследования с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸ФДГ-ПЭТ) или ⁹⁹mTc-экзаметазимом (гексаметилпропиленамин оксимом, НМРАО) обеспечивают наивысшую специфичность (0,92 в обоих случаях).¹⁰⁹ Пациентам с противопоказаниями к МРТ могут быть выполнены другие визуализационные исследования (например, ¹⁸ФДГ-ПЭТ/КТ, сцинтиграфия с лейкоцитами, мечеными НМРАО, или ОФЭКТ/КТ с ⁹⁹mTc-меченым убиквидином (УБИ)).¹⁰⁹⁻¹¹⁴

По сравнению с ядерной (например, лейкоцитарной) визуализацией ПЭТ, особенно в сочетании с КТ, обеспечивает высокое пространственное разрешение, точную анатомическую локализацию, возможно, более высокую чувствительность при диагностике хронической инфекции; исследование несложно в проведении, обеспечивает относительно быстрые результаты и характеризуется низким уровнем облучения пациента/исследователя. В целом исследования, сравнивающие диагностическую точность МРТ и методов ядерной визуализации у пациентов с подозрением на остеомиелит стопы при диабете, показывают противоречивые результаты.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ МРТ и ¹⁸ФДГ-ПЭТ/КТ обладают рядом преимуществ по сравнению с другими опциями анатомической и функциональной визуализации, включая оперативность получения результатов, высокое разрешение, низкий уровень облучения пациента/исследователя и лучшую переносимость.¹¹² Доступность и стоимость этих передовых визуализационных методик могут различаться в разных географических регионах. Указанные методы могут быть полезны в ситуациях, когда диагноз остается сомнительным, а возможности для получения биопсии кости ограничены.

Что касается диагностической точности передовых методов визуализации при остеомиелите диабетической стопы, общая определенность доказательств представляется умеренной ввиду серьезной несогласованности, неточности и косвенности результатов во включенных в систематический обзор исследованиях.



Уровень достоверности доказательств определен как умеренный, однако рекомендация к применению МРТ при остеомиелите диабетической стопы квалифицирована как сильная ввиду высокой точности результатов, особенно в отношении информации как о мягких тканях, так и о костных и суставных структурах. Уровень достоверности доказательств определен как умеренный, однако рекомендация к применению ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ при остеомиелите диабетической стопы квалифицирована как условная, а не сильная ввиду низкой доступности и осуществимости этого метода, а также больших ресурсов и опыта, необходимых для его внедрения.

Рекомендация 10: У пациента с диабетом и подозрением на остеомиелит стопы (до или после лечения) рассмотреть необходимость интраоперационного или чрескожного забора образцов костной ткани (а не мягких тканей) для культурального исследования (посева) (Условная; Средний).

Обоснование: Получение образца костной ткани в целях диагностики остеомиелита – это общепринятый стандартный критерий диагностики инфекции и единственный определительный способ идентификации возбудителя(-ей). Однако в большинстве случаев, когда существует подозрение на остеомиелит стопы при диабете, биопсия кости не применяется ввиду отсутствия медицинского специалиста, имеющего достаточную квалификацию для выполнения процедуры, и/или возможных побочных эффектов, в особенности перелома или индуцированного инфицирования кости.¹¹⁵ В опубликованных исследованиях неоднократно сообщалось о низкой корреляции между результатами культурального исследования костной и некостной ткани (в большинстве случаев <50%) при самой высокой корреляции для *Staphylococcus aureus*.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Это имеет потенциальное значение, поскольку неправильное определение патогенов в костной ткани может увеличить риск неудачи лечения, хотя об этом сообщалось только в одном опубликованном исследовании.¹¹⁹ Проводимое многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (BoNE BiOPsy (BeBoP) – «Биопсия кости») призвано определить, в какой мере различаются исходы лечения остеомиелита стопы при диабете в зависимости от избранной диагностической стратегии, то есть посева образца костной ткани или раневого отделяемого.¹²⁰

Для того чтобы обеспечить наиболее точную оценку истинных патогенов и избежать загрязнения образцов кости микрофлорой кожных покровов, важно получить образец костной ткани асептическим методом (т. е. чрескожно через неповрежденную и неинфицированную кожу или интраоперационно).¹¹⁶ Проспективное прямое сравнение 46 парных биопсий кости из раны и чрескожных биопсий у пациентов с подозрением на остеомиелит стопы при диабете показало, что результаты идентичны только в 42% случаев.¹²¹ Чтобы избежать ложноотрицательного результата культурального исследования, некоторые эксперты предлагают отложить биопсию кости у пациента, получающего антибиотики, до тех пор, пока он не прекратит терапию по крайней мере на несколько дней, а в оптимальном случае – по крайней мере на 2 недели. Указанный вопрос все еще выступает предметом дискуссий, а оптимальная продолжительность периода без антибиотиков перед биопсией неизвестна. В позднейших исследованиях проведенный в недавнее время курс антибиотикотерапии связывается с повышенной вероятностью ложноотрицательного результата культурального исследования костной ткани.^{123,124} Доступные опубликованные исследования установили, что чрескожная и интраоперационная биопсия кости безопасна.



Чрескожная биопсия, как правило, безболезненна (поскольку у большинства пациентов наблюдается сенсорная нейропатия и можно использовать местную анестезию), а осложнения редки.^{117,118} Получение образца костной ткани обычно требует участия хирурга или рентгенолога, но недавние исследования показывают, что процедура может быть безопасно выполнена у постели больного любым обученным медицинским работником.^{124,125} Чрескожная биопсия у постели больного может облегчить получение культуры кости, когда операционные и визуализационные ресурсы ограничены или недоступны. Следует отметить, что биопсия кости может не потребоваться, если в асептически собранном образце из глубоких мягких тканей инфицированного участка культивируется только один вирулентный патоген, особенно *S. aureus*.¹¹ Культура костного материала имеет преимущество с точки зрения определения возбудителя, но гистологическое исследование может оказаться более чувствительным, если пациент проходит курс антибиотикотерапии, и более специфичным, если вызывает беспокойство контаминация образца.

Несколько исследований позволили установить, что у пациентов, составляющих от ½ до ⅔ всех лиц, перенесших резекцию кости, у которых хирург получил образец сохранной и, по-видимому, клинически не инфицированной кости (называемой по-разному «маргинальной», «дистальной» или «проксимальной» костью), обнаруживаются положительная культура или патологические доказательства остаточной инфекции.¹²⁶⁻¹³⁰ Возможность того, что многие из этих положительных остаточных культур костной ткани являются ложноположительными, подтверждается существенно более низкой частотой положительного результата патогистологического исследования на том же образце в двух других тестах.¹²⁹⁻¹³⁰ Следует отметить, что культуры также могут быть ложноотрицательными, особенно у пациентов, получавших лечение антибиотиками, или в результате ненадлежащей транспортировки образцов или обработки их в микробиологической лаборатории. Низкое межэкспертное согласие среди патологов в диагностике остеомиелита с применением патогистологического исследования¹³¹ и слабое соответствие между патогистологией и культурой образцов костной ткани стопы¹²⁸ составляют предмет дискуссий.¹³² Этот вопрос рассматривался в 2 более поздних исследованиях, но также с противоречивыми результатами.^{133,134}

Ввиду отсутствия данных, демонстрирующих явную пользу использования результатов биопсии кости для предсказания исхода у пациентов, получающих лечение по поводу остеомиелита диабетической стопы, а средства для биопсии кости не всегда доступны, наша рекомендация по проведению биопсии кости у пациентов с подозрением на остеомиелит стопы была оценена как условная. Определенность доказательств представляется умеренной, если основываться на нескольких ретроспективных исследованиях с согласованностью результатов относительно диагностической точности анализа культур костной ткани по сравнению с исследованием других культур и безопасности процедуры.

ЛЕЧЕНИЕ

Клинический вопрос: Какую конкретную схему антибиотикотерапии (конкретный(-е) препарат(ы), путь(-и) введения, продолжительность терапии) следует назначить пациенту с диабетом и ИСД, принимая во внимание разрешение и рецидив инфекции, а также формирование устойчивости к противомикробным препаратам?



Рекомендация 11: Не применять системную или местную антибиотикотерапию для лечения клинически не инфицированных язв стопы, если цель состоит в снижении риска новой инфекции или в содействии заживлению язв (Принцип наилучшей практики).

Рекомендация 12a: В целях лечения пациента с ИСД применять любую системную антибиотикотерапию в стандартной (обычной) дозе и с доказанной эффективностью согласно опубликованным рандомизированным контролируемым исследованиям (Сильная; Высокий).

Рекомендация 12b: Применять антибиотикотерапию у пациента с ИСД в течение 1–2 недель. (Сильная; Высокий).

Рекомендация 12c: Рассмотреть возможность продолжения лечения, возможно, в течение 3–4 недель, если наблюдается регрессия инфекции, но инфекция обширная и регрессирует медленнее, чем ожидалось, или если у пациента тяжелая форма ЗПА (Условная; Низкий).

Рекомендация 12d: Если признаки инфекции не исчезли после 4 недель терапии, которая представляется адекватной, следует повторно оценить состояние пациента и рассмотреть необходимость дальнейших диагностических исследований или альтернативных методов лечения (Сильная; Низкий).

Рекомендация 13: Назначать антибиотик для лечения ИСД на основе: сведений о вероятном или доказанном возбудителе(-ях) и их чувствительности к антибиотикам; клинической тяжести инфекции; опубликованных данных об эффективности препарата в случае ИСД; риска нежелательных явлений, включая сопутствующее повреждение комменсальной микрофлоры; вероятности взаимодействия лекарственных средств; доступности и стоимости препарата (Принцип наилучшей практики).

Рекомендация 14: Целенаправленно воздействовать только на аэробные грамположительные патогены (бета-гемолитические стрептококки и *S. aureus*, включая метициллин-резистентные штаммы при наличии показаний) у пациентов с легкой формой ИСД, не получавших в недавнее время антибактериальную терапию и проживающих в зоне умеренного климата (Принцип наилучшей практики).

Рекомендация 15: Не следует эмпирически назначать антибиотикотерапию против *Pseudomonas aeruginosa* пациентам с инфекцией стопы при диабете, если они проживают в умеренном климате, но следует прибегнуть к эмпирической терапии против *P. aeruginosa*, если возбудитель выделен из культуры отделяемого с пораженного участка в течение предыдущих нескольких недель у пациента с умеренной или тяжелой инфекцией, проживающего в тропическом/субтропическом климате (Принцип наилучшей практики).

Обоснование: В проведенном систематическом обзоре не установлены данные, подтверждающие тезис о том, что назначение антибактериальной терапии для лечения клинически не инфицированных язв либо ускоряет заживление, либо снижает риск развития клинически очевидной инфекции.¹³⁵



Посевы отделяемого открытых ран обычно позволяют выявить микроорганизмы, в том числе такие, которые обычно считаются патогенами, но это не означает, что раны инфицированы. Принимая во внимание, что примерно в 50% случаев язвы стопы при диабете на момент обращения к врачу клинически не инфицированы, назначение антибактериальной терапии может привести к существенному воздействию на пациента потенциально ненужного и часто вредного лечения.¹³⁶ Мы твердо убеждены, что у пациентов с клинически не инфицированной язвой потенциальный вред (для пациента, системы здравоохранения и общества в целом) антибактериальной терапии (побочные эффекты, неудобства для пациента, стоимость препарата и вероятность развития устойчивости к антибиотикам) перевешивают любые теоретические (но недоказанные) преимущества.

На основании многочисленных исследований (большинство которых имеют методологические недостатки), сравнивающих различные схемы пероральной или парентеральной антибиотикотерапии у пациентов с ИСД, лечение любым правильно подобранным препаратом из большинства классов антибиотиков вне зависимости от пути введения эффективно в подавляющем большинстве случаев. Назначение антибиотикотерапии основывается на ряде факторов¹³⁷⁻¹⁴³:

- вероятный или доказанный возбудитель(-и) и его (их) чувствительность к антибиотикам;
- доступность антибиотика;
- доказанная эффективность препарата при ИСД по литературным данным;
- клиническая тяжесть инфекции;
- опыт лечащих врачей и наличие местных протоколов лечения;
- наличие индивидуальных факторов у пациента, включая анамнез аллергии к лекарственным препаратам, недавнюю госпитализацию и сопутствующие заболевания, и состояния, такие как нарушение функции почек или гемодиализ;
- вероятность нежелательных эффектов или потенциальное лекарственное взаимодействие;
- риск нанесения ущерба комменсальной микрофлоре;
- стоимость лечения (см. предложения относительно антибиотикотерапии в Таблице 4).



Таблица 4: Возможная эмпирическая антибиотикотерапия согласно клиническим симптомам и микробиологическим данным (по Lipsky и соавт.¹¹)

Тяжесть инфекции	Дополнительные факторы	Характерные возбудители ^b	Возможные эмпирические схемы ^c
Легкая	Без осложняющих обстоятельств	ГПК	Полусинтетический пенициллиназоустойчивый пенициллин (кловасациллин) Цефалоспорины 1-го поколения (цефалексин)
	Аллергия или непереносимость β-лактамов	ГПК	Клиндамицин; Фторхинолон (лево/моксифлоксацин); триметоприм-сульфаметоксазол; доксициклин
	Недавняя антибиотикотерапия	ГПК + ГОП	β-лактамы-ингибиторы β-лактамазы 1 (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) Фторхинолон (лево/моксифлоксацин); триметоприм-сульфаметоксазол
	Высокий риск МРЗС	МРЗС	Линезолид; триметоприм-сульфаметоксазол; клиндамицин; доксициклин; фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Умеренная или тяжелая ^d	Без осложняющих обстоятельств	ГПК ± ГОП	β-лактамы-ингибиторы β-лактамазы 1 (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) Цефалоспорины 2-го, 3-го поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон)
	Недавняя антибиотикотерапия	ГПК ± ГОП	β-лактамы-ингибиторы β-лактамазы 2 (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) Цефалоспорины 2-го, 3-го поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) Карбапенемы 1 группы (эртапенем) (зависит от предшествующей терапии; проконсультироваться со специалистом)
	Мацерация язвы или пребывание в теплом климате	ГОП, включая <i>Pseudomonas sp.</i>	β-лактамы-ингибиторы β-лактамазы 2 (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) Полусинтетический пенициллиназоустойчивый пенициллин (кловасациллин) + цефтазидим или цiproфлоксацин Карбапенемы 2 группы (меропенем/имипенем)



Ишемия конечности/ некроз/образование газа	ГПК ± ГОП ± облигатно анаэробные бактерии	β-лактамы-ингибитор β-лактамазы 1 (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или β-лактамы-ингибитор β-лактамазы 2 (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) Карбапенем 1 группы (эртапенем) или 2 группы (меропеним/имипенем) Цефалоспорины 2-го (цефуроксим)/3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) + клиндамицин или метронидазол
Факторы риска МРЗС	МРЗС	Рассмотреть возможность добавления следующих препаратов или замены на них: гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин); линезолид; даптомицин; фузидиевая кислота, триметоприм- сульфаметоксазол; доксициклин
Факторы риска резистентных ГОП	БЛРС	Карбапенем (эрта/меропеним/имипенем); Фторхинолоны (ципрофлоксацин); Аминогликозид (амикацин); колистин

Сокращения: ГОП, грамотрицательные палочки; ГПК, грамположительные кокки (стафилококки и стрептококки); МРЗС, метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*); БЛРС, бета-лактамаза расширенного спектра действия.

Примечания:

^a Рекомендации основаны на теоретических соображениях и результатах доступных клинических исследований.

^b Относится к изолятам из инфицированной язвы стопы, а не только образцам ткани с колонизированного участка.

^c Применяется в обычных рекомендуемых дозах при серьезных инфекциях. Если указан более чем один препарат, следует назначить только один из них, если не указано иное. Рассмотреть возможность изменения доз или препаратов для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как азотемия, нарушение функции печени, ожирение.

^d Пероральные антибиотики, как правило, не следует применять при тяжелых инфекциях, за исключением случаев использования после первоначальной парентеральной терапии.

Высокий риск МРЗС: инфекция или колонизация МРЗС в анамнезе.

Факторы риска МРЗС: длительная госпитализация, поступление в отделение интенсивной терапии, недавняя госпитализация, недавнее применение антибиотиков, инвазивные процедуры, ВИЧ-инфекция, поступление в дом престарелых, открытые раны, гемодиализ, выписка с длительным центральным венозным доступом.

Примечание: антибиотики, заключенные в скобки, приведены в качестве примера.

При правильно подобранной антибактериальной терапии в сочетании с необходимым хирургическим вмешательством, надлежащим контролем метаболизма и уходом за раной(-ами) возможно успешное лечение большинства случаев ИСД при умеренном побочном действии.¹⁴²⁻¹⁴⁴ В случае легкой инфекции наиболее вероятными возбудителями выступают грамположительные патогены (бета-гемолитические стрептококки и *S. aureus*).¹¹ В отношении этих относительно легких инфекций есть возможность скорректировать антибиотикотерапию, если посев выявил резистентные микроорганизмы или микроорганизмы, не относящиеся к грамположительным коккам. Если инфекция не разрешается, терапию следует скорректировать в отношении бактерий, выделенных в культурах из представленных образцов. Возможная эмпирическая терапия в случаях умеренной или тяжелой ИСД представлена в Таблице 4.



Виды *Pseudomonas* реже выделяются в исследованиях, проведенных в Северной Америке и Европе, но более распространены в исследованиях, проведенных в (суб)тропическом климате.¹³⁸ С учетом сложности и зачастую полимикробной природы ИСД радикальное лечение должно быть основано на принципах рационального использования антибактериальных препаратов: контроль источника инфекции с помощью хирургического вмешательства, если это возможно; предпочтительное начало с эмпирической антибиотикотерапии, когда это уместно, с наиболее узким спектром действия, наименьшей продолжительностью курса, наименьшим числом побочных эффектов, наиболее безопасным и наименее затратным путем введения; переход на целевую (предпочтительно пероральную) антибактериальную терапию с использованием терапевтических агентов в соответствии с патогенами, выделенными в культурах.¹³⁹

Поскольку патогенная или колонизирующая роль некоторых бактерий, выявляемых в образцах раневого отделяемого, таких как *Corynebacterium sp.* или коагулазонегативные стафилококки, представляется спорной, качество образцов, направляемых в лабораторию, имеет первостепенное значение. Цель состоит в том, чтобы избежать присутствия в образце колонизирующих микроорганизмов, что позволяет ограничить риск необоснованного назначения антибиотиков широкого спектра действия. Клиницистам следует рассмотреть возможность консультации со специалистом по инфекционным заболеваниям/клинической микробиологии по поводу антибактериальной терапии в сложных случаях, например, вызванных необычными или высокорезистентными патогенами.

Ни один класс антибиотиков или терапевтический агент не был признан превосходящим другие в целях лечения ИСД, за исключением 2 исследований, причем одно из них показало, что тигециклин значительно слабее эртапенема¹⁴⁰, а другое – что последний имеет немного более низкий уровень эффективности с точки зрения клинического излечения, чем пиперациллин-тазобактам.¹⁴¹ 2 недавних ретроспективных исследования^{142,143} и 1 систематический обзор РКИ¹⁴⁴ подтвердили наши предыдущие рекомендации относительно отсутствия доказательств, позволяющих рекомендовать какой-либо конкретный выбор антибиотика в отношении его эффективности и возможности окончательной эрадикации инфекции. В одной из стран с высокой распространенностью мультирезистентных патогенов использование карбапенемов было определено как независимый предиктор необходимости большой ампутации, а применение ванкомицина оказалось независимым предиктором повторного инфицирования или летального исхода согласно результатам 1 исследования¹⁴⁵. Однако поскольку эти антибиотики часто назначаются в тяжелых или трудно поддающихся лечению случаях, формулировка однозначных выводов представляется затруднительной.¹⁴⁵

Учитывая недостаточное количество данных о разрешении инфекции, ее рецидиве и формировании устойчивости к противомикробным препаратам, мы рекомендуем применять любую из схем системной антибиотикотерапии, показавших свою эффективность в опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях для лечения пациентов с ИСД. Дозы антибиотиков при инфекции кожи и мягких тканей обычно стандартные, но терапия остеомиелита стопы может потребовать более высоких доз. Мы отсылаем лечащих врачей к соответствующим национальным рекомендациям для получения рекомендаций по дозировке.



В настоящем Руководстве мы предлагаем рассматривать бета-лактамы (пенициллины – с ингибиторами бета-лактамаз или без них, цефалоспорины, карбапенемы), метронидазол (в сочетании с другими антибиотиками), клиндамицин, линезолид, тетрациклины, триметоприм-сульфаметоксазол, даптомицин, фторхинолоны или ванкомицин, но не тигециклин. Данные о новых комбинациях бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, новых липогликопептидов, таких как далбаванцин или оритаванцин, недостаточны для того, чтобы предложить рекомендации по их использованию при ИСД. Рекомендация применения этих новых антибиотиков для лечения пациентов с ИСД условна и основана на доказательствах умеренной силы.

В нашем систематическом обзоре не обнаружено новых исследований, которые оправдывали бы изменение наших предыдущих рекомендаций относительно продолжительности антибиотикотерапии при инфекции мягких тканей стопы при диабете, за исключением послеоперационного лечения умеренной или тяжелой ИСД, при которой 10-дневная продолжительность была признана достаточной в недавнем пилотном проспективном исследовании.¹⁴⁶ Клиницисты часто осуществляют мониторинг уровня СРБ в сыворотке во время терапии ИСД, но доказательства, подтверждающие ценность этих наблюдений, имеют низкое качество и основаны только на 1 исследовании.¹⁴⁷ По сравнению с нашими рекомендациями 2019 г., в которых мы рекомендовали продолжительность лечения 1–2 недели для любой инфекции мягких тканей стопы при диабете, мы даем условную рекомендацию 10-дневной продолжительности курса антибактериальной терапии после хирургической обработки раны при умеренной или тяжелой ИСД мягких тканей, с низкой степенью достоверности доказательств, основанных только на 1 исследовании с высоким риском предвзятости. В отношении других ситуаций мы ограничиваемся рекомендацией наилучшей практики из-за отсутствия результатов клинических исследований по этим вопросам. Специфические аспекты микробиологии ИСД и потенциальная тяжесть этих инфекций выступали ключевыми факторами, которыми мы руководствовались при разработке наших рекомендаций. Наши рекомендации соответствуют общим правилам назначения антимикробных препаратов в отношении выбора действующего вещества, способа(-ов) и продолжительности его (их) введения.¹³⁹

Клинический вопрос: Предпочтительна ли какая-либо конкретная схема антибиотикотерапии (конкретный(-ые) препарат(ы), путь(-и) введения, общая продолжительность лечения и длительность парентерального введения) в отношении разрешения и рецидива инфекции у пациента с диабетом и инфекцией костей или суставов стопы?

Рекомендация 16: Рассмотреть необходимость антибиотикотерапии продолжительностью до 3 недель после малой ампутации при остеомиелите стопы у пациента с диабетом и положительном результате посева краевой ткани кости и до 6 недель – при остеомиелите стопы у пациента с диабетом без резекции кости или ампутации (Условная; Низкий).

Обоснование: Назначая антибиотикотерапию для лечения остеомиелита стопы при диабете, врач должен учитывать несколько аспектов, в частности необходимость достижения достаточно высокой концентрации препарата в сыворотке для обеспечения проникновения в ткань кости. Тем более важно учитывать биодоступность препаратов (то есть всасывание из желудочно-кишечного тракта в кровоток) при пероральном введении.



Степень проникновения антибиотиков из крови в костную ткань варьирует, но препараты большинства классов могут достигать адекватных концентраций в инфицированной кости.¹⁴⁸ Мы предлагаем назначать антибиотики в верхнем диапазоне рекомендуемых доз и, как правило, с большей общей продолжительностью лечения (см. Таблицу 5), чем при инфекции мягких тканей. Назначение долгосрочной подавляющей антибактериальной терапии, как правило, оправдано только у лиц с сохраненными ортопедическими конструкциями или обширным некротическим поражением кости, не поддающимся полной санации.

Результаты 2 рандомизированных контролируемых исследований позволяют предположить, что общая продолжительность антибиотикотерапии для лечения остеомиелита стопы при диабете без хирургического вмешательства не должна превышать 6 недель.^{149,150} Имеются только предварительные данные, которые могут указывать на возможность сокращения этой продолжительности до срока <6 недель, но в настоящее время этот вопрос не рассматривается. Продолжительность антибиотикотерапии, необходимая для пациентов с остеомиелитом стопы, подвергшихся хирургическому вмешательству, вероятно, будет меньше, чем для пациентов, проходящих нехирургическое лечение. Кроме того, остается окончательно не выясненным вопрос о значении уровня ампутации конечности в принятии решения о продолжительности антибиотикотерапии. Например, пациенту, перенесшему ампутацию пальца ноги без успешного клинического излечения, может потребоваться еще одна малая ампутация, в то время как пациент, перенесший полную трансметатарзальную ампутацию (ТМА), которая не привела к излечению, может нуждаться в ампутации ниже уровня коленного сустава. В проспективном рандомизированном пилотном исследовании по сравнению эффективности пациенты с остеомиелитом стопы, перенесшие хирургическое вмешательство и получившие 3- или 6-недельный курс антибиотикотерапии, продемонстрировали наличие аналогичных результатов и связанных с антибиотиками побочных эффектов.¹⁵¹ Поскольку при лечении пероральными антибиотиками при остаточном остеомиелите показатели неэффективности часто такие же, как при внутривенном введении, выбор пероральной терапии может помочь сократить продолжительность пребывания некоторых пациентов в стационаре.¹⁵² Рекомендация относительно назначения и продолжительности послеоперационной антибиотикотерапии – условная с низкой степенью достоверности доказательств, основанных на нескольких исследованиях с высоким риском предвзятости.

Таблица 5: Продолжительность антибиотикотерапии в соответствии с клинической ситуацией

Тяжесть инфекции (кожные покровы и мягкие ткани)	Введение	Длительность
Класс 2: легкая	Перорально	1–2 недели*
Класс 3/4: умеренная/тяжелая	Перорально/изначально в/в	2–4 недели
Кость/сустав	Введение	Длительность
Резекция	Перорально/изначально в/в	2–5 суток
Обработка раны (инфекция мягких тканей)	Перорально/изначально в/в	1–2 недели
Положительные результаты посева или гистологического исследования образца краевой ткани кости после костной резекции	Перорально/изначально в/в	3 недели
Без хирургического вмешательства, в отсутствие некротизированной кости	Перорально/изначально в/в	6 недель

Сокращения: в/в – внутривенно

Примечание: *: 10 дней после обработки раны



Рекомендация 17: Для диагностики ремиссии остеомиелита стопы при диабете оценивать клинический результат/исход при минимальном периоде наблюдения длительностью в 6 месяцев после окончания антибиотикотерапии (Принцип наилучшей практики).

Обоснование: Вопрос об успешном излечении остеомиелита стопы при диабете может быть сложным. В случае хронической инфекции, которая регрессирует медленно и часто рецидивирует в отсутствие надлежащего лечения, мы предпочитаем изначально пользоваться термином «ремиссия», а не «излечение». Ремиссия определяется как отсутствие любого персистирующего или нового эпизода остеомиелита стопы на изначально пораженном или прилежащем участке, однако временной промежуток, по которому следует оценивать ремиссию, не определен.

Клинические признаки и симптомы у пациентов с остеомиелитом стопы при диабете часто немногочисленны, хотя разрешение любой инфекции мягких тканей обнадеживает. Снижение уровня ранее повышенных сывороточных маркеров воспаления свидетельствует о регрессии инфекции. Простая рентгенография, показывающая отсутствие дальнейшего разрушения кости или даже признаки ее заживления, также свидетельствует об улучшении. Некоторые из современных передовых методов визуализации, например, ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами, ФДГ-ПЭТ/КТ, могут быть более чувствительны в оценке разрешения инфекции. В классических руководствах рекомендуется долгосрочное (обычно не менее 1 года) наблюдение, для того чтобы сделать вывод об излечении от инфекции. Следует отметить, что если основные факторы, предрасполагавшие к эпизоду остеомиелита стопы, не были адекватно устранены (например, разгрузка стопы/нижней конечности давлением, операция по исправлению деформации стопы), повторный эпизод инфекции на том же участке более вероятен, нежели ее рецидив. Мы считаем, что слишком длительный период после лечения для определения ремиссии может спровоцировать переоценку риска рецидива при новом эпизоде остеомиелита. Поэтому мы предлагаем использовать срок минимальной продолжительности наблюдения в 6 месяцев после окончания антибактериальной терапии для определения ремиссии остеомиелита стопы. В рассматриваемой популяции пациентов оправданы частые осмотры стоп(-ы) на протяжении всей жизни, поскольку большинство пациентов с ИСД в анамнезе имеют высокий риск осложнений в будущем.²¹

Клинический вопрос: Существуют ли обстоятельства, при которых нехирургическое лечение (исключительно антибиотикотерапия) пациента с диабетом и умеренной или тяжелой инфекцией стопы, включая остеомиелит, столь же безопасно и эффективно для достижения ремиссии, как хирургическое лечение (в сочетании с антибиотикотерапией)?

Рекомендация 18: В случаях тяжелой или умеренной ИСД, осложненной обширной гангреной, некротизирующей инфекцией, с признаками, указывающими на глубокий (субфасциальный) абсцесс, компартмент-синдром или тяжелую ишемию нижней(-их) конечности(-ей), необходима срочная консультация хирурга (Рекомендация наилучшей практики).



Рекомендация 19: Рассмотреть необходимость ранней (в течение 24–48 часов) операции в сочетании с антибиотикотерапией при умеренной и тяжелой ИСД, для удаления инфицированной и некротизированной ткани (Условная; Низкий).

Рекомендация 20: В отношении пациентов с диабетом, ЗПА и язвой стопы или гангреной, а также инфекцией любой области стопы следует провести срочную консультацию хирурга, а также сосудистого специалиста для определения показаний к процедуре дренирования и/или реваскуляризации и сроков ее проведения (Принцип наилучшей практики).

Обоснование: Авторы ретроспективных исследований, в которых сравниваются раннее оперативное вмешательство (это понятие определяется по-разному, но обычно как хирургическое вмешательство в течение 72 часов от поступления) и отсроченная операция (3-6 дни от поступления) у госпитализированных пациентов с тяжелой глубокой ИСД при наличии/отсутствии остеомиелита, сообщают о более низкой частоте больших ампутаций нижних конечностей и более высокой частоте заживления ран при ранней операции.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Подобным образом пациенты со средней или тяжелой ИСД, госпитализация которых в специализированные центры лечения стопы была отсрочена, с большей вероятностью нуждались в большой ампутации.¹⁵⁶ Мы считаем, что вариант хирургического лечения всегда необходимо рассматривать в случаях тяжелой ИСД и в других ситуациях, когда нехирургическое лечение, вероятно, не принесет результата. Для такой оценки необходима консультация специалиста-хирурга, поэтому мы сформулировали заявление о наилучшей практике. Тяжелые ИСД предполагают клинические обстоятельства, описанные во введении к настоящей главе. В современных руководствах по ЗПА при синдроме диабетической стопы подчеркивается, что сочетание инфекции и ЗПА служит предиктором плохого клинического исхода в отсутствие адекватного лечения.⁷ Поэтому при диагностике инфекции необходимо оценить пациента на наличие и тяжесть ЗПА. Поскольку клиническая оценка часто ненадежна, важно также проводить неинвазивные тесты, например доплеровскую ультрасонографию в сочетании с измерением артериального давления в артериях лодыжки, а также в артериях пальцев стоп.⁷ На основании оценки раны и объема утраченной ткани, результатов неинвазивных тестов и оценки тяжести инфекции по МРГДС/АОИ всех пациентов следует классифицировать в соответствии со схемой классификации Wifl,⁹ что помогает дополнительно определить необходимость сосудистого вмешательства, как описано в руководствах МРГДС по ИСД.⁷

Рекомендация 21: Рассмотреть необходимость хирургической резекции инфицированной кости в сочетании с системной антибиотикотерапией у пациента с остеомиелитом стопы при диабете (Условная; Низкий).

Рекомендация 22: Рассмотреть возможность терапии антибиотиками без хирургического вмешательства в случае (i) остеомиелита переднего отдела стопы без неотложной необходимости в иссечении и дренировании для контроля инфекции; (ii) в отсутствие заболевания периферических артерий; (iii) без обнажения поверхности кости (Условная; Низкий).



Обоснование: Хирургическая резекция инфицированной кости долгое время оставалась стандартным методом лечения остеомиелита, но за последние 2 десятилетия данные нескольких ретроспективных серий случаев,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ ретроспективных когортных исследований¹⁶⁰⁻¹⁶² и 1 проспективного контролируемого исследования¹⁶³ продемонстрировали, что у правильно отобранных пациентов, в основном с остеомиелитом переднего отдела стопы, антибактериальная терапия сама по себе столь же эффективна, как и хирургическое вмешательство с точки зрения ремиссии заболевания и необходимости ампутации. Это предположение в значительной степени основано на исследованиях, которые, как правило, не стратифицируют пациентов с остеомиелитом стопы на основе наличия/тяжести какой-либо сопутствующей инфекции мягких тканей.¹⁶⁴ Исследования, изучавшие этот вопрос, в целом обнаружили, что пациенты с остеомиелитом стопы, у которых имелась сопутствующая инфекция мягких тканей (и, возможно, пациенты с ЗПА), нуждались в более срочной и обширной операции, более длительное время находились в стационаре и имели худшие исходы.¹⁶⁵

В большинстве исследований, особенно в РКИ, исключались пациенты, которым явно требовалась операция (например, вследствие диагноза – обнаженная кость, синдром сдавления, недренированный абсцесс) и которые не страдали от ЗПА. При серьезном нарушении перфузии неизменно показана реваскуляризация (до или после каждой резекции мягких тканей/кости). После восстановления нормальной перфузии стопы лечение ИСД не должно отличаться от обычного протокола. Вопрос состоит в том, как лечить пациента с остеомиелитом стопы и ограниченной инфекцией мягких тканей, с кажущейся легкой ишемией и отсутствием показаний к дренированию. Учитывая ненадежность любой сосудистой оценки, существует явный риск, что дефицит перфузии может быть недооценен, и результатом любой операции станет незаживающая рана. В одном небольшом исследовании предполагается, что пациентов с сопутствующей острой инфекцией мягких тканей и остеомиелитом стопы, которым не требуется срочное хирургическое вмешательство, можно лечить с использованием двухэтапного подхода, состоящего, во-первых, из антибактериальной терапии инфекции мягких тканей, а во-вторых (после периода без антибиотиков) – из антибиотикотерапии остеомиелита стопы под контролем костной культуры.¹⁶⁶ В целом существует несогласованность в результатах, сравнивающих хирургические и медикаментозные подходы к лечению остеомиелита стопы при диабете, между РКИ и когортными исследованиями, а также присутствует высокий риск предвзятости (в когортных исследованиях). Однако результаты, по-видимому, не следует считать неточными. По сравнению с предыдущим Руководством, в котором были даны строгие рекомендации относительно показаний к преимущественно медикаментозному, а не хирургическому подходу к лечению остеомиелита стопы, мы классифицировали силу рекомендации как условную из-за низкой определенности доказательств в доступных исследованиях.

Клинический вопрос: Способствует ли излечению от инфекции назначение какой-либо адъювантной терапии или местной антибиотикотерапии наряду с системным лечением антибиотиками и хирургическим вмешательством у пациента с ИСД?

Рекомендация 23: Не рекомендуется использовать следующие методы лечения ИСД: (a) адъювантная терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ); (b) местные антисептики, препараты серебра, мёд, лечение бактериофагами или терапия ран отрицательным давлением (с инстилляцией или без нее) (Условная; Низкий).



Обоснование: Согласно СО^{50,115} применение Г-КСФ в рамках протоколов лечения ИСД не оказывает существенного влияния на вероятность регресса инфекции и заживления раны или продолжительность системной антибиотикотерапии. Возможно, назначение Г-КСФ связано со снижением вероятности хирургических вмешательств на нижних конечностях (включая ампутацию) и сокращением продолжительности пребывания в стационаре, хотя профиль пациентов, которые могут получить пользу от подобной терапии, неясен, особенно в отношении затрат и потенциальных побочных эффектов.

Для лечения ИЯСД применялись местные антисептики различных типов, однако доступные данные не свидетельствуют в пользу эффективности большинства этих препаратов.¹⁶⁷ Было показано, что серебро обладает антибактериальным эффектом, и местные методы лечения с его использованием (кремы, повязки и т. д.) широко распространены при лечении инфицированной(-ых) язв(-ы) стопы. Соединения серебра не обеспечивают преимуществ в заживлении язв (как описано в рекомендациях по заживлению ран МРГДС⁸), и нет никаких доказательств, подтверждающих их эффективность в лечении инфицированных язв стопы. Местное применение других препаратов, по-видимому, оказывает лишь незначительное влияние на исходы этих инфекций согласно исследованиям невысокого качества.⁵⁰

Рекомендация 24: Не рекомендуется использовать местные антибиотики (губка, крем и цемент с антибиотиком) в сочетании с системной антибиотикотерапией для лечения инфекции мягких тканей или остеомиелита стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).

Обоснование: Местная антимикробная терапия имеет много теоретических преимуществ, в частности использование только небольшой дозы препарата непосредственно в области инфекции, что потенциально снижает значимость проблем стоимости, побочного действия и устойчивости к антибиотикам. Потенциальное преимущество местной антибиотикотерапии по сравнению с системной заключается в достижении очень высоких концентраций антибиотика в области инфекции, что не может быть реализовано при системном пути введения. Другим возможным преимуществом выступает снижение потенциально вредного воздействия на микрофлору кишечника, включая появление мультирезистентных бактерий и диареи, связанной с *Clostridioides difficile*

Исследования, в которых рассматривается потенциальная польза местного применения антибиотиков в качестве дополнительного лечения к системной антибактериальной терапии при инфекции мягких тканей стопы при диабете, содержат противоречивые результаты.¹⁶⁷⁻¹⁷³ Некоторые данные исследований с высоким риском предвзятости предполагают потенциальную пользу цемента с антибиотиком и интраоперационного нанесения порошка ванкомицина у пациентов с остеомиелитом стопы при диабете, перенесших хирургическое вмешательство.^{174,177} В целом эти исследования, характеризующиеся потенциально высоким риском предвзятости, непоследовательностью, неточностью и низкой определенностью, не демонстрируют существенной клинической пользы местных антибиотиков при лечении как инфекций мягких тканей, так и костных инфекций стопы при диабете. Недостаточно доказательств и в пользу предположения о влиянии адъювантных средств на клинический исход, а безопасность рутинного использования местных антибиотиков со всей определенностью не установлена.



Поэтому мы приняли решение не рекомендовать к использованию местные антибиотики. В будущих исследованиях следует использовать выводы предыдущих работ для обеспечения статистически надежных и клинически полезных РКИ.

Рекомендация 25: Не рекомендуется использовать гипербарическую оксигенотерапию или местную оксигенотерапию в качестве адъювантного лечения при ИСД как единственном показании (Условная; Низкий).

Обоснование: Гипербарическая оксигенотерапия (ГБО) часто применяется как попытка улучшить заживление язв стопы при диабете, но данных о ее потенциальном вкладе в контроль инфекции недостаточно. Результаты 1 РКИ показали, что ГБО приводит к уменьшению частоты положительных культур ран после лечения, однако высокий риск предвзятости исследования (небольшой размер выборки, низкое качество, нестандартизированные методы и нестандартизированные определения) и косвенный характер доказательств не поддерживают использование системной ГБО при ИСД.⁵⁰ Мы не обнаружили исследований по применению местной ГБО при инфекции, на которых можно было бы основывать клинические рекомендации. Осуществимость процедуры ограничена из-за ее высокой стоимости и низкой доступности. В отсутствие существенных данных, подтверждающих эффект ГБО при лечении инфекции мягких тканей или кости стопы при диабете либо в отношении ускорения заживления язв за счет антимикробного эффекта, мы полагаем, что затраты и неудобства перевешивают теоретические преимущества этой терапии. Рекомендация против использования ГБО для лечения ИСД носит условный характер ввиду отсутствия убедительных данных о ее эффективности, что связано с низкой достоверностью доказательств.

ОБЛАСТИ НЕДОСТАТОЧНОЙ ИЗУЧЕННОСТИ ИЛИ НЕДОКАЗАННОСТИ

Биоактивное стекло используется местно в качестве вспомогательной терапии при хирургическом лечении остеомиелита стопы при диабете, но недостаточная изученность и дефицит данных не позволяет рекомендовать этот терапевтический подход.^{178,179} Современные руководства не содержат рекомендаций в отношении какого-либо конкретного антибиотика для лечения остеомиелита стопы, связанного с диабетом, но наш систематический обзор выявил 2 ретроспективных исследования, которые предполагают, что добавление рифампицина к комбинированным антимикробным схемам приводит к улучшению показателей излечения остеомиелита.^{119,180} Определенность доказательств при этом остается низкой вследствие разнообразия клинических исходов. Вероятность побочных эффектов ятрогенной природы и риск взаимодействия лекарственных средств, особенно у пожилых пациентов, обычно получающих другие препараты, делает необходимым получение достоверных данных о потенциальной пользе рифампицина, прежде чем рассматривать его использование в рутинной практике.



ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ

Некоторые аспекты, относящиеся к лечению ИСД, нуждаются в дальнейшем исследовании. Наибольший интерес представляют следующие вопросы:

- Как и когда определять регресс инфекционного процесса, в том числе инфекции мягких тканей и остеомиелита?
- Каковы наиболее полезные сывороточные биомаркеры, помогающие диагностировать ИЯСД и наличие остеомиелита, в особенности при неоднозначных клинических и визуализационных оценках?
- В какой степени можно сократить рекомендуемую в настоящее время продолжительность антибиотикотерапии при инфекции мягких тканей и остеомиелите?
- Когда и какие передовые визуализационные исследования должен назначать врач-клиницист пациенту с ИСД?
- Улучшает ли использование информации, полученной в результате костной биопсии (в том числе в месте ампутации), исходы ИСД?
- Какова роль различных новых антибиотиков в лечении ИСД?
- Существуют ли определение и практическая клиническая реализация концепции хронической биопленочной ИЯСД?
- Помогает ли молекулярное (генотипическое) микробиологическое тестирование на ИСД в выборе антимикробной терапии и улучшении исходов?
- Каков потенциал местного применения противомикробных препаратов для ограничения использования системных антибиотиков при ИСД?



БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы благодарны приглашенным рецензентам за неоценимую помощь в редактировании документа: Бенджамину А. Липски (Benjamin A. Lipsky), Буленту Эртугрулу (Bulent Ertugrul), Мохаммеду Эль-Макки (Mohamed El Makki), Джамилу Халаби (Jamil Halabi), Хосе Луису Лазаро Мартинесу (José Luis Lázaro Martínez), Аруну Мурари (Arun Murari), Маркосу Кутиньо Шехтеру (Marcos Coutinho Schechter), Альберту Сотто (Albert Sotto), Карло Ташини (Carlo Tascini) и Олегу Удовиченко (Oleg Udovichenko). Мы также признательны Николаасу Шаперу (Nicolaas Schaper) от имени Редакционной коллегии МРГДС за рецензирование рукописи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Рабочая группа по разработке руководства привержена принципам надежных клинических руководств, стремясь к прозрачности и полному раскрытию соответствующей задачам информации лицами, которые участвовали в разработке Руководства. Во избежание серьезного КИ членам группы по разработке Руководства не разрешалось занимать должности сотрудников, членов советов директоров, попечителей, владельцев или ответственных сотрудников компаний, напрямую или косвенно вовлеченных в деятельность, соответствующую теме настоящего Руководства. Перед первым и последним заседаниями рабочей группы по разработке Руководства участники обязаны были сообщить о любых КИ в письменной форме. Кроме того, вопрос о КИ ставился также в начале каждого заседания, и ответившие положительно участники должны были предоставить форму КИ. К сфере такого КИ относился доход, полученный от биомедицинских компаний, производителей приборов и устройств, фармацевтических компаний или иных предприятий, выпускающих продукцию, связанную с предметной областью. Кроме того, участники должны были во время каждой встречи раскрывать отраслевые связи, в том числе факты владения акциями/опционами или облигациями компаний; любые консультации, членство в научно-консультативных комитетах или лекторство в интересах компаний, исследовательские гранты, доход от патентов. Такие доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым был связан участник рабочей группы. Вся информация была рассмотрена председателями и секретарями рабочих групп и доступна на сайте www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies. Ни одна компания не участвовала в разработке или обзоре Руководства. Никто из лиц, участвовавших в разработке Руководства, не получал никаких выплат или компенсаций за какие-либо расходы, за исключением расходов на проезд и проживание при личных встречах.

Членам рабочей группы было дополнительно предложено объявить о КИ и воздерживаться от риска предвзятости в процессе оценки или голосования по конкретным методам терапии, если у них были профессиональные отношения с кем-либо из соавторов конкретной главы.



Издание Руководств МРГДС 2023 г. осуществлено при поддержке неограниченных грантов, предоставленных компаниями Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. В период составления Руководств указанные спонсоры не взаимодействовали с членами рабочей группы в отношении систематического обзора литературы или руководящих принципов и не имели доступа к материалам Руководств или документам, связанным с таковыми, до их публикации.

ВКЛАД АВТОРОВ

Éric Senneville, Edgar J.G. Peters, Suzanne A. van Asten, и Zaina Albalawi участвовали в написании рукописи и составлении текста, а все члены рабочей группы участвовали в поиске литературных источников, оценке содержания и качества статей, отобранных для анализа, и рецензировании окончательного документа.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: 2021. Available at: www.diabetesatlas.org
- (2) Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg.* 2014;53:716–9.
- (3) Peters EJ, Childs MR, Wunderlich RP, Harkless LB, Armstrong DG, Lavery LA. Functional status of persons with diabetes-related lower extremity amputations. *Diabetes Care.* 2001;24:1799–1804.
- (4) Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007;44:562–5.
- (5) Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018;35:78–88.
- (6) Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, Diri MM, Hu B, Marrero D, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One.* 2019;14:e0211481.
- (7) Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. *J Vasc Surg.* 2023;78(5):1101–31.
- (8) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3644.
- (9) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3648.
- (10) Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al.; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;1;39(7):885–910.
- (11) Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al.; Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132–73.
- (12) Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):145–53.
- (13) Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3280. doi:10.1002/dmrr.3280.
- (14) Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am.* 2013;97:911–46.
- (15) Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007;44:562–5.
- (16) Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1288–93.



- (17) Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1161–4.
- (18) Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications.* 2005;19:107–12.
- (19) Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE study. *Diabetologia.* 2008;51:747–55.
- (20) Chu Y, Wang C, Zhang J, Wang P, Xu J, Ding M, et al. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients? *Int J Low Extrem Wounds.* 2015;14:277–83.
- (21) Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:347–52.
- (22) McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9:1–9.
- (23) Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med.* 2003;29:642–5.
- (24) Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14:29–34.
- (25) Callahan D, Keeley J, Alipour H, et al. Predictors of severity in diabetic foot infections. *Ann Vasc Surg.* 2016;33:103–8.
- (26) Uckay I, Jornayvaz FR, Lebowitz D, Gastaldi G, Gariani K, Lipsky BA. An overview on diabetic foot infections, including issues related to associated pain, hyperglycemia and limb ischaemia. *Curr Pharm Des.* 2018;24:1243–54.
- (27) Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, Maynar M. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle.* 2012;3.
- (28) Bridges RM Jr, Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am.* 1994;74:537–5.
- (29) Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, Chang BB, Darling RC. Sepsis and the scalpel: anatomic compartments and the diabetic foot. *Vasc Endovascular Surg.* 2005;39:421–3.
- (30) Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):46–53.
- (31) Sotto A, Richard JL, Jourdan N, Combescure C, Bouziges N, Lavigne JP. Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2007;30:2051–6.
- (32) Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care.* 2008;31:154–6.
- (33) Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot Ankle Int.* 2013;34:351–8.
- (34) Tobalem M, Uçkay I. Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection. *N Engl J Med.* 2013;369:2252.



- (35) National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot–inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection. <http://guidancenicorguk/CG119>, 2011.
- (36) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- (37) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot and the European Wound Management Association.. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:781–8.
- (38) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. PRISMA group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006–12.
- (39) Malone M, Senneville E, Peters E et al. A Systematic review of diagnosis of infection of the diabetic foot (soft tissue and bone): Update. PROSPERO 2022 CRD42022324795.
- (40) Malone M, Senneville E, Peters E et al. A Systematic review of Interventions for diabetic foot infections (soft tissue and bone): Update. PROSPERO 2022 CRD42022324812.
- (41) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
- (42) Bus SA, Monteiro-Soares M, Game F, van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, et al.; IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 IWGDF guidelines. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3656.
- (43) Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2015;38:852–7.
- (44) Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, Seth SA, Gautam N. Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9:14–9.
- (45) Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS). Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London, RCP 2012.
- (46) Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84:465–70.
- (47) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
- (48) Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on wound, ischaemia, and foot infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015;61:939–44.
- (49) Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31:964–7.
- (50) Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3723.



- (51) Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK. The Infected Diabetic Foot: Re-evaluating the Infectious Diseases Society of America Diabetic Foot Infection Classification. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1573–9.
- (52) Ryan EC, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK, Lavery LA. Do SIRS Criteria Predict Clinical Outcomes in Diabetic Skin and Soft Tissue Infections? *J Foot Ankle Surg*. 2019;58:1055–7.
- (53) Johnson LJ, Crisologo PA, Sivaganesan S, Caldwell CC, Henning J. Evaluation of the Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score for detecting necrotizing soft tissue infections in patients with diabetes and lower extremity infection. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108520.
- (54) Sen P, Demirdal T. Predictive Ability of LRINEC Score in the Prediction of Limb Loss and Mortality in Diabetic Foot Infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;100:115323.
- (55) Ozer Balin S, Sagmak Tartar A, Uğur K, Kiliç F, Telo S, Bal A, et al. Pentraxin-3: A New Parameter in Predicting the Severity of Diabetic Foot Infection? *Int Wound J*. 2019;16(3):659–64.
- (56) Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1990;150:790–7.
- (57) Commons RJ, Raby E, Athan E, Bhally H, Chen S, Guy S, et al. Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians. *J Foot Ankle Res*. 2018;11:13.
- (58) Barwell ND, Devers MC, Kennon B, Hopkinson HE, McDougall C, Young MJ, et al.; Scottish Diabetes Foot Action Group. Diabetic foot infection: antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e13006.
- (59) Park JH, Suh DH, Kim HJ, Lee YI, Kwak IH, Choi GW. Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:51–7.
- (60) Al-Shammaree SAW, Abu ABA, Salman IN. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications. *J Res Med Sci*. 2017;22:95.
- (61) Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, et al. The role of serum pro- calcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection. *J Diabetes Res*. 2018;2018:7104352.
- (62) Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welch JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1996;86:224–7.
- (63) Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia*. 2008;51:347–52.
- (64) Umapathy D, Dornadula S, Rajagopalan A, Murthy N, Mariappanadar V, Kesavan R, Kunka Mohanram R. Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2018;67:1283–91e2.
- (65) Majeed A, Mushtaq A, Iftikhar A, Zahid U, Malik MN, Faryal R, et al. Role of inflammatory markers in diagnosing diabetic foot infection: a meta-analysis. *Infect Dis Clin Pract*. 2019; 27(5):251–9.
- (66) Sharma H, Sharma S, Krishnan A, Yuan D, Vangaveti VN, Malabu UH, Haleagrahara N. The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: Systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2022;17(4):e0267412.
- (67) van Netten JJ, Prijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:714–21.



- (68) Hazenberg CE, van Netten JJ, van Baal SG, Bus SA. Assessment of signs of foot infection in diabetes patients using photographic foot imaging and infrared thermography. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:370–7.
- (69) Liu C, van Netten JJ, van Baal JG, Bus SA, van der Heijden F. Automatic detection of diabetic foot complications with infrared thermography by asymmetric analysis. *J Biomed Opt.* 2015;20:26003.
- (70) Armstrong DG, Lipsky BA, Polis AB, Abramson MA. Does dermal thermometry predict clinical outcome in diabetic foot infection? Analysis of data from the SIDESTEP* trial. *Int Wound J.* 2006;3:302–7.
- (71) Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol Res Nurs.* 2008;10:44–53.
- (72) Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs.* 2009;11:119–28.
- (73) Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol.* 2014;52:2753–6.
- (74) O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C; DASIDU Steering Group. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:341–7.
- (75) Nelson EA, O'Meara S, Craig D, Iglesias C, Golder S, Dalton J, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1–221.
- (76) Huang Y, Cao Y, Zou M, Luo X, Jiang Y, Xue Y, Gao F. A comparison of tissue versus swab culturing of infected diabetic foot wounds. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:8198714.
- (77) Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, Lipsky BA, Nixon J, Bhogal MS, et al.; CODIFI collaborators. CODIFI (concordance in diabetic foot ulcer infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open.* 2018;8:e019437.
- (78) Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, Archibald LK. The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes. *Int Wound J.* 2012;9:677–82.
- (79) Noor S, Raghav A, Parwez I, Ozair M, Ahmad J. Molecular and culture based assessment of bacterial pathogens in subjects with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12:417–21.
- (80) Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2018;15:776–82.
- (81) Malone M, Johani K, Jensen SO, Gosbell IB, Dickson HG, Hu H, Vickery K. Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers. *EBioMedicine.* 2017;21:142–9.
- (82) Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, Lipsky BA, Jensen SO, Yang M, et al. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:332–9.
- (83) Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33:e2834.
- (84) Chen Y, Shi Y, Zhu W, You J, Yang J, Xie Y, et al. Combining CRISPR-Cas12a-Based Technology and Metagenomics Next Generation Sequencing: A New Paradigm for Rapid and Full-Scale Detection of Microbes in Infectious Diabetic Foot Samples. *Front Microbiol.* 2021;12:742040. doi:10.3389/fmicb.2021.742040
- (85) Lipof JS, Jones CMC, Daiss J, Oh I. Comparative study of culture, next-generation sequencing, and immunoassay for identification of pathogen in diabetic foot ulcer. *J Orthop Res.* 2021;39(12):2638–45.
- (86) Choi Y, Oda E, Waldman O, Sajda T, Beck C, Oh I. Next-Generation Sequencing for Pathogen Identification in Infected Foot Ulcers. *Foot Ankle Orthop.* 2021;6(3):24730114211026933.



- (87) Malone M, Fritz BG, Vickery K, Schwarzer S, Sharma V, Biggs N, et al. Analysis of proximal bone margins in diabetic foot osteomyelitis by conventional culture, DNA sequencing and microscopy. *APMIS*. 2019;127(10):660–70.
- (88) Meyr AJ, Seo K, Khurana JS, Choksi R, Chakraborty B. Level of agreement with a multi-test approach to the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57:1137–9.
- (89) Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:100–8.
- (90) Senneville E. Editorial commentary: probe-to-bone test for detecting diabetic foot osteomyelitis: rapid, safe, and accurate-but for which patients? *Clin Infect Dis*. 2016;63:949–50.
- (91) Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia- Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105:e3–5.
- (92) Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2016;63:944–8.
- (93) Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995;273(9):721–3.
- (94) Leone A, Bianco NC, D’Ambra G, Lucchesi S, La Rosa E, Infante A, et al. The Role of Serial Radiographs in Diagnosing Diabetic Foot Bone Osteomyelitis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022055.
- (95) Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical imaging and laboratory analysis of diagnostic accuracy in 107 consecutive hospitalized patients with diabetic foot osteomyelitis and partial foot amputations. *Foot Ankle Spec*. 2018;11:433–43.
- (96) Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, Bhavan K, Peters EJ, Lavery LA. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2017;14(1):40–5.
- (97) Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, Bhavan K, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK. What are the Optimal Cutoff Values for ESR and CRP to Diagnose Osteomyelitis in Patients with Diabetes-related Foot Infections? *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(7):1594–02.
- (98) Xu J, Cheng F, Li Y, Zhang J, Feng S, Wang P. Erythrocyte Sedimentation Rate Combined With the Probe-to-Bone Test for Fast and Early Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(3):227–31.
- (99) Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:519–27.
- (100) Cohen M, Cerniglia B, Gorbachova T, Horrow J. Added value of MRI to X-ray in guiding the extent of surgical resection in diabetic forefoot osteomyelitis: a review of pathologically proven, surgically treated cases. *Skeletal Radiol*. 2019;48:405–11.
- (101) Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics*. 2012;32:1959–74.
- (102) Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:747–59, ix.
- (103) Cildag MB, Ertugrul BM, Koseoglu OF, Cildag S, Armstrong DG. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and Charcot neuroarthropathy. *J Chin Med Assoc*. 2018;81:565–70.



- (104) Cildag MB, Ertugrul MB, Koseoglu OF, Armstrong DG. A factor increasing venous contamination on bolus chase three-dimensional magnetic resonance imaging: Charcot neuroarthropathy. *J Clin Imaging Sci.* 2018;8:13.
- (105) Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4. doi:10.3402/dfa.v4i0.21855
- (106) La Fontaine J, Bhavan K, Lam K, Van Asten S, Erdman W, Lavery LA, Öz OK. Comparison Between Tc-99m WBC SPECT/CT and MRI for the Diagnosis of Biopsy-proven Diabetic Foot Osteomyelitis. *Wounds.* 2016;28(8):271-27
- (107) La Fontaine J, Bhavan K, Jupiter D, Lavery LA, Chhabra A. Magnetic Resonance Imaging of Diabetic Foot Osteomyelitis: Imaging Accuracy in Biopsy-Proven Disease. *J Foot Ankle Surg.* 2021;60(1):17–20.
- (108) Sax AJ, Halpern EJ, Zoga AC, Roedl JB, Belair JA, Morrison WB. Predicting osteomyelitis in patients whose initial MRI demonstrated bone marrow edema without corresponding T1 signal marrow replacement. *Skeletal Radiol.* 2020;49(8):1239–47.
- (109) Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, Juárez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care.* 2017;40:1111–20.
- (110) Rastogi A, Bhattacharya A, Prakash M, Sharma S, Mittal BR, Khandelwal N, Bhansali A. Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's neuroarthropathy. *Nucl Med Commun.* 2016;37:1253–9.
- (111) Arnon-Sheleg E, Keidar Z. Diabetic foot infection: the role of PET-CT imaging. *Curr Pharm Des.* 2018;24:1277–86.
- (112) Llewellyn A, Kraft J, Holton C, Harden M, Simmonds M. Imaging for detection of osteomyelitis in people with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2020;131:109215.
- (113) Diez AIG, Fuster D, Morata L, Torres F, Garcia R, Poggio D, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI with 18F-FDG PET/CT to differentiate osteomyelitis from Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetic foot. *Eur J Radiol.* 2020;132:109299.
- (114) Atif M, Hussain F, Dar ZS, Khatoon J, Ajmal S, Adil M. Diagnostic accuracy of 99 mtc labeled (29-41) Ubiquitin SPECT/CT for diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot. *Pak Armed Forces Med J.* 2021;71(3):1015–19.
- (115) Senneville É, Lipsky BA, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3281.
- (116) Senneville EM, Lipsky BA, van Asten SAV, Peters EJ. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3250.
- (117) Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis.* 2006;42:57–62.
- (118) Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis.* 2009;48:888–93.
- (119) Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2008;31:637–42.



- (120) Gramberg MCTT, Lagrand RS, Sabelis LWE, den Heijer M, de Groot V, Nieuwdorp M, et al. Using a Bone Biopsy (BeBoP) to determine the causative agent in persons with diabetes and foot osteomyelitis: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):517.
- (121) Couturier A, Chabaud A, Desbiez F, Descamps S, Petrosyan E, Letertre-Gilbert P, et al. Comparison of microbiological results obtained from per-wound bone biopsies versus transcutaneous bone biopsies in diabetic foot osteomyelitis: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1287–91.
- (122) Manas AB, Taori S, Ahluwalia R, Slim H, Manu C, Rashid H, et al. Admission Time Deep Swab Specimens Compared With Surgical Bone Sampling in Hospitalized Individuals With Diabetic Foot Osteomyelitis and Soft Tissue Infection. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(4):300–8.
- (123) Macauley M, Adams G, Mackenny P, Kubelka I, Scott E, Buckworth R, et al. Microbiological evaluation of resection margins of the infected diabetic foot ulcer. *Diabet Med*. 2021;38(4):e14440.
- (124) Féron F, de Ponfily GP, Potier L, Gauthier DC, Salle L, Laloi-Michelin M, et al. Reliability and Safety of Bedside Blind Bone Biopsy Performed by a Diabetologist for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Osteomyelitis. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2480–6.
- (125) Kosmopoulou OA, Dumont IJ. Feasibility of Percutaneous Bone Biopsy as Part of the Management of Diabetic Foot Osteomyelitis in a 100% Neuropathic, Grade 3 IDSA/IWGDF Population on an Outpatient Basis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(4):382–7.
- (126) Kowalski TJ, Matsuda M, Sorenson MD, Gundrum JD, Agger WA. The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50:171–5.
- (127) Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM. Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg*. 2012;51:749–52.
- (128) Hachmoller A. Outcome of minor amputations at the diabetic foot in relation to bone histopathology: a clinical audit. *Zentralbl Chir*. 2007;132:491–6.
- (129) Mijuskovic B, Kuehl R, Widmer AF, et al. Culture of bone biopsy specimens overestimates rate of residual osteomyelitis after toe or forefoot amputation. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100:1448–54.
- (130) Schmidt BM, McHugh JB, Patel RM, Wrobel JS. Prospective analysis of surgical bone margins after partial foot amputation in diabetic patients admitted with moderate to severe foot infections. *Foot Ankle Spec*. 2018;12:131–7.
- (131) Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, Khurana JS. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50(6):663–7.
- (132) Elmarsafi T, Kumar A, Cooper PS, Steinberg JS, Evans KK, Attinger CE, Kim PJ. Concordance between bone pathology and bone culture for the diagnosis of osteomyelitis in the presence of Charcot neuro-osteoarthropathy. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57:919–23.
- (133) Tardáguila-García A, Sanz-Corbalán I, García-Morales E, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ, Lázaro-Martínez JL. Diagnostic Accuracy of Bone Culture Versus Biopsy in Diabetic Foot Osteomyelitis. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(4):204–8.
- (134) Lavery LA, Crisologo PA, La Fontaine J, Bhavan K, Oz OK, Davis KE. Are We Misdiagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis? Is the Gold Standard Gold? [published correction appears in *J Foot Ankle Surg*. 2020;59(3):646]. *J Foot Ankle Surg*. 2019;58(4):713–6.



- (135) Peters EJG, Albalawi Z, van Asten SA, et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: update 2023 systematic review. *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press
- (136) Gardner SE, Haleem A, Jao YL, Hillis SL, Femino JE, Phisitkul P, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37:2693–701.
- (137) Selva Olid A, Sola I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD009061.
- (138) Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, Uzun G, Lipsky BA; Turk-Day Study Group. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *J Diabetes Complications.* 2016;30(5):910–6.
- (139) Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(2):95–101.
- (140) Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:469–80.
- (141) Xu ZR, Ran XW, Xian Y, Yan XD, Yuan GY, Mu SM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1688–96. doi:10.1093/jac/dkw004
- (142) Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uçkay İ. Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):244–51.
- (143) Haug F, Waibel FWA, Lisy M, Winkler E, Uçkay İ, Schöni M. The impact of the length of total and intravenous systemic antibiotic therapy for the remission of diabetic foot infections. *Int J Infect Dis.* 2022;120:179–86.
- (144) Pratama V, Risni HW, Yunir E, Sauriasari R. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Antibiotic Use in Diabetic Foot Ulcer Infections: Focus on Clinical Cure. *Infect Chemother.* 2022;54(1):125–39.
- (145) Saltoglu N, Surme S, Ezirmik E, Kadanali A, Kurt AF, Sahin Ozdemir M, et al.; KLİMİK Society, Diabetic Foot Study Group. The Effects of Antimicrobial Resistance and the Compatibility of Initial Antibiotic Treatment on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Foot Infection. *Int J Low Extrem Wounds.* 2023;22(2):283–90.
- (146) Pham TT, Gariani K, Richard JC, Kressmann B, Jornayvaz FR, Philippe J, et al. Moderate to Severe Soft Tissue Diabetic Foot Infections: A Randomized, Controlled, Pilot Trial of Post-debridement Antibiotic Treatment for 10 versus 20 days. *Ann Surg.* 2022;276(2):233–8.
- (147) Pham TT, Wetzel O, Gariani K, Kressmann B, Jornayvaz FR, Lipsky BA, Uçkay İ. Is routine measurement of the serum C-reactive protein level helpful during antibiotic therapy for diabetic foot infection? *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):637–41.
- (148) Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:393–407.
- (149) Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care.* 2015;38:302–7.

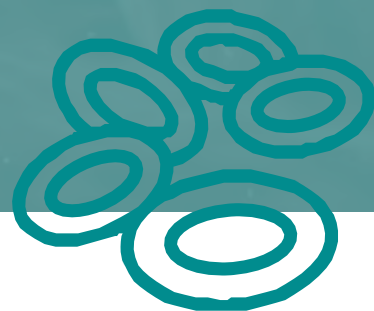


- (150) Iranparvar M, Arzanlou O, Afrouzeh E. Comparison of the efficacy of six-week versus twelve-week antibiotic therapy for the treatment of nonsurgical diabetic foot osteomyelitis. *Int Med*. 2019;1(5):274–9.
- (151) Gariani K, Pham TT, Kressmann B, Jornayvaz FR, Gastaldi G, Stafylakis D, et al. Three versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: A prospective, randomized, non-inferiority pilot trial. *Clin Inf Dis*. 2021;73(7):e1539–45.
- (152) Gill AS, Gorski M, Strage KE, Dunn JT, Jerabek M, Hoffman KM. Oral Versus Intravenous Antibiotics for Residual Osteomyelitis After Amputation in the Diabetic Foot. *J Foot Ankle Surg*. 2022;61:735–8.
- (153) Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM, Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis*. 1996;23:286–91.
- (154) Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg*. 2006;45:220–6.
- (155) Zhou S, Schmidt BM, Henig O, Kaye KS. Deferring Amputation in Diabetic Foot Osteomyelitis: Doing More Harm Than Good? *Open Forum Infect Dis*. 2021;4;8(7): ofab184. doi:10.1093/ofid/ofab184
- (156) Lin CW, Yang HM, Hung SY, Chen IW, Huang YY. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection. *BMC Fam Pract*. 2021;9;22(1):16. doi:10.1186/s12875-020-01363-y
- (157) Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: a retrospective cohort study. *Pak J Med Sci*. 2014;30:28–31.
- (158) Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:962–7.
- (159) Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101:e18–20.
- (160) Kim JJ, Littman AJ, Sorkin JD, Roghmann MC. Association Between Foot Surgery Type and Subsequent Healing in Veterans With Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(2):ofab650.
- (161) Feldman V, Segal D, Atzmon R, Ron I, Nyska M, Ohana N, Palmanovich E. Amputation versus Primary Nonoperative Management of Chronic Osteomyelitis Involving a Pedal Digit in Diabetic Patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2021;111(4):Article_2. doi:10.7547/19-155
- (162) Lesens O, Desbiez F, Theïß C, Ferry T, Bensalem M, Laurichesse H, et al.; Working Group on Diabetic Osteomyelitis. Staphylococcus aureus-Related Diabetic Osteomyelitis: Medical or Surgical Management? A French and Spanish Retrospective Cohort. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(3):284–90.
- (163) Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37:789–95.
- (164) Aragon-Sanchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:35–50.
- (165) Tardáguila-García A, García-Álvarez Y, García-Morales E, López-Moral M, Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL. Long-Term Complications after Surgical or Medical Treatment of Predominantly Forefoot Diabetic Foot Osteomyelitis: 1 Year Follow Up. *J Clin Med*. 2021;10(9):1943. doi:10.3390/jcm10091943.
- (166) Berthol N, Robineau O, Boucher A, Blondiaux N, Beltrand E, Valette M, et al. Two-step sequential approach for concomitant skin and soft tissue infection and osteomyelitis complicating the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2017;40:e170–1.



- (167) Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011038.
- (168) Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (OneStep-2). *Clinicaltrials.gov*. 2017; NCT01594762.
- (169) Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (OneStep-1). *Clinicaltrials.gov*. 2017; NCT01590758.
- (170) Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012;102(3):223–32.
- (171) Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, Portela M, Alwan H, Vuagnat H, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med*. 2018;6:205031211877395.
- (172) Uçkay I, Kressmann B, Malacarne S, Toumanova A, Jaafar J, Lew D, Lipsky BA. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis*. 2018;18:361.
- (173) Memon ML, Ikram M, Azhar M, Balouch V. Comparison of efficacy of systemic antibiotics alone and combination of systemic antibiotics with gentamicin cream in diabetic foot infections. *Pak J Med Sci*. 2022;38(3Part-I):663–7.
- (174) Mendame Ehya RE, Zhang H, Qi B, Yu A. Application and Clinical Effectiveness of Antibiotic-Loaded Bone Cement to Promote Soft Tissue Granulation in the Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers Complicated by Osteomyelitis: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res*. 2021;2021:9911072.
- (175) Qin CH, Zhou CH, Song HJ, Qin CH, Zhou CH, Song HJ, Cheng GY, Zhang HA, Fang J, Tao R. Infected bone resection plus adjuvant antibiotic-impregnated calcium sulfate versus infected bone resection alone in the treatment of diabetic forefoot osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):246.
- (176) Brodell JD Jr, Kozakiewicz LN, Hoffman SL, Oh I. Intraoperative Site Vancomycin Powder Application in Infected Diabetic Heel Ulcers With Calcaneal Osteomyelitis. *Foot Ankle Int*. 2021;42(3):356–62.
- (177) Marson BA, Deshmukh SR, Grindlay DJC, Ollivere BJ, Scammell BE. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics. *Bone Joint J*. 2018;100-B(11):1409–15.
- (178) De Giglio R, Di Vieste G, Mondello T, Balduzzi G, Masserini B, Formenti, I, et al. Efficacy and Safety of Bioactive Glass S53P4 as a Treatment for Diabetic Foot Osteomyelitis. *J Foot Ankle Sur*. 2021;60(2):292–6.
- (179) Kastrin M, Urbančič Rovar V, Frangež I. Possible Advantages of S53P4 Bioactive Glass in the Treatment of Septic Osteoarthritis of the First Metatarsophalangeal Joint in the Diabetic Foot. *J Clin Med*. 2021;10(6):1208. [www.doi.org/10.3390/jcm10061208](https://doi.org/10.3390/jcm10061208)
- (180) Wilson BM, Bessesen MT, Doros G, Brown ST, Saade E, Hermos J, et al. Adjunctive Rifampin Therapy for Diabetic Foot Osteomyelitis in the Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916003.

Межобщественное руководство IWGDF, ESVS, SVS по заболеванию периферических артерий у пациентов с диабетом и язвой стопы



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Robert Fitridge¹, Vivienne Chuter², Joseph L. Mills³,
Robert J. Hinchliffe⁴, Nobuyoshi Azuma⁵, Christian-
Alexander Behrendt⁶, Edward J Boyko⁷, Michael S. Conte⁸,
Misty Humphries⁹, Lee Kirksey¹⁰, Katharine McGinagle¹¹,
Sigrid Nikol¹², Joakim Nordanstig¹³, Vincent Rowe¹⁴,
David A. Russell¹⁵, Jos van den Berg¹⁶, Maarit Venermo¹⁷,
Nicolaas C. Schaper¹⁸

ИНСТИТУТЫ

¹Faculty of Health and Medical Sciences, University of
Adelaide, Adelaide, Australia

²School of Health Sciences, Western Sydney University,
Campbelltown, Sydney, Australia

³Baylor College of Medicine, Houston, Texas,
United States of America

⁴Bristol Centre for Surgical Research, University
of Bristol, Bristol, United Kingdom

⁵Asahikawa Medical University, Hokkaido, Japan

⁶Department of Vascular and Endovascular Surgery,
Asklepios Clinic Wandsbek, Asklepios Medical School,
Hamburg, Germany

⁷University of Washington, Seattle, United States of America

⁸University of California, San Francisco (UCSF) Medical
Centre, California, United States of America

⁹UC Davis Medical Centre, Sacramento, California,
United States of America

¹⁰The Cleveland Clinic, Ohio, United States of America

¹¹University of North-Carolina, Chapel Hill, NC,
United States of America

¹²Clinical and Interventional Angiology, Asklepios Klinik,
Hamburg, Germany

¹³Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

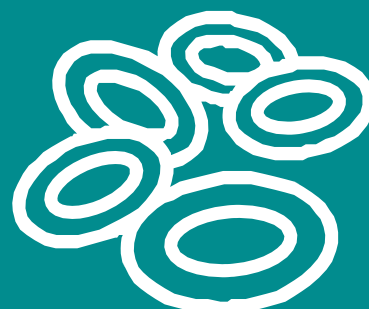
¹⁴David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, USA

¹⁵Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom

¹⁶CENTRO VASCOLARE TICINO Ospedale Regionale di Lugano,
sede Civico and Universitätsinstitut für Diagnostische,
Interventionelle und Pädiatrische Radiologie Inselspital,
Universitätsspital Bern Switzerland

¹⁷Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Helsinki,
Finland

¹⁸Division of Endocrinology, Dept. Internal Medicine, MUMC+,
The Netherlands





КРАТКИЙ ОБЗОР

Осложнения со стороны стопы, связанные с диабетом, представляют собой одну из основных причин заболеваемости и становятся причиной большинства больших и малых ампутаций во всем мире. Примерно 50% пациентов с диабетом и язвой стоп(-ы) имеют заболевание периферических артерий (ЗПА), причем наличие их значительно повышает риск неблагоприятных событий со стороны нижней конечности и сердечно-сосудистой системы.

Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС) с 1999 г. публикует научно обоснованные рекомендации по лечению и профилактике осложнений со стороны стопы, связанных с диабетом. Данное Руководство является обновлением Руководства МРГДС 2019 года по диагностике, прогнозированию и лечению ЗПА у пациентов с диабетом и язвой стопы. Для создания этого обновленного Руководства МРГДС, Европейское общество сосудистой хирургии (ESVS) и Американское общество сосудистой хирургии (SVS) решили сотрудничать в целях разработки последовательного набора рекомендаций, актуальных для клиницистов всех стран.

Данное Руководство основано на 3 новых систематических обзорах. С помощью системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) были сформулированы клинически значимые вопросы и проведен систематический обзор литературы. После оценки достоверности доказательств сформулированы рекомендации, которые взвешивались с учетом баланса пользы и вреда, ценностей пациента, принципов осуществимости, приемлемости, равенства, а также необходимых ресурсов и (при необходимости) стоимости.

В результате этого процесса разработаны 5 рекомендаций по диагностике ЗПА у больных диабетом как при наличии, так и в отсутствие язвы или гангрены стопы. 5 рекомендаций разработаны в отношении прогноза, связанного с оценкой вероятности заживления и исхода ампутации у пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы. Разработаны также 15 рекомендаций, касающихся лечения ЗПА, включая приоритизацию лиц для реваскуляризации, выбор необходимой процедуры и послеоперационный уход. Кроме того, Редакционная коллегия выделила ключевые вопросы, по которым в настоящее время отсутствуют доказательства.

Редакционная коллегия считает, что следование этим рекомендациям поможет медицинским работникам оказывать более качественную помощь и снизит количество осложнений со стороны стопы, связанных с диабетом.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛПИ: Лодыжечно-плечевой индекс

АДА: Американская диабетическая ассоциация

ЛД: Лодыжечное давление

ЦДС: Цветное дуплексное сканирование

ДИ: Доверительный интервал

ХИУПК: Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности

КИ: Конфликт интересов

КТА: Компьютерная томографическая ангиография

НВД: Непрерывно-волновая доплерография

ЯСД: Язва стопы, связанная с диабетом

ЦСА: Цифровая субтракционная ангиография

EAS: Европейское общество по изучению атеросклероза

EASD: Европейская ассоциация по изучению диабета

рСКФ: Расчетная скорость клубочковой фильтрации

ESC: Европейское общество кардиологов

ESVM: Европейское общество сосудистой медицины

ESVS: Европейское общество сосудистой хирургии

GLASS: Глобальная анатомическая система стадирования

GRADE: Градация рекомендаций, анализа, разработки и оценки

GVG: Глобальные сосудистые рекомендации

HbA1c: Гемоглобин A1c (гликированный гемоглобин)

АОИ: Американское общество инфекционистов (**IDSA:** infectious diseases society of America)

МРГДС: Международная рабочая группа по диабетической стопе

ЛПНП: Липопротеины низкой плотности

МАК: Медиакальциноз (кальциноз срединной оболочки артерий)

НССС: Неблагоприятные сердечно-сосудистые события

НСК: Неблагоприятные события со стороны нижних конечностей

МРА: Магнитно-резонансная ангиография

ООП: Отрицательное отношение правдоподобия

ЗПА: Заболевания периферических артерий



PICO (Patient – Intervention – Comparison – Outcome: Пациент – Вмешательство – Сравнение – Исход)

ПОП: Положительное отношение правдоподобия

SGLT-2: Натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

ПДК: Перфузионное давление кожи

SVS: Американское общество сосудистой хирургии

ППИ: Пальце-плечевой индекс

TcPO₂: Транскутанное давление кислорода

ПД: Пальцевое давление

WIFI (Wound-Ischemia-foot Infection): Рана/ишемия/инфекция стопы

WFVS: Всемирная федерация сосудистых обществ



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ДИАГНОСТИКА

1. У пациента с диабетом без язвы стопы следует собрать соответствующий анамнез для выявления заболевания периферических артерий, осматривать стопы на предмет признаков ишемии и пальпировать пульс на стопах не реже 1 раза в год или при любом изменении клинического состояния стоп (Сильная; Низкий).

2. У пациента с диабетом без язвы стопы при подозрении на заболевание периферических артерий (ЗПА) рассмотреть возможность оценки доплерографической волны на артериях стоп(-ы) в сочетании с расчетом лодыжечно-плечевого (ЛПИ) и пальце-плечевого (ППИ) индексов.

Не доказано, что какой-либо показатель является оптимальным для диагностики ЗПА, и не существует значений, при превышении которых ЗПА можно было бы исключить. Однако вероятность ЗПА снижается при величинах ЛПИ 0,9–1,3, ППИ $\geq 0,70$ и трехфазной или двухфазной форме доплерографической волны на артериях стоп(-ы) (Условная; Низкий).

3. У пациента с диабетом с язвой или гангреной стопы следует собрать соответствующий анамнез на предмет ЗПА, провести осмотр на наличие признаков ишемии и прощупать пульс на стопах (Сильная; Низкий).

4. У пациента с диабетом с язвой или гангреной стопы следует оценить форму доплерографической волны на артериях стоп(-ы) в сочетании с расчетом ЛПИ и ППИ для определения наличия ЗПА.

Ни один из показателей не является оптимальным для диагностики ЗПА, и не существует значений, при превышении которых ЗПА можно исключить. Однако вероятность ЗПА снижается при величинах ЛПИ 0,9–1,3, ППИ $\geq 0,70$ и трехфазной или двухфазной форме доплерографической волны на артериях стоп(-ы) (Сильная; Низкий).

5. У пациента с диабетом без язвы стопы, в отношении которого рассматривается возможность проведения неэкстренной инвазивной процедуры на стопе, следует исключить ЗПА посредством оценки формы доплерографической волны на артериях стоп(-ы) в сочетании с расчетом ЛПИ и ППИ (Принцип надлежащей практики).

ПРОГНОЗ

6. У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы следует провести измерение артериального давления на области лодыжки (лодыжечное давление (ЛД)) и расчет ЛПИ в целях оценки вероятности заживления и ампутации.

ЛД и ЛПИ являются слабыми предикторами заживления. Низкие значения ЛД (например, < 50 мм рт. ст.) или ЛПИ (например, $< 0,5$) могут быть ассоциированы с большей вероятностью нарушения заживления и большой ампутации (Условная; Низкий).

7. У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы следует провести измерение артериального давления в пальцах стопы (пальцевого давления (ПД)), чтобы оценить вероятность заживления и ампутации.

ПД ≥ 30 мм рт. ст. повышает вероятность заживления до 30%, а его значение < 30 мм рт. ст. увеличивает вероятность ампутации на ~20% (Условная; Низкий).



8. У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы, если измерение ПД не может быть выполнено, рассмотреть возможность измерения транскутанного давления кислорода ($TcPO_2$) или перфузионного давления кожи (ПДК) для оценки вероятности заживления.

Показатель $TcPO_2 \geq 25$ мм рт. ст. повышает вероятность заживления до 45%, а его значение < 25 мм рт. ст. увеличивает вероятность большой ампутации на ~20%. ПДК ≥ 40 мм рт. ст. повышает вероятность выздоровления на 30% (Условная; Низкий).

9. У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы рекомендуется всегда оценивать наличие ЗПА и других причин неудовлетворительного заживления. Микроангиопатия, связанная с диабетом, не должна рассматриваться как основная причина язвы стопы, гангрены или неудовлетворительного заживления ран без исключения других причин (Условная; Низкий).

10. У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы рассмотреть возможность использования системы классификации Wifl (рана/ишемия/инфекция стопы) для оценки вероятности заживления и риска ампутации (Условная; Низкий).

ЛЕЧЕНИЕ

11. У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы, в отношении которого рассматривается возможность реваскуляризации, необходимо оценить общее состояние артериального кровообращения нижних(-ей) конечностей(-и) (от аорты до стопы) с детальной визуализацией артерий ниже уровня колена и артерий стоп(-ы) (Принцип надлежащей практики).

12. У пациента с диабетом, ЗПА, язвой стопы и клиническими признаками ишемии следует рассмотреть возможность проведения процедуры реваскуляризации. К признакам ишемии относятся отсутствие пульса, монофазные доплерографические волны (или их отсутствие) на артериях стоп(-ы), ЛД < 100 мм рт. ст. или ПД < 60 мм рт. ст. Необходимо проконсультироваться с сосудистым специалистом, если только ампутация не считается неотложной по медицинским показаниям (Принцип надлежащей практики).

13. В отношении пациента с диабетом, ЗПА, язвой стопы и тяжелой ишемией, т. е. с ЛПИ $< 0,4$, ЛД < 50 мм рт. ст., ПД < 30 мм рт. ст. или $TcPO_2 < 30$ мм рт. ст. либо монофазными доплерографическими волнами (или их отсутствием) на артериях стоп(-ы) необходимо срочно проконсультироваться с сосудистым специалистом по поводу возможности реваскуляризации (Принцип надлежащей практики).

14. В отношении пациента с диабетом, ЗПА и язвой стопы с инфекцией или гангреной, затрагивающей любую область стопы, необходимо срочно проконсультироваться с сосудистым специалистом, чтобы определить сроки проведения процедур санации и реваскуляризации (Принцип надлежащей практики).

15. У пациента с диабетом и язвой стопы, если состояние раны ухудшается или не улучшается (например, площадь раны уменьшается на $< 50\%$ в течение 4 недель), несмотря на надлежащие контроль инфекции, уровня глюкозы, уход за раной и разгрузку стопы, необходимо повторно оценить состояние сосудов и проконсультироваться с сосудистым специалистом по поводу возможной реваскуляризации (Принцип надлежащей практики).



16. У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы следует избегать реваскуляризации, если соотношение риска и пользы с точки зрения вероятности успеха вмешательства явно неблагоприятное (Принцип надлежащей практики).

17. У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы с наличием адекватной односегментной подкожной вены, которому показана инфраингвинальная реваскуляризация и который является потенциальным кандидатом для любого из терапевтических подходов, следует предпочесть шунтирование эндоваскулярной процедуре (Условная; Умеренный).

18. Лечение пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы должно проводиться в центрах, обладающих опытом внутрисосудистой и хирургической реваскуляризации или имеющих быстрый доступ к этим процедурам. В таких условиях следует принимать решения относительно лечения с учетом риска и предпочтений пациента, выраженности угрозы для нижней конечности, анатомической локализации ЗПА и наличия аутологичной вены (Принцип надлежащей практики).

19. У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы процедуры реваскуляризации должны быть направлены на восстановление прямого кровотока хотя бы в одной из артерий стопы (Принцип надлежащей практики).

20. У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы, которому проводится эндоваскулярная процедура, при возможности или целесообразности следует выбирать для проведения ангиографии артерию, которая снабжает анатомическую область язвы (Условная; Очень низкий).

21. У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы, перенесшего реваскуляризацию, следует объективно оценить адекватность перфузии, например, с помощью неинвазивных прикроватных тестов (Принцип надлежащей практики).

22. Лечение пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы должно осуществляться междисциплинарной командой в рамках комплексного плана лечения (Принцип надлежащей практики).

23. У пациента с диабетом и ЗПА должны быть следующие целевые уровни параметров:

- Гликированный гемоглобин (HbA1c) <8% (<64 ммоль/моль), однако может потребоваться более высокий целевой уровень в зависимости от риска тяжелой гипогликемии;
- Артериальное давление (АД) <140/90 мм рт. ст., однако может потребоваться более высокий целевой уровень в зависимости от риска ортостатической гипотензии и других побочных эффектов;
- Целевой уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) со снижением на ≥50% от исходного значения. При переносимости высокоинтенсивной терапии статинами (с эзетимибом или без него) рекомендуемый целевой уровень ЛПНП составляет <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (Принцип надлежащей практики).



24. В отношении лиц с диабетом и симптомным ЗПА:

- необходимо назначение однокомпонентной антитромбоцитарной терапии;
- клопидогрел может рассматриваться в качестве терапии первого выбора как предпочтение аспирина;
- комбинированная терапия аспирином (от 75 мг до 100 мг 1 раз в день) и ривароксабаном в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) может рассматриваться для пациентов без высокого риска кровотечения (Принцип надлежащей практики).

25. У пациента с диабетом 2 типа и ЗПА:

с показателем расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) >30 мл/мин/1,73 м² назначение ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) или агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа с доказанной пользой в отношении сердечно-сосудистых заболеваний должно быть рассмотрено независимо от уровня глюкозы в крови.

Не следует начинать ингибитор(-ы) SGLT-2 у пациентов с язвой или гангреной стопы, связанной с диабетом, и следует рассмотреть возможность временного прекращения приема этих препаратов до заживления раны на пораженной стопе (Принцип надлежащей практики).

ВНЕШНИЕ ЭКСПЕРТЫ, ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ И ПРОЦЕСС ОБЗОРОВ

Процесс рецензирования состоял из нескольких этапов, в которых участвовали 6 внешних экспертов, 4 представителя пациентов и рецензенты руководящих принципов Международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС), Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) и Американского общества сосудистой хирургии (SVS). Внешние эксперты и представители пациентов представляли разные страны и континенты (Сингапур, Япония, ЮАР, Китай, Гонконг, Колумбия, Болгария, Австралия, Великобритания, США). Процесс начался с рассмотрения клинических вопросов, предложенных Редакционной коллегией; впоследствии вопросы были скорректированы и легли в основу разработки Руководства. Первая предварительная версия Руководства была рассмотрена МРГДС, ESVS и членами Комитета по надзору за документооборотом SVS. Затем пересмотренный текст был рассмотрен внешними экспертами и представителями пациентов, после чего новая версия была представлена на рассмотрение 3 организациям. В конце 2020 г. состоялось первое заседание Комитета по написанию документа, а первый проект Руководства отправлен на рецензию в декабре 2022 г.

МЕТОДОЛОГИЯ

Данное Руководство образует часть набора Руководств (и поддерживающих их систематических обзоров) МРГДС по лечению диабет-ассоциированных язв стопы, использовавших одну и ту же методологию GRADE. Эти рекомендации касаются различных аспектов лечения и опубликованы отдельно. Редакционная коллегия МРГДС должна была обеспечить, чтобы эти документы чрезмерно не дублировали друг друга и были взаимно согласованы. Исполнительный совет ESVS и SVS согласился с таким подходом. Используемая методология подробно описана в отдельном документе МРГДС, здесь же приводится ее краткое изложение (1).



Если вкратце охарактеризовать систему (GRADE) (градация рекомендаций, анализ, разработка и оценка) (2, 3), следует указать, что ее структура основана на разработке клинических вопросов и выборе критических результатов/исходов, которые впоследствии переводятся в формат PICO (Популяция, вмешательство, сравнение, исход). Редакционная коллегия разработала клинические вопросы для исследования после консультаций с внешними экспертами и представителями пациентов. Критически важные результаты/исходы в отношении клинических вопросов были приняты на голосование членами Редакционной коллегии. После формулирования состава положений PICO члены коллегии голосовали за их включение в список. Затем подлежащие включению положения PICO рассматривались внешними экспертами, представителями пациентов и комитетами по руководящим принципам соответствующих обществ. Систематические обзоры литературы для решения клинических вопросов проводились в соответствии с принципами предпочтительных публикаций для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PRISMA) (4). Процесс выявления и оценки имеющихся доказательств с основными выводами завершился подготовкой 3 систематических обзоров по диагностике, прогнозу и лечению ЗПА при диабете. Эти систематические обзоры опубликованы отдельно. Авторов интересовала популяция пациентов с диабетом (с язвой или гангреной стопы или без таковых, в зависимости от клинического вопроса). Вмешательством для диагностики считался любой неинвазивный прикроватный тест, а компаратором (предметом сравнения) – объективное визуализационное исследование; вмешательство для прогноза представляло собой любой неинвазивный прикроватный тест, вмешательство для лечения – шунтирование (открытое) и прямую реваскуляризацию, а в качестве сравнения – внутрисосудистую и непрямую реваскуляризацию соответственно. Первичными результатами/исходами были заживление ран, малые и большие ампутации и неблагоприятные события, сохранение конечности и заживление ран. После поиска литературы все аннотации и впоследствии отобранные статьи были проанализированы 2 авторами, как описано в систематических обзорах. Мы включали исследования, в которых по крайней мере 80% участников страдали диабетом или в которых результаты участников с диабетом были представлены отдельно. Все включенные исследования были оценены на предмет качества и риска предвзятости с помощью следующих инструментов (в зависимости от типа исследования): инструмент оценки качества прогностических исследований (QUIPS); пересмотренный инструмент оценки качества для исследований диагностической надежности (QUADAS-2); шкала ROBINS-I (для оценки риска необъективности в нерандомизированных исследованиях вмешательств); шкала Ньюкасл-Оттава (для нерандомизированных исследований, включая наблюдательные и когортные исследования, в которых не было представлено подробной информации о распределении в группы вмешательства; Кокрановская шкала риска необъективности 2 для рандомизированных контролируемых исследований (5–10). Для каждого положения PICO качество доказательств оценивалось с точки зрения риска предвзятости, противоречивости, неточности, предвзятости при публикации и общего качества. Затем уровень достоверности доказательств оценивался как высокий, умеренный, низкий или очень низкий.

Впоследствии подход GRADE «от доказательств к решению» был использован для разработки рекомендаций во время онлайн-дискуссий Редакционной коллегии (все они были записаны и доступны для последующего просмотра секретарем группы).



При разработке каждой рекомендации и формулировке ее силы учитывались следующие аспекты: польза, вред, размер и достоверность эффекта; баланс пользы и вреда; использование ресурсов; приемлемость; осуществимость; справедливость. Сила каждой рекомендации оценивалась как сильная или условная. Все члены Редакционной коллегии голосовали по каждой рекомендации, причем для сильной рекомендации было необходимо, чтобы с ней согласились не менее 75%, а для условной – не менее 60% голосовавших. После каждой рекомендации приводится обоснование ее составления (1, 11).

В ряде случаев, когда авторы не могли найти достаточно прямых доказательств, подтверждающих формулировку рекомендации, но считалось, что выполнение рекомендованных действий, скорее всего, принесет явную пользу или же отказ от проведения теста или вмешательства приведет к явному вреду, мы формулировали неранжируемые по качеству принципы наилучшей (надлежащей) практики с обоснованием, объясняющим, как мы пришли к такому заключению. Мы рассмотрели критерии GRADE для разработки такого заявления, как указано в недавней публикации группы GRADE по этой теме (12). Согласно GRADE, такие рекомендации должны быть сформулированы в виде практических заявлений или принципов, когда таковые считаются необходимыми в клинической практике и когда желаемые эффекты вмешательства явно перевешивают его нежелательные эффекты.

В этих случаях, несмотря на отсутствие прямых доказательств, необходимо опираться на косвенные доказательства. В отношении клинического вопроса об использовании современных методов лечения для снижения сердечно-сосудистого риска или событий на нижних конечностях у пациентов с диабетом и симптомным ЗПА мы не проводили систематический обзор и не разрабатывали рекомендаций, поскольку по этим вопросам уже существуют недавние высококачественные руководства (13–20).

Тем не менее, чтобы дать читателю полный обзор, мы подготовили резюме существующих рекомендаций, если они имеют отношение к клиническому вопросу, и адаптировали их к пациенту с диабетом и симптомным ЗПА. Эти рекомендации также были сформулированы как принципы наилучшей (надлежащей) практики. Мы признаем, что для некоторых рекомендаций существуют высококачественные доказательства, обобщенные, в частности, в других руководствах таких организаций, как ESVS, SVS и Американская диабетическая ассоциация, но для других существуют лишь менее качественные доказательства. Во избежание повторения всех основанных на доказательствах рекомендаций, уже разработанных другими организациями, мы решили предложить в этой области неранжируемые принципы надлежащей практики со ссылками на соответствующие руководства. Наконец, комитет по написанию рекомендаций рассмотрел темы для будущих исследований и решил сосредоточиться на 5 ключевых темах, которые рассматриваются в конце руководства.

Рекомендации и соответствующие обоснования были рассмотрены теми же международными внешними экспертами и комитетами, которые ответственны за разработку рекомендаций 3 упомянутых выше обществ. Более подробная информация представлена в методологическом документе МРГДС (1).



Подготовленные нами справочные материалы, то есть 3 систематических обзора, таблицы соответствующих доказательств для каждого из них, а также сводные Таблицы итоговых суждений, послужившие основой для разработки каждой рекомендации и принципов надлежащей практики, можно найти в Дополнительных материалах к данной главе. Эти систематические обзоры служат доказательной базой для градации рекомендаций, представленных в настоящем Руководстве.

ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА И ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

Неудовлетворительное заживление язв или наличие гангрены стопы у пациентов с диабетом часто обусловлены несколькими факторами, действующими совместно. Основная целевая группа данного руководства – это пациенты с диабетом с язвой или гангреной в любой области стопы (с нейропатией или без нее), у которых наличие ЗПА могло способствовать развитию язвы и/или ее низкому потенциалу заживления. Вторичной целевой группой были пациенты с диабетом, у которых наличие ЗПА рассматривалось или должно было быть исключено. Из целевой аудитории исключались пациенты с чисто венозными язвами, язвами выше уровня лодыжки, острой ишемией конечности, эмболией и неатеросклеротическими хроническими сосудистыми заболеваниями нижней конечности.

Основная целевая аудитория данного Руководства – это специалисты по сосудистой хирургии и другие медицинские работники, а также специалисты, занимающиеся диагностикой, лечением и профилактикой язв стопы и гангрены при диабете, которые работают в первичных, вторичных и третичных медицинских учреждениях.

После утверждения Руководства Редакционная коллегия обратится к представителям пациентов, чтобы обсудить, какие его составляющие должны быть включены в «Информацию для пациентов». В результате будет составлен список пунктов, которые должны будут составить эту информацию. Учитывая культурные и языковые различия, окончательный текст должен быть подготовлен на национальном или местном уровне.

ПОЛИТИКА КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДЯЩИХ ПРИНЦИПОВ

Три организации, принимавшие участие в разработке этих рекомендаций, стремятся к созданию надежных клинических рекомендаций путем соблюдения прозрачности и полного раскрытия информации лицами, участвующими в процессе разработки. Для того чтобы предотвратить серьезный конфликт интересов (КИ), членам Редакционной коллегии не разрешалось выступать в качестве сотрудника, должностного лица, члена совета директоров, доверенного лица, владельца или ответственного сотрудника компании, прямо или косвенно связанной с темой данного Руководства. Перед первым и последним заседаниями комитета по написанию рекомендаций членам комитета было предложено письменно сообщить о любом КИ. Кроме того, этот вопрос также задавался в начале каждого заседания, и в случае положительного ответа членам комитета предлагалось представить обновленную форму о КИ. В качестве КИ рассматривались доходы, полученные от биомедицинских компаний, производителей устройств, фармацевтических или других компаний, производящих продукцию, связанную с предметной областью.



Кроме того, участники обязаны были каждый раз раскрывать информацию о связях с промышленностью, включавшую: владение акциями, опционами или облигациями компании; любые консультации, членство в научно-консультативных комитетах или чтение лекций в интересах компании; исследовательские гранты; доходы от патентов. Эти доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым взаимодействовал участник. Все декларации, проверенные 3 организациями, можно найти на сайте www.iwgdfguidelines.org. Ни одна компания не участвовала в разработке или пересмотре рекомендаций. Никто из лиц, участвовавших в работе над рекомендациями, не получал никаких платежей или компенсаций за любые расходы, за исключением расходов на проезд и проживание во время очных заседаний Редакционной коллегии.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ДАННОМ ДОКУМЕНТЕ

Определения и критерии заболеваний стоп(-ы), связанных с диабетом, были стандартизированы МРГДС, и параллельно с данным Руководством опубликовано его обновление (21). Кроме того, в настоящем Руководстве мы используем следующую терминологию:

Прикроватный тест: любой неинвазивный тест в целях оценки ЗПА нижней(-их) конечности(-ей) с помощью измерения кровотока, которое может быть проведено у постели больного.

Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК): клинический синдром, определяемый наличием ЗПА в сочетании с болью в конечности/стопе в покое, гангреной или язвой стопы длительностью не менее 2 недель. Венозная, эмболическая, неатеросклеротическая и травматическая этиология исключаются.

Микроангиопатия, связанная с диабетом: патологические структурные и функциональные изменения микроциркуляции у пациентов с диабетом, которые могут возникать в любой анатомической области как следствие заболевания.

Язва стопы, связанная с диабетом: нарушение целостности кожи стопы, затрагивающее как минимум эпидермис и часть слоя дермы у пациента с диабетом, обычно сопровождающееся нейропатией и (или) ЗПА нижней(-их) конечности(-ей).

Гангрена стопы, связанная с диабетом: состояние, при котором происходит отмирание тканей вследствие недостаточного кровоснабжения, инфекции или травмы.

Тканевая перфузия: под перфузией тканей понимается объем крови, протекающей через единицу ткани, часто выражающийся в количестве миллилитров крови на 100 г ткани. Что касается клинической оценки сосудистого статуса стопы, то перфузия ее тканей традиционно измеряется суррогатными показателями систолического артериального давления на уровне лодыжки и артерий пальцев ног.



Что касается клинической оценки сосудистого статуса стопы, то перфузия ее тканей традиционно измеряется суррогатными показателями систолического артериального давления на уровне лодыжки и артерий пальцев ног. Часто измерение давления может дезориентировать пациентов с диабетом ввиду наличия медиакальциноза (МАК). Это привело к разработке ряда альтернативных клинически используемых способов оценки тканевой перфузии, включающих $TcPO_2$ (транскутанное давление кислорода), ПДК (перфузионное давление кожи), РАТ (pedal acceleration time; время ускорения потока в артериях стопы) и спектrophотометрия в ближней инфракрасной области (NIRS (near-infrared spectrophotometry)).

Междисциплинарная команда: группа лиц из представителей соответствующих клинических дисциплин, взаимодействующих между собой в соответствии с определенными функциями и процессами для достижения благоприятного результата, определяемого группой и конкретным пациентом.

Заболевание периферических артерий: обструктивное атеросклеротическое поражение артерий (начиная от аорты) с клиническими симптомами, признаками или отклонениями от нормы при неинвазивном или инвазивном обследовании сосудов, приводящее к нарушению или ослаблению кровообращения в одной или нескольких конечностях.



ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость диабетом продолжает расти во всех странах. По последним оценкам, им страдают 537 млн человек (каждый 11-й взрослый) в мире, а к 2045 г. это число достигнет 783 млн (22). Диабет связан со значительным риском осложнений со стороны стоп, включая язвы, гангрену и ампутацию. Следствием развития язвы стопы, связанной с диабетом (ЯСД), являются до 85% нетравматических ампутаций с частотой возникновения язв ~2% ежегодно и до 34% – в течение жизни (23). Диабет-ассоциированные осложнения со стороны нижних конечностей, включая периферическую нейропатию и ЗПА, обычно предшествуют развитию язвы стопы (24). В совокупности эти осложнения представляют собой ведущую глобальную причину инвалидности, госпитализации и ампутаций с высокой смертностью после них (25).

Диабет выступает существенным фактором риска развития ЗПА. В недавнем систематическом обзоре Stoberock и соавт. (26) установлено, что распространенность ЗПА составляет 10–26% в общей популяции взрослых людей и 20–28% среди больных диабетом. У пациентов с диабетической язвой стопы распространенность ЗПА составила 50 %, что согласуется с результатами многоцентрового исследования Eurodiale (26, 27). ЗПА у пациентов с диабетом характеризуется полисегментарным и двусторонним поражением с нарушением формирования коллатералей, частыми окклюзиями длинных сегментов большеберцовых артерий и более дистальным распространением на нижней конечности, включая частые случаи окклюзии артерий стопы ниже уровня лодыжки (28–30), что повышает риск ампутации. Диагностика ЗПА и хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК) часто осложняется отсутствием классических симптомов ЗПА, таких как перемежающаяся хромота и боль в конечности в покое. Это, вероятно, связано с такими факторами, как малоподвижный образ жизни и потеря болевой чувствительности ввиду связанной с диабетом периферической нейропатии, которая присутствует у большинства пациентов с (ишемической) диабетической язвой стопы (27, 29). Сопутствующий медиакальциноз (МАК), также связанный с периферической нейропатией, широко распространен и может влиять на точность неинвазивных тестов, таких как расчет ЛПИ, вызывая повышение ЛД и в меньшей степени ПД (31).

У пациентов с диабетом ранняя диагностика ЗПА очень важна (26). Течение заболевания ассоциируется с большей вероятностью замедленного заживления диабетических язв стопы или его отсутствия, гангрены и ампутации, а также с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (32). Прогноз для пациента с диабетом, ЗПА и требующей ампутации язвой стопы хуже, чем при многих распространенных видах рака – до 50% пациентов не достигают 5-летней выживаемости (23, 33). ЗПА подвергает пациента очень высокому риску неблагоприятных кардиоваскулярных событий, и поэтому необходимо обеспечить оптимальный мониторинг воздействия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (29). Ранняя и адекватная оценка перфузии стопы необходима для того, чтобы установить повышенный риск замедленного или плохого заживления ран и ампутации на ранней стадии, с тем чтобы можно было принять соответствующие меры без задержки лечения.



Несмотря на тяжесть клинических исходов ЗПА у пациентов с диабетом, особенно у страдающих диабетической язвой стопы, количество практических руководств, специально посвященных диагностике и лечению ЗПА у этой категории населения, невелико. При разработке рекомендаций для этой специфической популяции следует учитывать мультисистемный характер поражения при диабете и влияние других его осложнений на полезность диагностических тестов, заживление ран, вероятность/необходимость ампутации и выживаемость. Одним из руководств, специально посвященных этим темам, является Руководство МРГДС, последняя версия которого была выпущена в 2019 г. (34). Вместо выпуска новой обновленной версии МРГДС совместно с ESVS и SVS приняли решение сотрудничать при написании этого нового межобщественного практического руководства по ЗПА при диабете с особым вниманием к пациентам с диабетическими язвами или гангреной стопы. Мы стремимся предоставить научно обоснованные рекомендации по диагностике, прогнозу (т.е. прогностической ценности различных неинвазивных тестов) и лечению ЗПА у пациентов с язвой стопы и диабетом. Каждая из этих тем обсуждается в соответствующих разделах ниже. Мы не ставим перед собой задачу подробно описать конкретные роли, задачи и обязанности представителей каждой медицинской специальности, существенно различающиеся в разных странах и внутри стран, при том что данное Руководство – это межнациональная инициатива. Однако мы специально подчеркиваем, какие специалисты должны участвовать в составлении Руководства с точки зрения знаний, навыков и компетенции, необходимых для оказания медицинской помощи пациентам в соответствии с ожидаемыми ее стандартами.

СООТВЕТСТВУЮЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Данное Руководство составляет часть Руководства МРГДС по профилактике и лечению диабет-ассоциированных заболеваний стоп(-ы). Лечение ЗПА у таких пациентов без учета других терапевтических аспектов в отношении диабетических язв стоп(-ы) часто приводит к неоптимальным результатам. Читатель может обратиться к другим частям Руководства МРГДС по конкретным вопросам. Данное межобщественное Руководство МРГДС, ESVS, SVS по ЗПА у пациентов с диабетом также является частью Руководства МРГДС по лечению осложнений со стороны стопы, связанных с диабетом. Последним посвящены дополнительные главы по профилактике, классификации, инфекции, разгрузке стопы/нижней конечности, заживлению ран и нейроостеоартропатии Шарко (НОАШ), доступные на сайте www.iwgdfguidelines.org и опубликованные в специальном выпуске журнала DMRR (Diabetes Metabolism Research and Reviews).

Эти рекомендации обобщены для ежедневного клинического использования в практическом Руководстве по профилактике и лечению диабет-ассоциированных заболеваний стоп(-ы), доступном на сайте www.iwgdfguidelines.org и опубликованном в специальном выпуске журнала DMRR. Данное Руководство основано на предыдущей версии Руководства МРГДС по ЗПА у пациентов с язвой(-ами) стоп(-ы) при диабете, а также интегрировано с Глобальными сосудистыми рекомендациями по лечению ХИУПК (17, 34).



РЕКОМЕНДАЦИИ

ДИАГНОСТИКА

Клинический вопрос: Можно ли в отношении пациента с диабетом и язвой стопы или без нее сравнить анамнез и клинический осмотр (включая определение пульса) с референсными исследованиями (визуализация – цифровая субтракционная ангиография [ЦСА], магнитно-резонансная ангиография [МРА], компьютерная томографическая ангиография [КТА], цветное дуплексное сканирование [ЦДС]) в плане точности выявления и надежности диагностики ЗПА?

Клинический вопрос: Какой(-ие) неинвазивный(-ые) прикроватный(-е) тест(-ы) по сравнению с референсными исследованиями (визуализация – цифровая субтракционная ангиография [ЦСА], магнитно-резонансная ангиография [МРА], компьютерная томографическая ангиография [КТА], цветное дуплексное сканирование [ЦДС]) следует проводить для точной и надежной диагностики ЗПА у пациента с диабетом с язвой стопы или без нее?

Рекомендация 1: У пациента с диабетом без язвы стопы следует собрать соответствующий анамнез для выявления заболевания периферических артерий, осматривать стопы на предмет признаков ишемии и пальпировать пульс на стопах не реже 1 раза в год или при любом изменении клинического состояния стоп (Сильная; Низкий).

Рекомендация 2: У пациента с диабетом без язвы стопы при подозрении на ЗПА рассмотреть возможность оценки доплерографической волны на артериях стоп(-ы) в сочетании с расчетом лодыжечно-плечевого (ЛПИ) и пальце-плечевого (ППИ) индексов.

Не доказано, что какой-либо показатель является оптимальным для диагностики ЗПА, и не существует значений, при превышении которых ЗПА можно было бы исключить. Однако вероятность ЗПА снижается при величинах ЛПИ 0,9–1,3, ППИ $\geq 0,70$ и трехфазной или двухфазной форме доплерографической волны на артериях стоп(-ы) (Условная; Низкий).

Обоснование: Диагностика и лечение ЗПА имеют решающее значение в связи с повышенным риском развития диабетической язвы стопы, а также повышенной частотой осложнений, связанных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инфаркт миокарда и инсульт (32). Данные о диагностической точности определения пульса для выявления ЗПА у пациентов с диабетом без язв ограничены: в 2 исследованиях низкого качества было показано, что хотя наличие пульса не исключает заболевание, вероятность его контроля несколько возрастает в тех случаях, когда пульс на стопе слабый или отсутствует (положительное отношение правдоподобия [ПОП] от 1,84 до 2,46) (35, 36). (ПОП дает изменение вероятности того или иного исхода при положительном результате теста, в то время как отрицательное отношение правдоподобия [ООП] выражает изменение вероятности исхода при отрицательном результате теста. ПОП или ООП 1,0 означает, что тест не изменяет вероятность исхода сверх той, которая существовала до его выполнения, и поэтому не является диагностически полезным.)



Однако важно понимать, что определять пульс и рассматривать результаты следует в контексте других клинических признаков, которые могут быть связаны с ЗПА, включая выпадение волос, атрофию мышц и снижение периферической кожной температуры. Следует отметить, что эти признаки весьма субъективны и могут также быть связаны с нейропатией. У пациентов с диабетом, как и в других группах пожилых пациентов или лиц, подверженных риску, ЗПА может протекать бессимптомно или атипично (24, 37, 38). Например, периферическая нейропатия может маскировать болевые симптомы, а вегетативная нейропатия – приводить к ощущению тепла в стопе, что означает возможное отсутствие наиболее распространенных симптомов и признаков ЗПА (39).

Эти рекомендации применимы ко всем пациентам с диабетом. Если язва отсутствует, но имеются клинические признаки и симптомы ЗПА или есть подозрение на него (например, вследствие давнего диабета, хронической гипергликемии, других осложнений диабета, таких как периферическая нейропатия или атеросклеротическое поражение других сосудов), необходимо чаще проводить скрининговое исследование сосудов, включая при необходимости дополнительное тестирование. Эти рекомендации согласуются с другими (меж)национальными руководствами по лечению диабета, которые служат основой для ежегодной клинической оценки ЗПА (и других осложнений со стороны стоп(-ы)) у пациентов с диабетом (40–43).

Несмотря на низкое качество доказательств, данные, свидетельствующие о повышенной вероятности ЗПА у пациентов со слабым или отсутствующим пульсом в области стопы и повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, поддерживают предпочтительность проведения клинического обследования, включая определение пульса, у пациентов с диабетом (32, 44). Неинвазивный характер клинического осмотра и определения пульса позволяет предположить, что эти методы оценки будут положительно оценены пациентами с диабетом в качестве начальных диагностических тестов.

Поскольку оборудование в этих случаях не требуется, Редакционная коллегия сочла, что определение пульса и другие формы клинического обследования не требуют больших ресурсов, могут применяться в широком масштабе различными практикующими врачами и предлагают метод повышения справедливости доступа к медицинскому обслуживанию, осуществимый для медицинских работников и приемлемый для пациентов с диабетом.

Поэтому мы дали сильную рекомендацию, основываясь на доказательствах с низкой степенью достоверности и на экспертных мнениях.

Прикроватные методы исследования, обеспечивающие объективное измерение периферического кровотока в нижних конечностях (например, ЛПИ, ППИ и определение характера доплерографических волн на артериях стоп(-ы)) продемонстрировали пользу в качестве средства диагностики и исключения ЗПА у пациентов с диабетом. Наш систематический обзор показывает, что многочисленные методы прикроватного тестирования, обеспечивающие объективную оценку периферического кровообращения в нижних конечностях, являются полезными в качестве средства для исключения или подтверждения заболевания у пациентов с диабетом без язвы, но с подозрением на ЗПА (44).



Мы выявили 40 исследований, в которых изучалась диагностическая точность неинвазивных прикроватных тестов в популяции лиц с диабетом (44). 25 из этих исследований были проспективными, 2 – перекрестными, а остальные – ретроспективными. В целом качество исследований было низким, а доказательства оценены как малоубедительные. Несмотря на то что мы не смогли определить абсолютный порог или «нормальные» значения прикроватных тестов, мы предполагаем, что вероятность наличия ЗПА в этой популяции выше при ЛПИ $<0,9$ или $>1,3$, ППИ $<0,70$ и наличии одной или нескольких монофазных доплерографических волн при оценке артерий стоп с помощью непрерывно-волновой доплерографии (НВД) (44). У пациентов без язвы показатель ЛПИ $<0,90$ ассоциируется с умеренным или значительным увеличением вероятности ЗПА с ПОП от 2,1 до 19,9, однако возможность исключения заболевания ограничена (ООП от 0,29 до 0,84). Показатель ППИ $<0,70$ демонстрирует умеренную эффективность в диагностике и исключении ЗПА (ПОП от 2,0 до 3,55, ООП от 0,25 до 0,44), а наличие монофазной формы доплерографических волн при оценке артерий стоп характеризуется умеренной способностью диагностики и исключения ЗПА (ПОП 7,09, ООП 0,19). Таким образом, неинвазивные тесты могут быть полезны для пациентов без диабетической язвы стопы, однако необходимы высококачественные исследования диагностической точности. Сводные результаты представлены в Дополнительной таблице 1.

При расчете ЛПИ в нижней конечности пациента с язвой и диабетом или без него для диагностики ЗПА мы рекомендуем использовать показатель нижнего систолического давления в тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии, так как это повышает диагностическую точность теста (44). Для ЗПА, поражающего артерии ниже уровня колена, этот метод расчета позволяет выявить наиболее тяжелое поражение, в то время как использование более высокого значения давления позволяет выявить наименее пораженную артерию. Мы также рекомендуем использовать 3 теста (ЛПИ, ППИ и НВД). Это связано с тем, что на точность тестов могут повлиять другие осложнения, связанные с диабетом.

В связи с использованием прикроватных измерений для мониторинга состояния ЗПА с течением времени надежность (или воспроизводимость) тестов важна для определения их клинической эффективности. Наш систематический обзор показал надежность параметров ЛПИ и ППИ от хорошей до отличной, однако эти тесты имеют ограничение в виде широких пределов погрешности, которые влияют на величину изменений, необходимых для того, чтобы считать их истинными, а не связанными с ошибкой в измерении. Например, для расчета ЛПИ одним и тем же экспертом требуется изменение на 0,15, чтобы оно считалось истинным (45). Поэтому при проведении измерений необходимо тщательно контролировать факторы, которые могут внести погрешность, включая неправильное положение пациента (оно должно быть горизонтальным) и некорректные процедуры тестирования (например, физическая нагрузка перед тестом, употребление кофеина и т. д.).

Наша рекомендация указывает на необходимость прикроватного тестирования для пациентов с диабетом, у которых подозревается ЗПА. У пациентов с диабетом, не страдающих диабетической язвой стопы, наличие ЗПА повышает риск развития язвы и ампутации, поэтому его наличие влияет на частоту скрининга и характер мер, которые могут быть безопасно приняты для снижения риска ампутации, как описано в Руководстве по профилактике МРГДС.



Поэтому очень важно, чтобы помимо анамнеза и осмотра стоп учитывались факторы риска ЗПА, такие как длительно существующий или плохо контролируемый диабет или наличие атеросклероза в других сосудистых бассейнах. Учитывая баланс между пользой и неэффективностью этой рекомендации, мы считаем необходимым диагностировать или исключить ЗПА в этой популяции с учетом серьезных последствий нелеченого заболевания, низкой нагрузки тестов на проходящего обследование пациента и высокой вероятности того, что факт установления диагноза будет им положительно оценен. Все упомянутые выше прикроватные тесты (ЛПИ, ППИ, НВД) должны выполняться обученными медицинскими работниками по стандартизированной методике и могут применяться широким кругом практикующих врачей, прошедших соответствующую подготовку. С точки зрения стран со средним и высоким уровнем дохода ресурсы, необходимые для прикроватного тестирования, относительно невелики по сравнению с другими методами диагностики ЗПА, такими как ЦДС, КТА, МРА и компьютерная томографическая ангиография. Вполне вероятно, что многие пациенты оценят знание о том, что их нижние конечности нуждаются в более интенсивном лечении для предотвращения ампутации, но это не изучалось на достаточно больших когортах. Исходя из неопределенности доказательств, мы дали условную рекомендацию по проведению дополнительного неинвазивного тестирования в этой группе пациентов с бессимптомным течением заболевания. Исследование роли дополнительного тестирования у лиц с перемежающейся хромотой выходит за рамки данного Руководства.

Рекомендация 3: У пациента с диабетом с язвой или гангреной стопы следует собрать соответствующий анамнез на предмет ЗПА, провести осмотр на наличие признаков ишемии и прощупать пульс на стопах (Сильная; Низкий).

Рекомендация 4: У пациента с диабетом с язвой или гангреной стопы следует оценить форму доплерографической волны на артериях стоп(-ы) в сочетании с расчетом ЛПИ и ППИ для определения наличия ЗПА.

Ни один из показателей не является оптимальным для диагностики ЗПА, и не существует значений, при превышении которых ЗПА можно исключить. Однако вероятность ЗПА снижается при величинах ЛПИ 0,9–1,3, ППИ $\geq 0,70$ и трехфазной или двухфазной форме доплерографической волны на артериях стоп(-ы) (Сильная; Низкий).

Обоснование: ЗПА присутствует у ~50% пациентов с диабетом и язвой стопы (26, 27). Поэтому у любого пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы следует рассмотреть возможность наличия ЗПА и исключить его с помощью соответствующих диагностических стратегий. Впоследствии, после установления диагноза, возникает вопрос о том, протекает ли ЗПА достаточно тяжело, чтобы вызвать замедление заживления раны и повышение риска ампутации. Последнее позволяет определить, требуется ли дальнейшее исследование или вмешательство. Кроме того, хотя пациентам с диабетом всегда показана модификация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, лица, у которых симптомное ЗПА (т.е. также с диабетом и язвой) относится к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, нуждаются в более интенсивной терапии, как описано в разделе «Лечение».



Помимо сбора анамнеза всем пациентам с язвой, обусловленной диабетом или гангреной, необходимо выполнить полное физикальное обследование, включая определение пульса на нижних конечностях, которое может помочь установить наличие патологии артерий (46). В нашем систематическом обзоре, посвященном диагностике, мы выявили 1 исследование низкого качества, в котором изучалась диагностическая точность оценки пульса на нижних конечностях у пациентов с язвой стопы, обусловленной диабетом (47). При определении пульса для ЗПА у пациентов с язвой стопы ПОП составило 1,38, а ООП – 0,75 (47). Эти коэффициенты вероятности характеризуют очень низкую способность теста выявлять или исключать заболевание. Определение пульса следует рассматривать как первый шаг в систематическом обследовании пораженной конечности и стопы, но при наличии обусловленной диабетом язвы стопы дальнейшие диагностические процедуры должны проводиться с использованием неинвазивных методов у постели больного, так как клинический осмотр недостаточен для исключения ЗПА. Несмотря на ограниченную ценность клинического осмотра, его не следует игнорировать, поскольку на ранней стадии лечения другие тесты иногда недоступны либо их результаты могут быть трудно интерпретируемыми. Соответствующая доказательная база невелика и имеет низкую степень достоверности, однако, как обсуждалось ранее, этот вид тестирования не требует больших ресурсов, практикующие врачи могут применять его в широких масштабах, он осуществим и может повысить справедливость доступа к медицинскому обслуживанию. Поэтому мы сочли эту рекомендацию сильной, основанной на низкой достоверности доказательств и экспертных мнениях. Однако систематический осмотр стоп на предмет выявления признаков ишемии должен стать отправной точкой систематического обследования, поскольку отсутствие диагностики и лечения этого состояния может привести к тяжелым последствиям у многих пациентов. При наличии язвы стопы, обусловленной диабетом, в первую очередь необходимо провести дальнейшее диагностическое исследование с использованием прикроватных методов, поскольку определения пульса на стопе и клинического осмотра недостаточно для исключения ЗПА.

Наш систематический обзор выявил 8 исследований (47–54) диагностической точности прикроватных тестов, которые включали участников с активной язвой стопы, обусловленной диабетом, при этом доля таких пациентов варьировала от 6,6 до 100% (47, 48). 1 исследование показало, что визуальная оценка формы доплерографической волны на артериях стопы является диагностической точной (ПОП ≥ 10) с умеренной способностью исключать ЗПА. Во втором исследовании у ~40% участников, имеющих язву стопы, ПОП было меньшим (3,04), а ООП – аналогичным (0,35) (52). В исследованиях, где большинство участников имели диабет-ассоциированную язву стопы, показатель ЛПИ $< 0,90$ увеличивал вероятность заболевания до тестирования на небольшую величину (ПОП 1,69–2,40) с ограниченной способностью теста исключать заболевание (ООП: 0,53–0,75) (47, 50, 53, 54). Аналогичным образом данные относительно ППИ были ограничены и варьировали по значению ПОП как в смешанных популяциях (с язвой и без нее), и только при обусловленной диабетом язве стопы значение ПОП варьировало от 1,62 (указывая на ограниченную способность диагностировать заболевание) до диагностического (ПОП ≥ 10) и указывающего на малую или умеренную способность теста исключить заболевание (ООП 0,30–0,47) (47, 50, 52, 53).



Все упомянутые выше неинвазивные тесты (ЛПИ, ППИ, НВД) могут применяться широким кругом практикующих врачей, в частности в тех случаях, когда пациенты проходят лечение во вторичных медицинских учреждениях или специализированных амбулаторных клиниках для лечения стопы. Эти тесты не требуют больших затрат ресурсов по сравнению с другими методами диагностики ЗПА, такими как ЦДС и компьютерная томографическая ангиография. Указанные факторы, вероятно, повысят справедливость доступа к медицинской помощи и сделают тесты выполнимыми и приемлемыми как для пациентов, так и для медицинских работников. Учитывая большой потенциальный положительный эффект и его влияние на последующее лечение, мы дали сильную рекомендацию для этой группы населения, хотя мы признаем ограниченность доказательной базы.

Рекомендация 5: У пациента с диабетом без язвы стопы, в отношении которого рассматривается возможность проведения неэкстренной инвазивной процедуры на стопе, следует исключить ЗПА посредством оценки формы доплерографической волны на артериях стоп(-ы) в сочетании с расчетом ЛПИ и ППИ (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: За исключением случаев, когда это необходимо в экстренном порядке для борьбы с тяжелой инфекцией, всем пациентам с диабетом, которым требуется хирургическое вмешательство на стопе, необходимо провести сосудистое исследование, включающее доплерографию в сочетании с ЛПИ и ПД или ППИ. Неэкстренные инвазивные процедуры, такие как плановые хирургические вмешательства, могут быть показаны пациентам с диабетом без диабет-ассоциированной язвы с целью устранения патологических состояний стоп(-ы). У пациентов, страдающих периферической нейропатией (55), рекомендуется рассмотреть возможность профилактических процедур, направленных на устранение действия факторов риска язвы стопы, таких как ее деформация и повышенное локальное плантарное давление.

Перед любым хирургическим вмешательством на стопе у пациента с диабетом необходимо установить статус ЗПА, и этот результат должен способствовать определению пригодности пациента к операции. Решение о проведении плановой операции должно приниматься в процессе совместного принятия решений, на которые будет влиять сопоставление пользы от операции с потенциальным вредом, таким как риск неудовлетворительного заживления раны на основании неинвазивных оценок.

Как уже говорилось выше, прикроватные тесты обычно обладают умеренной эффективностью в диагностике или исключении ЗПА у пациентов с диабетом. Любой аномальный результат теста должен рассматриваться как свидетельство наличия ЗПА. Поэтому мы считаем, что данная рекомендация позволит снизить риск недиагностированного тяжелого ЗПА, что потенциально может негативно сказаться на послеоперационных результатах, и, вероятно, пациенты оценят такой подход. Целесообразность и влияние этих тестов на использование ресурсов обсуждаются в рекомендации 4. Нерандомизированные контролируемые исследования (по этическим соображениям) или обсервационные исследования достаточного качества в отношении дополнительной пользы от проведения прикроватных тестов перед любым хирургическим вмешательством на стопе не проводились. Учитывая изложенные выше косвенные данные, серьезные клинические последствия отсутствия диагноза ЗПА, а также ограниченный вред и дополнительные затраты, был сформулирован принцип наилучшей (надлежащей) практики.



ПРОГНОЗ

Клинический вопрос: Какие неинвазивные прикроватные тесты, отдельно или в их сочетании, в любой временной точке (в том числе после реваскуляризации) обладают предиктивными свойствами в отношении заживления диабет-ассоциированной язвы стопы, заживления после малой ампутации и вероятности/необходимости большой ампутации у пациента с диабетом, подозрением на ЗПА и язвой или гангреной стопы?

Рекомендация 6: У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы следует провести измерение артериального давления в области лодыжки (лодыжечное давление (ЛД)) и расчет ЛПИ в целях оценки вероятности заживления и ампутации.

ЛД и ЛПИ являются слабыми предикторами заживления. Низкие значения ЛД (например, <50 мм рт. ст.) или ЛПИ (например, <0,5) могут быть ассоциированы с большей вероятностью нарушения заживления и большой ампутации (Условная; Низкий).

Рекомендация 7: У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы следует провести измерение артериального давления в пальцах стопы (пальцевого давления (ПД)), чтобы оценить вероятность заживления и ампутации.

ПД ≥ 30 мм рт. ст. повышает вероятность заживления до 30%, а его значение <30 мм рт. ст. увеличивает вероятность ампутации примерно на ~20% (Условная; Низкий).

Рекомендация 8: У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы, если измерение ПД не может быть выполнено, рассмотреть возможность измерения транскутанного давления кислорода ($TcPO_2$) или перфузионного давления кожи (ПДК) для оценки вероятности заживления.

Показатель $TcPO_2 \geq 25$ мм рт. ст. повышает вероятность заживления до 45%, а его значение <25 мм рт. ст. увеличивает вероятность большой ампутации на ~20%. ПДК ≥ 40 мм рт. ст. повышает вероятность выздоровления на 30% (Условная; Низкий).

Обоснование: Наличие ЗПА значительно повышает риск незаживления язвы/раны и большой ампутации нижней конечности у пациентов с язвой или гангреной стопы, связанными с диабетом. Результаты прикроватного тестирования являются неотъемлемым компонентом определения степени тяжести ишемии и, соответственно, необходимости и срочности дальнейших исследований. Неинвазивные прикроватные тесты, включая ЛД, ЛПИ и ПД, должны проводиться у пациента с язвой или гангреной при диабете для определения дальнейшего лечения, поскольку они помогают предсказать вероятность выздоровления и/или серьезной ампутации. $TcPO_2$ и перфузионное давление кожи (ПДК) дают дополнительную информацию о потенциале заживления и полезны для оценки перфузии нижней конечности после ампутации передней части стопы, когда измерение ПД уже невозможно. Однако, по нашему мнению, это второстепенные тесты из-за большей стоимости и меньшей доступности оборудования, а также ввиду необходимых для их применения времени и опыта.



Оценка доплерографических волн на артериях стопы в сочетании с измерением ЛД и последующим расчетом ЛПИ обычно является первым шагом в оценке ЗПА. Хотя это имеет значение для его диагностики, как обсуждалось в обосновании рекомендаций 1 и 2, мы не смогли найти достаточных данных о способности доплеровского анализа артериальных волн прогнозировать заживление ран в популяциях пациентов с язвой стопы при диабете (44). Мы выявили 2 исследования низкого качества, в которых был сделан вывод о том, что аномальный характер доплерографических волн или их отсутствие связано с небольшим (15%) увеличением вероятности большой ампутации (56, 57), что еще больше ограничивает использование этого метода. Аналогичным образом в настоящее время нет достаточных данных в поддержку использования ППИ для прогнозирования исхода заживления или ампутации, однако параметр ПД (как компонент ППИ) изучен более широко и поэтому включен в наши рекомендации.

В 15 исследованиях, включенных в наш систематический обзор (44), прогностическая способность ЛД и ЛПИ в отношении заживления ран была противоречивой. Мы не смогли определить пороговые значения ЛД и ЛПИ, которые ассоциировались бы с повышенной вероятностью заживления, однако очень низкие ЛД (например, <50 мм рт. ст.) или ЛПИ (например, $<0,5$) ассоциировались с большей вероятностью замедленного заживления, и, согласно современным рекомендациям, при таких значениях у лиц с ЗПА и язвой или гангреной стопы следует рассматривать возможность реваскуляризации (17). Значения ЛД >50 мм рт. ст. и (или) $>0,5$ ЛПИ не следует использовать отдельно для прогнозирования вероятности заживления язвы, учитывая их неопределенность, однако необходимо провести детальное клиническое обследование и дополнительные сосудистые исследования, как указано в рекомендации 6. Что касается риска ампутации, то по результатам 1 исследования у пациентов, перенесших трансметатарзальную ампутацию (ТМА), вероятность серьезной ампутации повышалась на $\sim 45\%$ при ЛПИ $<0,4$, однако порог ЛПИ $<0,9$ не был связан с каким-либо повышением этой вероятности (44, 60). Другие исследования показали, что повышенный ЛПИ ($>1,3$) связан как с большей вероятностью ампутации, так и с худшими показателями выживаемости без нее, поэтому его следует рассматривать как фактор риска неудовлетворительного исхода связанной с диабетом язвы стопы. Те же наблюдения были проведены у пациентов без диабета, поэтому повышенный ЛПИ рассматривается как маркер более тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний с повышенным риском ампутации (61, 62).

ПД и ППИ позволяют оценить кровоток в дистальном отделе передней части стопы и пальцах ноги, где чаще всего возникают язвы, связанные с диабетом (63). На основании 10 исследований низкого качества мы обнаружили, что при ПД ≥ 30 мм рт. ст. вероятность заживления до тестирования возрастает до 30% (64). Что касается большой ампутации, то значение <30 мм рт. ст. повышает ее вероятность на $\sim 20\%$, что предполагает (несколько) меньшую прогностическую способность по сравнению с ЛПИ. В 3 выявленных исследованиях получены противоречивые и недостаточные доказательства использования ППИ для прогнозирования заживления или большой ампутации.

ТСР_О₂ и ПДК – это дополнительные тесты, преимущество которых заключается в измерении перфузии на уровне тканей, и, следовательно, они отражают как макро-, так и микрососудистую функцию.



В нашем систематическом обзоре большинство доступных исследований ($n = 7$), которые были низкого качества, свидетельствуют, что $TcPO_2$ может быть использован для прогнозирования вероятности заживления связанных с диабетом язв (58, 59, 64–71), хотя существует вариабельность используемых пороговых значений. При $TcPO_2 \geq 25$ мм рт. ст. вероятность заживления до теста увеличивается до 45%, что выше, чем для других тестов в исследованиях, которые мы включили в систематический обзор. Что касается ампутации, то значение $TcPO_2 < 25$ мм рт. ст. увеличивает вероятность серьезной ампутации на ~20%, что при сравнении результатов различных исследований представляется более низким прогностическим значением, чем для ЛПИ. В 1 исследовании низкого качества было показано, что ПДК ≥ 40 мм рт. ст. повышает вероятность выздоровления до тестирования на 30% (72). Данных относительно связи между ПДК и исходом ампутации недостаточно, чтобы сформулировать соответствующую рекомендацию.

В итоге при сравнении результатов различных исследований оказалось, что ЛПИ обладал наилучшей прогностической способностью в отношении большой ампутации, в то время как ПД и $TcPO_2$ имели лучшую прогностическую способность в отношении заживления ран. Следует отметить, что не было получено достаточных доказательств использования ППИ для прогнозирования исхода как заживления, так и ампутации. Количество проспективных исследований и число участников, включенных в вышеупомянутые исследования, были относительно небольшими, изучаемые популяции различались между собой, а результаты тестов часто не заслеплялись. Кроме того, сравнение исследований затруднялось тем, что в разных исследованиях использовались разные пороговые значения заболевания, и поэтому объединить данные для анализа было невозможно.

Если прикроватные тесты не выполняются, то существует риск неудовлетворительного клинического исхода или ненужных, более дорогостоящих исследований. Как уже говорилось ранее, большинство прикроватных тестов не представляют значительной нагрузки как для пациента, так и для системы здравоохранения, хотя для их проведения необходимы подготовка и опыт. Если эти тесты не проводятся, врачу приходится полагаться только на клиническое суждение и визуализационные исследования. Несмотря на то что визуализация позволяет получить подробные сведения об анатомических особенностях артерий, неинвазивные тесты информируют врача о характере перфузии в стопе. Однако абсолютные пороги перфузии, применимые для всех лиц, не могут быть установлены, поскольку исход язвы стопы при диабете определяется не только степенью ишемии. Другие факторы, такие как инфекция, степень утраты тканей и глубина язвы, могут оказывать существенное влияние на возможность заживления и риск ампутации, о чем будет сказано ниже. По этой причине и в связи с неопределенностью доказательств мы дали условные рекомендации по использованию ЛД, ЛПИ и ПД для прогнозирования вероятности заживления и ампутации.

Тесты $TcPO_2$ и ПДК требуют более дорогостоящего оборудования и большего опыта в использовании, что может быть препятствием для центров в странах с низким или средним уровнем доходов. Хотя расходы на здравоохранение могут увеличиться при каждом из этих исследований, неправильная оценка тяжести ЗПА может привести к неадекватному лечению и ухудшению исходов, что в итоге приведет к увеличению затрат.



Важно отметить, что все вышеупомянутые прикроватные тесты обладают различной предиктивной способностью в отношении вероятности заживления и ампутации, как указано в нашем систематическом обзоре (73). На основании имеющихся данных ни один из тестов убедительно не показал преимуществ перед остальными в качестве прогностического показателя как заживления, так и ампутации. По мнению Редакционной коллегии, следует использовать несколько тестов. Учитывая ограниченность имеющихся данных по ТсРО₂ и ПДК и их более высокую стоимость, мы дали условную рекомендацию по этим 2 тестам.

Рекомендация 9: У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы рекомендуется всегда оценивать наличие ЗПА и других причин неудовлетворительного заживления. Микроангиопатия, связанная с диабетом, не должна рассматриваться как основная причина язвы стопы, гангрены или неудовлетворительного заживления ран без исключения других причин (Условная; Низкий).

Обоснование: Определение микрососудистого заболевания при язве стопы, связанной с диабетом, и его роль в заживлении ран недостаточно хорошо изучены. Многие клиницисты полагают, что микрососудистые поражения присутствуют у значительной части пациентов с язвой стопы при диабете и что они являются основной причиной замедленного заживления ран, часто несмотря на отсутствие тщательного исследования на наличие заболеваний крупных артериальных сосудов. Как уже говорилось в других разделах данного Руководства, пациенты с диабетом и язвой стопы часто имеют дистальные обструктивные атеросклеротические поражения артерий голени, часто с вовлечением артерий стопы, которые из-за их меньшего размера трудно визуализировать. Однако достижения в области визуализации и технологий показали, что патология большеберцовых артерий и артерий стопы потенциально поддается лечению эндоваскулярными и открытыми хирургическими методами.

Термин «микрососудистые заболевания» описывает нарушения, затрагивающие артериоларные, капиллярные и венозные сосуды. В нескольких исследованиях сообщалось о микрососудистых нарушениях в коже и подкожных тканях у пациентов с диабетом. Эти аномалии могут быть структурными (т.е. окклюзионные поражения и изменения в стенке кровеносных сосудов), и функциональными, например, нарушение вазодилататорной реакции на эндогенные или внешние раздражающие стимулы (74). Однако в нашем систематическом обзоре по этой теме мы не смогли найти достаточно качественных исследований, свидетельствующих о том, что такие аномалии способствуют ухудшению заживления ран (75). В 1 проспективном исследовании сообщалось, что микрососудистые поражения, наблюдаемые при биопсии кожи стоп(-ы) у пациентов с диабетом и нейроишемией, ассоциируются с худшим заживлением ран после реваскуляризации (76). Однако и эти микрососудистые изменения, и худшее заживление язв/ран могут быть обусловлены повреждением тканей, вызванным ишемией, а не существовавшей ранее микроангиопатией, связанной с диабетом. Если перфузия язвы стопы достаточная, но заживления язвы нет, следует искать и лечить другие причины плохого заживления язвы/раны, такие как инфекция, недостаточная защита от биомеханических нагрузок, отечный синдром, неоптимальный гликемический контроль, неудовлетворительное питание и сопутствующие заболевания (77). Исходя из отсутствия исследований, доказывающих, что связанная с диабетом микроангиопатия способствует плохому заживлению при язвах стопы, и потенциального вреда микроангиопатии, мы дали условную рекомендацию, основанную на низкой степени достоверности доказательств.



Рекомендация 10: У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы рассмотреть возможность использования системы классификации Wifl (рана/ишемия/инфекция стопы) для оценки вероятности заживления и риска ампутации (Условная; Низкий).

Обоснование: Система классификации ран, ишемии и инфекции стопы (Wifl) была разработана для того, чтобы помочь врачу оценить риск ампутации и потенциальную пользу от реваскуляризации у пациентов с язвой или гангреной стопы, и рекомендована Глобальными сосудистыми рекомендациями при ХИУПК для стадирования конечности (в зависимости от тяжести угрозы для конечности) у пациентов с ХИУПК (17). Эта система разработана междисциплинарной группой экспертов и предусматривает стадирование конечности в зависимости от наличия и тяжести раны стопы, ишемии и инфекции. Был использован процесс консенсуса по методу Дельфи для разделения этих комбинаций на 4 клинические стадии, основанные на очень низком (стадия 1), низком (стадия 2), умеренном (стадия 3) и высоком (стадия 4) прогнозируемом 1-годичном риске большой ампутации. В соответствии со всеми другими общепринятыми системами стадирования конечностей сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на заживление ран и риск ампутации, не учитываются. В Wifl не включены сопутствующие заболевания, способные повлиять на заживление ран и риск ампутации. Вторым отличительным аспектом системы Wifl служит прогнозируемая вероятность пользы от реваскуляризации (78).

В недавнем систематическом обзоре сделан вывод о том, что у пациентов, перенесших процедуру реваскуляризации, вероятность ампутации спустя 1 год увеличивается с повышением уровня по Wifl. Расчетные показатели 1-годичной вероятности ампутации по результатам 4 исследований, включавших 569 участников, составили 0%, 8% (95% ДИ 3–21), 11% (95% ДИ 6–18) и 38% (95% ДИ 21–58) для клинических стадий Wifl 1–4 соответственно (79). Для популяции пациентов с язвой при диабете система Wifl была оценена в систематическом обзоре МРГДС по классификационным системам, который был опубликован параллельно с данным Руководством. В целом относительно лиц с диабетом, ЗПА и язвой стопы в этом систематическом обзоре было выявлено 7 исследований с низкой степенью достоверности, демонстрирующих, что высокая клиническая стадия язвы конечности по Wifl ассоциируется с более длительным заживлением и повышенной вероятностью его отсутствия через 6 и 12 месяцев (80–86). Более высокие клинические стадии Wifl также связаны с увеличением вероятности больших ампутаций: в одном из исследований частота ампутаций на стадии 4 составила 64% (87). Аналогичным образом более высокие клинические стадии Wifl ассоциированы с высокой частотой малых ампутаций и более низкой выживаемостью без ампутаций в течение 12 месяцев (82, 83, 86, 88–93). Для прогнозирования пользы от реваскуляризации имеется мало данных и недостаточно доказательств, чтобы определить, прогнозирует ли Wifl результаты заживления или ампутации у лиц, подвергшихся реваскуляризации.

Инструмент Wifl (Таблица 1) продемонстрировал прогностическую способность в отношении ключевых исходов заживления ран и ампутации у пациентов с язвой стопы при диабете (82, 83, 86, 88–93). В нем используется клиническая оценка инфекции и характеристик раны в сочетании с неинвазивным прикроватным тестированием для определения тяжести ишемии. Методика широко доступна, в том числе в виде онлайн-инструмента (apps.apple.com/us/app/svs-ipg/id1014644425).



Кроме того, она может использоваться широким кругом специалистов, что делает возможным ее применение в клинической практике; стоимость методики относительно невелика, причем ожидается, что она окажется приемлемой для практикующих врачей, а также будет иметь ценность для пациентов, получающих соответствующую помощь. Инструмент, вероятно, будет стимулировать стандартизированный доступ к одной из форм оценки состояния сосудов, что также актуально для стран с низким уровнем доходов, где инвазивное тестирование может быть малодоступным. В связи с наблюдательным и зачастую ретроспективным характером данных большинства имеющихся исследований настоящая рекомендация носит условный характер.

Таблица 1А: Система классификации раневой инфекции и ишемии стопы: Клиническая категория «раны»

Степень	Клиническое описание
0	Ишемическая боль в состоянии покоя; отсутствие язвы или гангрены
1	Незначительная утрата тканей: небольшая неглубокая язва площадью $<5 \text{ см}^2$ на стопе или дистальном отделе нижней конечности без гангрены. Сохранение конечности возможно при простой кожной пластике или ампутации <2 пальцев стопы
2	Большая утрата тканей: более глубокая(-ие) язва(-ы) с обнажением кости, сустава или сухожилия; язва $5\text{--}10 \text{ см}^2$, не затрагивающая пяточную кость; гангренозные изменения, ограниченные областью пальцев. Сохранение конечности возможно при обширной хирургической операции на передней части стопы
3	Обширная язва/гангрена $>10 \text{ см}^2$ с вовлечением передней или средней части стопы; язва в пяточной области на всю толщину тканей $>5 \text{ см}^2$ + поражение пяточной кости. Сохранение конечности возможно только при комплексной реконструкции стопы

Таблица 1В: Система классификации ишемии стопы раневой инфекции: Категория «ишемия»

Степень	ЛПИ	ЛД (мм рт. ст.)	ПД, ТсР O_2 (мм рт. ст.)
0	$\geq 0,8$	≥ 100	≥ 60
1	$0,6\text{--}0,79$	$70\text{--}99$	$40\text{--}59$
2	$0,40\text{--}0,59$	$50\text{--}69$	$30\text{--}39$
3	$<0,40$	<50	<30



Таблица 1С: Система классификации раневой инфекции и ишемии стопы: Категория «инфекция стопы»

Степень	Клиническое описание	IDSA	Класс МРГДС
0	Рана без нагноения или проявлений инфекции	Неинфицированный	1
1	>2 проявлений инфекции, эритемы (<2 см), боль, болезненность при нажатии, локальная гипертермия или уплотнение) без местных осложнений или системных заболеваний	Умеренная	2
2	Инфекция у пациента, состояние которого стабильно, но имеются ≥1 факторов; воспаление соединительной ткани (>2 см), лимфангит, субфасциальное распространение, глубокий абсцесс тканей, гангрена, поражение мышц, сухожилий, суставов или костей	Средняя	3
3	Инфекция у пациента с системной нестабильностью или метаболической токсичностью (SIRS/сепсис)	Тяжелая	4

Примечание: IDSA – Американское общество инфекционистов, SIRS – синдром системного воспалительного ответа.

Таблица 1D: Система классификации раневой инфекции и ишемии стопы: Оценка риска ампутации в течение 1 года (Wifl)

	Ишемия-0				Ишемия-1					Ишемия-2				Ишемия-3			
W-0	ОН	ОН	Н	У	ОН	Н	У	В		Н	Н	У	В	Н	У	У	В
W-1	ОН	ОН	Н	У	ОН	Н	У	В		Н	У	В	В	У	У	В	В
W-2	Н	Н	У	В	У	У	В	В		У	В	В	В	В	В	В	В
W-3	У	У	В	В	В	В	В	В		В	В	В	В	В	В	В	В
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

W (wound) – рана, fl (foot infection) – инфекция стопы

Таблица 1Е: Система классификации раневой инфекции и ишемии стопы: Оценка вероятности пользы/необходимости реваскуляризации

	Ишемия-0				Ишемия-1					Ишемия-2				Ишемия-3			
W-0	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	Н	Н	У		Н	Н	У	У	У	В	В	В
W-1	ОН	ОН	ОН	ОН	Н	У	У	У		У	В	В	В	В	В	В	В
W-2	ОН	ОН	ОН	ОН	У	У	В	В		В	В	В	В	В	В	В	В
W-3	ОН	ОН	ОН	ОН	У	У	У	В		В	В	В	В	В	В	В	В
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3		fl-0	fl-1	fl-2	fl-3	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3

W (wound) – рана, fl (foot infection) – инфекция стопы

Ключ:

Очень низкий – ОН = клиническая стадия 1
Низкий – Н = клиническая стадия 2
Умеренный – У = клиническая стадия 3
Высокий – В = клиническая стадия 4



ЛЕЧЕНИЕ

Клинический вопрос: У каких категорий пациентов с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы, используя клинические данные, результаты перфузионных тестов и/или систем классификации, следует рассмотреть возможность реваскуляризации?

Рекомендация 11: У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы, в отношении которого рассматривается возможность реваскуляризации, необходимо оценить общее состояние артериального кровообращения нижних(-ей) конечностей(-и) (от аорты до стопы) с детальной визуализацией артерий ниже уровня колена и артерий стоп(-ы) (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: Согласно нашим рекомендациям, клинический осмотр и прикроватное тестирование должны быть первыми средствами диагностики ЗПА. Если рассматривается вопрос о реваскуляризации, необходимо получить дополнительную анатомическую информацию о состоянии артерий нижней(-их) конечности(-ей), чтобы оценить наличие, тяжесть и распределение стенозов или окклюзий артерий. В ходе этого процесса необходимо получить адекватную визуализацию сосудов голени и стопы, что имеет решающее значение, особенно при планировании вмешательства у пациентов с диабетом и язвой стопы (17). Для получения анатомической информации можно использовать следующие методы: ЦДО артерий, КТА, МРА или внутриартериальную катетерную цифровую субтракционную ангиографию (ЦСА) (включая передне-заднюю и боковую проекции стопы).

Редакционная коллегия сочла, что каждый из методов визуализации имеет свои преимущества и недостатки, а их использование будет в значительной степени зависеть от наличия оборудования и местного опыта, предпочтений пациента и сопутствующих расходов. По этим причинам коллегия ограничилась формулированием принципа надлежащей практики. Что касается использования этих методик у пациентов с диабетом, то на полезность некоторых из них, таких как ЦДС и КТА, может повлиять (тяжелая форма) МАК, который часто присутствует в мелких артериях нижних конечностей у пациентов с диабетом и язвой стопы. На МРА-изображениях невозможно определить степень кальцификации, что может быть важно при планировании реваскуляризации (17). Наконец, как указано в Глобальных сосудистых рекомендациях, ЦСА представляет собой «золотой стандарт» визуализации, особенно для артерий ниже уровня колена и артерий стопы (17). Во многих центрах ЦСА обычно используется, когда МРА или КТА недоступны, не позволяют адекватно оценить анатомию артерий либо, когда планируется эндоваскулярное вмешательство. Визуализация артерий должна обеспечивать полное анатомическое стадирование от аорты до стопы с использованием, например, TASC (TransAtlantic Intersociety Consensus, Трансатлантический межобщественный согласительный документ по ведению больных с заболеванием периферических артерий) для аорто-подвздошных поражений и Глобальной анатомической системы стадирования (GLASS), описанной в Глобальных сосудистых рекомендациях, для инфраингвинальных поражений и поражений стопы (17).



Рекомендация 12: У пациента с диабетом, ЗПА, язвой стопы и клиническими признаками ишемии следует рассмотреть возможность проведения процедуры реваскуляризации. К признакам ишемии относятся отсутствие пульса, монофазные доплерографические волны (или их отсутствие) на артериях стоп(-ы), ЛД <100 мм рт. ст. или ПД <60 мм рт. ст. Необходимо проконсультироваться с сосудистым специалистом, если только ампутация не считается неотложной по медицинским показаниям (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: Естественное течение болезни пациентов с диабетом, ЗПА, язвой стопы или гангреной остается недостаточно изученным. Однако в 2 исследованиях, в которых сообщалось об исходах у лиц с диабетом и ишемией конечности, не подвергшихся реваскуляризации, показатель сохранения конечности составил ~50% в течение 1 года (66, 94). Наш анализ доказательств в отношении реваскуляризации позволяет предположить, что реваскуляризация у правильно отобранных пациентов с диабетом и гемодинамически значимым ЗПА может улучшить перфузию, ускорить заживление ран и уменьшить количество ампутаций конечностей (73). После процедуры реваскуляризации, по данным большинства исследований, частота сохранения конечности составляет 80–85% случаев, а заживление язв происходит в 60% случаев через 12 месяцев (95). С другой стороны, проведение реваскуляризации не лишено рисков. Как отмечается в систематическом обзоре, проведенном МРГДС в 2019 г., (95), периоперационная или 30-дневная смертность у пациентов с диабетом составила ~2% среди подвергшихся внутрисосудистой или хирургической реваскуляризации (95). В группу повышенного риска входят лица с хронической болезнью почек в терминальной стадии, у которых периоперационная смертность составляет 5%, 1-летняя смертность – 40%, а 1-летний показатель спасения конечности составляет ~70 % (95).

Пациенты с признаками ишемии, как определено, например, в Wifl и Глобальных сосудистых рекомендациях (отсутствие пульса и монофазный характер доплерографических волн (или их отсутствие) на артериях стопы, ЛД <100 мм рт. ст. или ПД <60 мм рт. ст.), с большой вероятностью имеют выраженное ЗПА, которое может повлиять на потенциал заживления ран и риск ампутации (17, 78). В нашем систематическом обзоре мы оценили достоверность доказательств в отношении влияния реваскуляризации на заживление ран и риск ампутации как низкую, поскольку многие важные факторы, способные повлиять на результаты, не были описаны, например, наличие венозного канала (кондуита), уход за раной, разгрузка стопы/нижней конечности и достаточные анатомические сведения о степени и тяжести поражения. Факторы, влияющие на решение о реваскуляризации, включают степень угрозы конечности (например, по классификации Wifl), объем утраты тканей, наличие инфекции, сопутствующие заболевания, выполнимость различных вариантов реваскуляризации и их риск.

Как отмечается в других разделах Руководства МРГДС, восстановление перфузии стопы – это лишь часть лечения, необходимого для оптимизации заживления раны и предотвращения или ограничения утраты тканей, и это лечение должно осуществляться междисциплинарной командой (77).



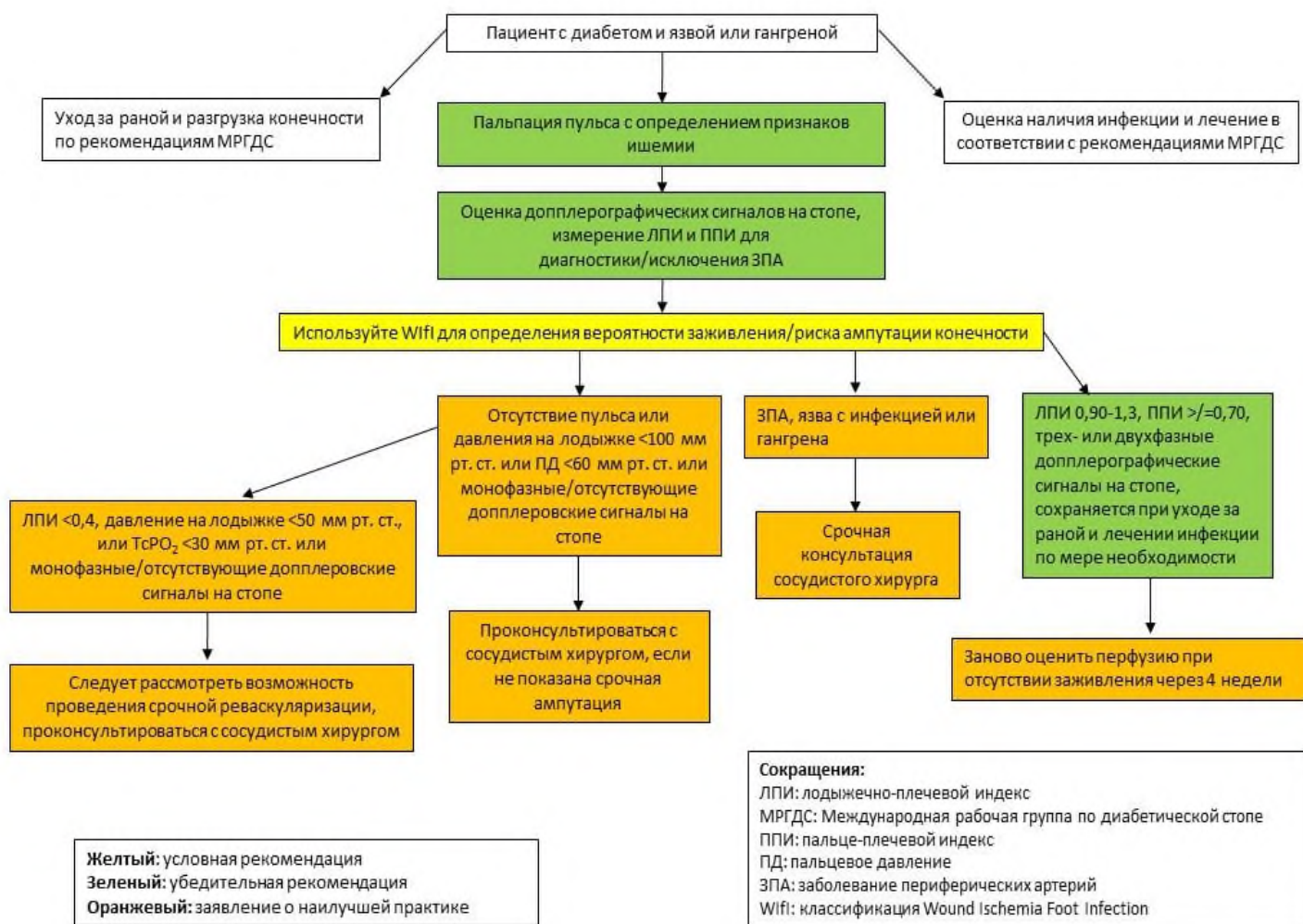
Любая процедура реваскуляризации должна быть частью комплексного лечебного плана, в котором рассматриваются и другие важные вопросы, включая оперативное лечение сопутствующей инфекции, регулярную хирургическую обработку раны, биомеханическую разгрузку, контроль уровня глюкозы в крови, оценку и коррекцию нутритивного статуса, а также лечение отека и синдромов и сопутствующих заболеваний (77). Таким образом, решение о проведении процедуры реваскуляризации и о том, какая процедура предпочтительнее, зависит от нескольких факторов, и в каждом конкретном случае необходимо найти баланс между ожидаемой пользой, потенциальным риском, вредом и стоимостью в процессе совместного принятия решения. По этим причинам мы вынесли рекомендацию о надлежащей практике. Уход за пациентами с диабетом и язвой стопы часто осуществляется медицинскими работниками, не имеющими специальной подготовки по лечению ЗПА. Во многих странах помощь пациентам с ЗПА организована по-разному; в ее оказании участвуют представители различных медицинских дисциплин, в частности сосудистые хирурги, ангиологи, интервенционные радиологи, нефрологи, кардиохирурги и кардиологи. По этой причине мы использовали в нашей рекомендации термин «консультация сосудистого специалиста», однако независимо от организации медицинской помощи все пациенты с диабетом и ЗПА должны иметь доступ как к шунтированию, так и к эндоваскулярным процедурам.

Рекомендация 13: В отношении пациента с диабетом, ЗПА, язвой стопы и тяжелой ишемией, т. е. с ЛПИ $<0,4$, ЛД <50 мм рт. ст., пальцевым давлением <30 мм рт. ст. или $TcPO_2$ <30 мм рт. ст. либо монофазными доплерографическими волнами (или их отсутствием) на артериях стоп(-ы) необходимо срочно проконсультироваться с сосудистым специалистом по поводу возможности реваскуляризации (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: Тяжелая ишемия определяется в Глобальных сосудистых рекомендациях (ГСР) как наличие ЛПИ $<0,4$, ЛД <50 мм рт. ст., ПД <30 мм рт. ст. или $TcPO_2$ <30 мм рт. ст., или монофазный характер доплерографических волн (или их отсутствие) на артериях стоп(-ы) (17, 78). Такой дефицит перфузии, как также указано в ГСР, служит показанием для реваскуляризации, если это не противопоказано и технически осуществимо. Имеются ретроспективные данные, демонстрирующие, что задержка с реваскуляризацией на >2 недели у пациентов с диабетом приводит к увеличению риска потери конечности (96). Это подтверждается данными обсервационных исследований, которые показывают, что меньшее время до реваскуляризации (<8 недель) ассоциировано с более высокой вероятностью заживления язвы стопы и меньшей вероятностью потери конечности (67). Поскольку сокращение времени до реваскуляризации было связано с более высокой вероятностью заживления язвы стопы и меньшей вероятностью потери конечности, мы сформулировали принцип надлежащей практики, поддерживающее срочное направление на консультацию к сосудистому хирургу пациентов с диабетом, язвой стопы и признаками тяжелой ишемии (Рисунок 1).



Рисунок 1. Алгоритм оценки и ведения пациента с диабетом, ЗПА и язвой стопы с признаками ишемии, инфекции или гангрены.



Рекомендация 14: В отношении пациента с диабетом, ЗПА и язвой стопы с инфекцией или гангреной, затрагивающей любую область стопы, необходимо срочно проконсультироваться с сосудистым специалистом, чтобы определить сроки проведения процедур санации и реваскуляризации (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: При наличии ЗПА и инфекции или гангрены необходимо рассмотреть вопрос о срочной реваскуляризации. В проспективном исследовании Eurodiale у пациентов с диабетом и сочетанием инфекции стопы и ЗПА частота больших ампутаций в течение 1 года достигала 44% (80). Кроме того, у участников с более высокой степенью инфицирования по Wifl риск ампутации был выше в нескольких обсервационных исследованиях, что обобщено в систематическом обзоре по системам классификации (97).



Задержка в лечении может привести к быстрой деструкции тканей и опасному для жизни сепсису, как описано в Руководстве МРГДС/IDSA по лечению инфекций диабетической стопы (98). У пациента с абсцессом или инфекцией глубокого отдела стопы, требующими немедленного дренирования, либо при наличии гангрены, которую необходимо ликвидировать для борьбы с инфекцией, в первую очередь следует рассмотреть возможность немедленного хирургического вмешательства (98). Оно должно сопровождаться антибиотикотерапией широкого спектра действия, которая впоследствии корректируется в соответствии с результатами культурального исследования тканей, поскольку у таких пациентов «время – это ткань». После купирования сепсиса и стабилизации состояния оценка артериального русла должна привести к рассмотрению в отношении пациентов со значительным дефицитом перфузии вопроса об оперативной реваскуляризации (т.е. в течение нескольких дней). После улучшения кровотока и борьбы с инфекцией может быть необходима заключительная операция для создания функциональной стопы, которая может потребовать реконструкции мягких тканей и костей (99). Учитывая в этом клиническом сценарии риск ампутации, вероятность того, что пациент будет ценить ее предотвращение, а также необходимость соответствующей расстановки приоритетов в стратегиях вмешательства для достижения цели, Редакционная коллегия сформулировала принцип надлежащей практики.

Рекомендация 15: У пациента с диабетом и язвой стопы, если состояние раны ухудшается или не улучшается (например, площадь раны уменьшается на <50% в течение 4 недель), несмотря на надлежащие контроль инфекции, уровня глюкозы, уход за раной и разгрузку стопы, необходимо повторно оценить состояние сосудов и проконсультироваться с сосудистым специалистом по поводу возможной реваскуляризации (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: С точки зрения задержки заживления язвы стопы или его отсутствия значимы разные факторы, включая наличие инфекции, размер и глубину раны, повышенное давление на стопу в области язвы и неадекватный уход за раной. В ряде исследований показано, что уменьшение площади раны на >50% к 4 неделям после поступления в клинику является прогностическим фактором заживления раны через 12 недель (100–103). Это не зависит от размера язвы на исходном уровне и подтверждает необходимость пересмотра протоколов лечения, когда адекватное уменьшение площади раны не достигнуто в 4-недельный срок. Подозрение на ХИУПК или язву стопы, не заживающая адекватно, несмотря на передовые лечебные методы, требуют незамедлительной консультации с сосудистым специалистом и оценки необходимости реваскуляризации. Прямых доказательств, подтверждающих нашу рекомендацию, нет; она выступает прагматическим заявлением, основанным на косвенных данных и экспертных мнениях. Учитывая риск неудовлетворительного исхода, когда ЗПА сохраняется у пациента с плохо заживающей язвой, мы сформулировали принцип надлежащей практики.

Рекомендация 16: У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы следует избегать реваскуляризации, если соотношение риска и пользы с точки зрения вероятности успеха вмешательства явно неблагоприятное (Принцип надлежащей практики).



Обоснование: Реваскуляризация не должна проводиться, если нет реальных шансов на заживление раны, неизбежна ампутация и едва ли удастся сохранить функциональную стопу, либо если прогнозируемая продолжительность жизни пациента невелика и польза для него маловероятна. Редакционная коллегия считает, что у таких пациентов любая процедура реваскуляризации едва ли принесет пользу и может причинить вред. Многие больные подвергаются высокому перипроцедурному риску из-за сопутствующих заболеваний. В частности, реваскуляризация может быть неоправданной у следующих лиц: ослабленные пациенты с небольшой прогнозируемой продолжительностью жизни, неудовлетворительным функциональным состоянием, низким уровнем здоровья и/или с большой площадью деструкции тканей, что делает стопу функционально нежизнеспособной, а также пациенты, которые не могут реально рассчитывать на мобилизацию после реваскуляризации. Изредка встречаются ситуации, когда процедура восстановления артериального кровотока выполняется для повышения вероятности заживления после ампутации ниже уровня колена, чтобы избежать ампутации выше этого уровня.

Результаты нескольких наблюдательных исследований свидетельствуют о 50%-ном излечении ишемической язвы стопы у пациентов с диабетом, не подходящих для реваскуляризации, и это также следует учитывать при выборе метода лечения (67, 94). Решение о первичной ампутации или паллиативном подходе должно приниматься совместно с пациентом и междисциплинарной командой (104), включая сосудистого специалиста, если только не показана экстренная процедура, как обсуждалось ранее. Редакционная коллегия сочла, что в таких обстоятельствах, когда выздоровление маловероятно, пациент едва ли высоко оценит реваскуляризацию по сравнению с ее отсутствием. Аналогично, в таких обстоятельствах польза от реваскуляризации не перевесит потенциальный вред.

Клинический вопрос: Как внутрисосудистая реваскуляризация отличается от открытой или гибридной реваскуляризации у пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы?

Рекомендация 17: У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы с наличием адекватной односегментной подкожной вены, которому показана инфраингвинальная реваскуляризация и который является потенциальным кандидатом для любого из терапевтических подходов, следует предпочесть шунтирование эндоваскулярной процедуре (Условная; Умеренный).

Рекомендация 18: Лечение пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы должно проводиться в центрах, обладающих опытом внутрисосудистой и хирургической реваскуляризации или имеющих быстрый доступ к этим процедурам. В таких условиях следует принимать решения относительно лечения с учетом риска и предпочтений пациента, выраженности угрозы для нижней конечности, анатомической локализации ЗПА и наличия аутологичной вены (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: После решения о реваскуляризации принимается решение об эндоваскулярной, открытой (т.е. шунтирование или эндартерэктомия) процедуре или их сочетании (т.е. гибридная процедура). методов.



Рекомендация 18 подчеркивает взаимодополняющую роль в современной сосудистой практике открытых и эндоваскулярных методов. В частности, последние в значительной степени заменили открытую хирургию при лечении аорто-подвздошных поражений, позволяя также лечить поражения артерий стопы и ее артериальной дуги.

Большинство исследований, которые мы выявили в систематическом обзоре, посвященном эндоваскулярным и шунтирующим хирургическим вмешательствам, были наблюдательными и ретроспективными сериями случаев с высоким риском необъективности (105). Исследование BEST-CLI было крупным рандомизированным клиническим исследованием с низким риском предвзятости, в котором сравнивались первичный эндоваскулярный и первичный хирургический подходы. Участниками были пациенты с ХИУПК, признанные подходящими для реваскуляризации в связи с окклюзионным поражением инфраингвинальных артерий (106). Первичными конечными точками были ампутация конечности выше уровня лодыжки, или серьезное повторное вмешательство на указанной конечности (новое шунтирование, ревизия венозного шунта, тромбэктомия или тромболитизис), или смерть. Исследование проводилось в 2 параллельных когортных исследованиях: когорты 1 – пациенты, у которых имелась достаточная односегментная большая подкожная вена (БПВ), доступная для использования в качестве шунтирующего канала (кондуита); когорты 2 – пациенты без адекватной односегментной БПВ, которым требовался альтернативный канал (конduit). Лечение с использованием первого метода шунтирования БПВ превосходило эндоваскулярную терапию в отношении первичного исхода (отношение рисков [ОР], 0,68; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59–0,79; $p < 0,001$). В когорте 2 первичные результаты были схожими между двумя группами. Анализ подгрупп пациентов, вошедших в когорту 1, показал, что у пациентов с диабетом (ОР 0,72; 95% ДИ 0,61–0,86) предпочтение отдается хирургическому вмешательству, а польза от него сопоставима с таковой для лиц без диабета (ОР 0,57; 95% ДИ 0,41–0,78). На момент написания настоящего Руководства дальнейшие результаты этого исследования не опубликованы.

Следует отметить, что данные по всей группе в когорте 1 продемонстрировали более высокую частоту больших ампутаций у лиц, которым была проведена эндоваскулярная процедура, по сравнению с перенесшими хирургическую операцию (хирургическая операция: 74/709 (10,4%); эндоваскулярная операция: 106/711 (14,9%)). Дальнейший субанализ может показать, что эти данные относятся к больным диабетом, и, следовательно, могут повлиять на предпочтения пациента в отношении вмешательства. С точки зрения получающего лечение следует учитывать разницу в продолжительности пребывания в стационаре, которая в нашем систематическом обзоре была большей в публикациях по шунтированию, чем в публикациях по эндоваскулярным вмешательствам. Кроме того, пациенты могут предпочесть эндоваскулярный подход, учитывая более инвазивный характер шунтирования. Если рассматривать стоимость, то, вероятно, существенных различий нет, за исключением продолжительности пребывания в стационаре, однако последнее еще предстоит установить, и это может быть дополнительным результатом исследования BEST-CLI. Ожидается, что последующие анализы внесут большую ясность в вопрос об анатомических паттернах и степени заболевания, подвергавшегося лечению, а также о том, какие паттерны заболевания были недостаточно представлены или исключены.



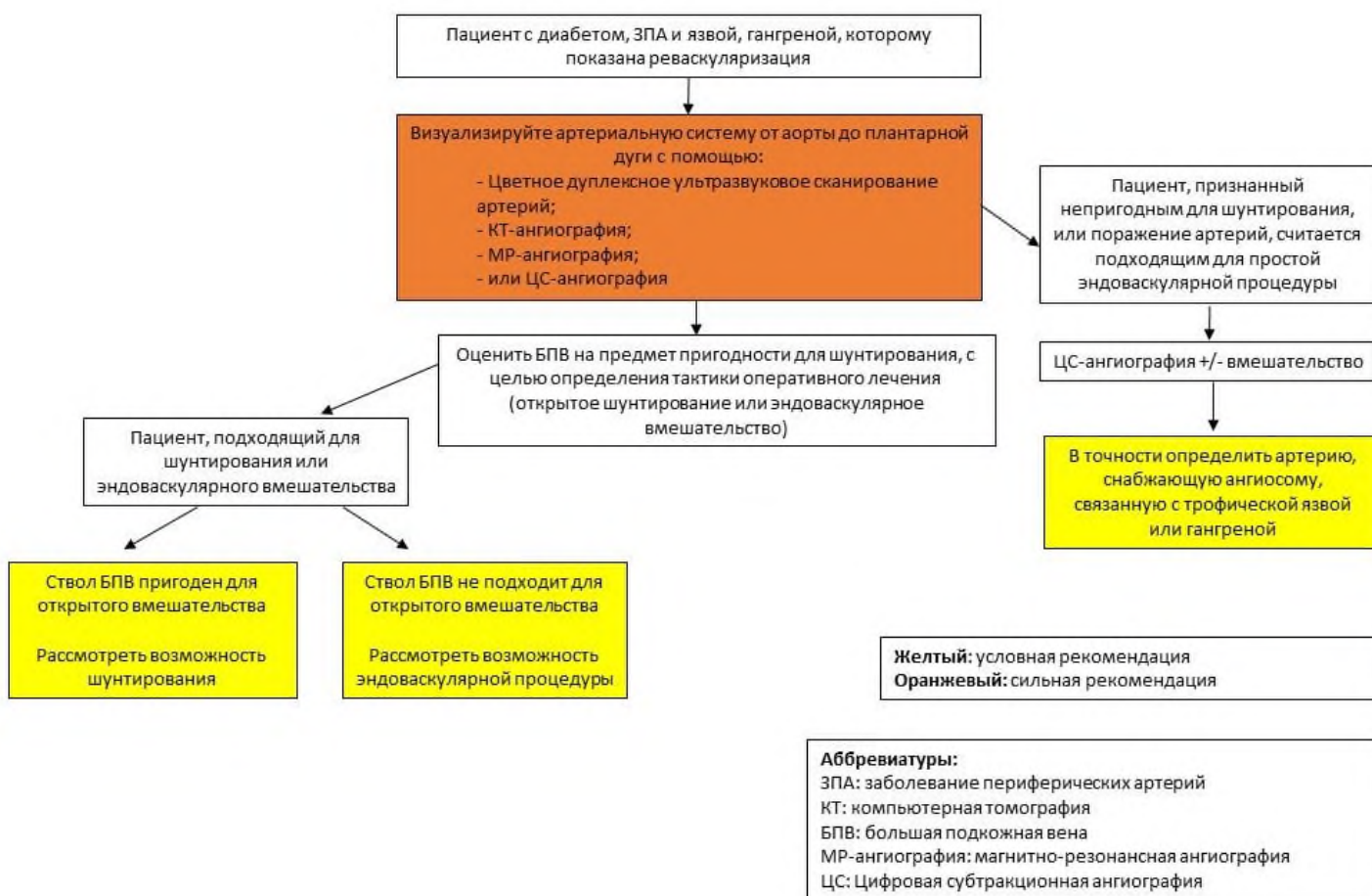
Поскольку в настоящее время BEST-CLI представляет собой единственное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) в этой области, степень достоверности доказательств для нашей рекомендации была умеренной. Учитывая значительные различия в исходах в исследовании BEST-CLI, мы рекомендуем рассматривать шунтирование в качестве предпочтительного варианта у пациентов с подходящей подкожной веной. Мы признаем, что эта рекомендация может привести к серьезным изменениям в политике многих центров, которые в настоящее время придерживаются принципа «сначала – эндоваскулярная операция» в отношении всех пациентов.

Во многих странах наша рекомендация может оказаться невыполнимой в краткосрочной перспективе из-за нехватки оборудования и опыта. Наконец, следует отметить, что в исследовании BEST-CLI эндоваскулярные процедуры могли быть выполнены в подвздошной и общей бедренной артериях для обеспечения оптимального притока крови к шунту, подчеркнув, что центр, занимающийся лечением ЗПА у пациентов с диабетом и язвой стопы, должен обладать теоретическим представлением и практическим опытом выполнения как эндоваскулярных, так и шунтирующих вмешательств. Кроме того, в некоторых центрах именно скорая доступность эндоваскулярного подхода может быть причиной выбора этого метода лечения, когда требуется срочная реваскуляризация или когда хирургический риск считается слишком высоким. По этим причинам, а также с учетом умеренной достоверности доказательств мы дали условную рекомендацию.

У пациентов с диабетом, в отношении которых рассматривается возможность реваскуляризации, не имеющих при этом подходящей односегментной БПВ для шунтирования, результаты исследования BEST-CLI были аналогичными для эндоваскулярного и хирургического шунтирования. Это утверждение согласуется с результатами нашего систематического обзора, в котором нерандомизированные и обсервационные исследования показали, что недостаточно доказательств для того, чтобы определить, какой метод реваскуляризации более предпочтителен – внутрисосудистый, открытый или гибридный. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Успешное дистальное венозное шунтирование может привести к значительному увеличению притока крови к стопе, но для этого обычно необходимы общая, спинальная или эпидуральная анестезия и наличие подходящей вены в качестве обходного канала (кондуита), как это было в исследовании BEST-CLI. Эндоваскулярная процедура имеет ряд логистических преимуществ, однако иногда для обеспечения адекватного кровотока в стопе требуются очень сложные вмешательства, а неудачное эндоваскулярное вмешательство может привести к худшему исходу при последующем выполнении открытой процедуры (107). За последние несколько десятилетий достигнуты значительные успехи в области эндоваскулярных методов, однако параллельно с этим мы наблюдали прогресс в области анестезии и периоперационного лечения, который помог улучшить результаты хирургических вмешательств. Поскольку не существует «универсального» подхода к терапии пациентов с диабетом, ЗПА и язвой(-ами) или гангреной стопы, важно, чтобы медицинский центр обладал опытом и возможностями для предоставления целого ряда вариантов лечения с использованием как эндоваскулярных, так и открытых методов. Мы рекомендуем, чтобы для каждого пациента, нуждающегося в реваскуляризации нижних конечностей, рассматривались все методы реваскуляризации (Рис. 2).



Рисунок 2: Подход к выбору сосудистого вмешательства для пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы.



Клинический вопрос: Как прямая ангиосомная реваскуляризация отличается от непрямой ангиосомной реваскуляризации у пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы?

Рекомендация 19: У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы процедуры реваскуляризации должны быть направлены на восстановление прямого кровотока хотя бы в одной из артерий стопы (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы, которым требуется реваскуляризация, оптимизация кровотока в стопе важна для того, чтобы повысить шансы на заживление и избежать ампутации.



Неполная реваскуляризация (включая лечение поражений артерий притока при наличии дистального поражения или шунтирование артерий «слепого сегмента» без оттока) может привести к задержке (или отсутствию) заживления раны и значительному риску ампутации. В идеале шунтирование проводится на сосуд оттока, который впадает в стопу. Однако шунтирование малоберцовой артерии (от которой зависит коллатерализация стопы) наиболее эффективно при наличии хороших коллатералей к стопе и при наличии проходимой артериальной дуги стопы (93). Проходимость артериальной дуги также ассоциируется с улучшением заживления ран и снижением риска большой ампутации (108).

Рекомендация 20: У пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы, которому проводится эндоваскулярная процедура, при возможности или целесообразности следует выбирать для проведения ангиографии артерию, которая снабжает анатомическую область язвы (Условная; Очень низкий).

Обоснование: Ангиосомы – это трехмерные участки кожи и ткани, кровоснабжаемые общей артерией. 6 ангиосом стопы и области голеностопного сустава кровоснабжаются: задней большеберцовой артерией ($n = 3$), малоберцовой артерией ($n = 2$) и передней большеберцовой артерией ($n = 1$) (Рис. 3). Коммуникации между ангиосомами включают прямые артериально-артериальные соединения, а также «choke»-сосуды (микроанастомозы), которые соединяют соседние ангиосомы (108–110). Эффект/влияние реваскуляризации на основе ангиосом на заживление ран и предотвращение ампутаций (больших и малых) при лечении осложнений со стороны стопы, связанных с диабетом, остается спорным.

Прямая реваскуляризация подразумевает реваскуляризацию большеберцовой артерии, снабжающей ангиосому, в которой произошла утрата ткани. Альтернативой этому является непрямая реваскуляризация, когда большеберцовая артерия, подвергающаяся лечению, представляет собой артерию, в которой успешный приток крови к стопе наиболее вероятен при использовании эндоваскулярных методов, или которая считается лучшим сосудом оттока бассейна большеберцовой артерии для анастомоза при шунтировании, но не снабжает непосредственно пораженную область утраты ткани. Наш систематический обзор показал, что процедуры открытой реконструкции сосудов были одинаково эффективны независимо от того, проводилась ли прямая или непрямая реваскуляризация пораженной ангиосомы стопы (105).

Кроме того, результаты в отношении заживления и ампутации при прямой и непрямой внутрисосудистой реваскуляризации показывают, что если возможна прямая реваскуляризация, то время заживления язв у пациентов с диабетом может быть сокращено, а большая ампутация предотвращена (по сравнению с непрямой реваскуляризацией). Данных для определения того, превосходит ли прямая реваскуляризация непрямую в предотвращении малой ампутации, недостаточно (111). Непрямая реваскуляризация с коллатеральными ассоциировалась с заживлением раны и сохранением конечности, результаты в отношении которых были схожи с таковыми при прямой реваскуляризации и значительно лучшими, чем в когортах с непрямой реваскуляризацией без коллатералей (112–116).

В большинстве исследований, включенных в наш систематический обзор, использовались эндоваскулярные процедуры, и данные, вероятно, свидетельствуют в пользу прямой реваскуляризации.

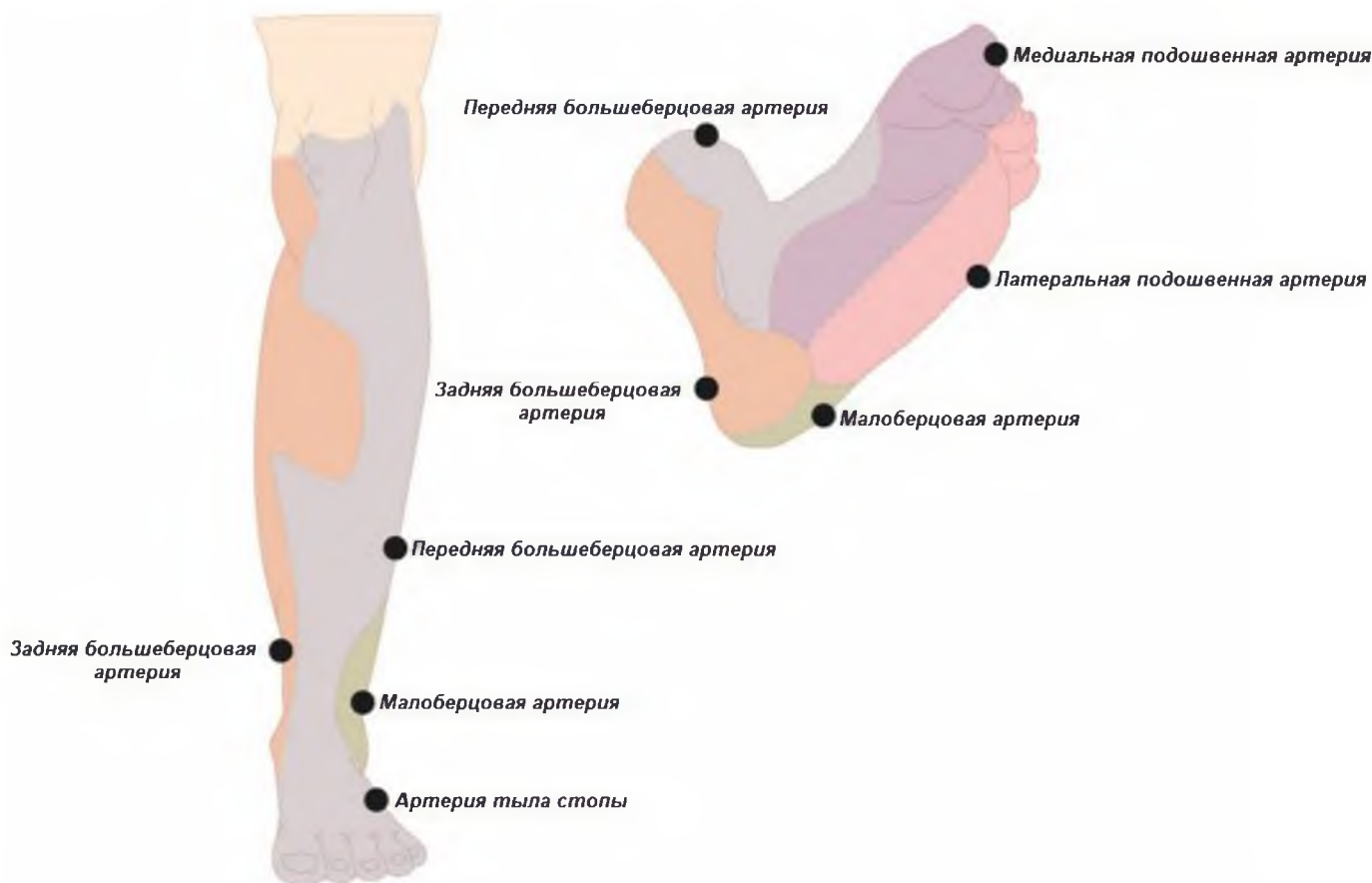


При проведении шунтирования разница в заживлении и исходах ампутации через 12 месяцев между прямой и непрямой реваскуляризацией была незначительной (116–119). Эти исследования имели высокий риск необъективности, не были рандомизированными (маловероятно, что рандомизирование когда-либо будет возможно) и в основном были ретроспективными. О таких исходных показателях, как стадия раны/стопы (например, по Wifl) и степень утраты тканей, сообщалось нечасто. Гетерогенность включенных исследований оказалась высокой, что не позволило провести метаанализ данных. Вероятно, это связано с высокой вариабельностью характеристик участников и стадий раны (степень утраты тканей, тяжесть ишемии, наличие инфекции). Поэтому сравнение первичных исходов (заживление/ампутация) или неблагоприятных событий представляется проблематичным. На основании имеющихся данных представляется, что прямая реваскуляризация может улучшить результаты, поэтому мы сочли, что эта процедура, вероятно, будет предпочтительнее для пациентов, получающих лечение в целях улучшения заживления и предотвращения ампутации. Однако, по мнению Редакционной коллегии, существует вероятность значительного разброса мнений пациентов из-за отсутствия доказательств преимущества одного подхода перед другим. Такие факторы, как тяжесть ишемии и утраты тканей (например, по классификации Wifl) и пригодность пациента к процедуре/наличие сопутствующих заболеваний, а также доступность специалистов и стоимость процедур (которая может различаться в разных регионах/странах), определяют принятие решения о варианте процедуры, который считается подходящим, и эти факторы также оказывают влияние на выбор стратегии лечения. В нескольких работах отмечалось, что лишь малая часть ран стопы и голеностопного сустава в сериях исследований соответствовала одной отдельной ангиосоме. Kret и соавт. (120) установили, что только 36% ран в серии исследований соответствовали одной выделенной ангиосоме.

Аналогичным образом Aerden et al. (121) обнаружили, что трудно распределить пациентов для выполнения прямой и непрямой реваскуляризации из-за наличия множественных ран, а также больших ран, которые кровоснабжались в пределах более чем одной ангиосомы. По мнению Редакционной коллегии, в таких случаях предпочтение следует отдавать артерии с оптимальными характеристиками. Многие врачи рассматривают возможность лечения и второго сосуда, кровоснабжающего рану, хотя доказательств в пользу такого подхода недостаточно (105).



Рисунок 3. Распределение ангиосом в голени и стопе.



Клинический вопрос: Предсказывают ли результаты перфузии при реваскуляризации выздоровление, большую ампутацию или необходимость дальнейшей реваскуляризации у пациента с диабетом и язвой стопы?

Рекомендация 21: У пациента с диабетом и язвой или гангреной стопы, перенесшего реваскуляризацию, следует объективно оценить адекватность перфузии, например, с помощью неинвазивных прикроватных тестов (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: Имеется мало данных о прогностической способности показателей перфузии после реваскуляризации в отношении исходов заживления или ампутации, а также необходимости дальнейшей реваскуляризации у пациентов с диабетом. Однако адекватная перфузия необходима для заживления ран, а клинический осмотр зачастую слишком ненадежен. Для ЗПА, связанного с диабетом, характерно образование атеросклеротических бляшек, которые имеют протяженный и диффузный характер и чаще всего поражают дистальные отделы сосудистого русла. При эндоваскулярном лечении поражений голени часто не удается достичь долгосрочной проходимости сосуда (122).



Поэтому необходимо регулярно оценивать перфузию после реваскуляризации из-за риска окклюзии/рестеноза после вмешательства. Эта оценка должна проводиться в сочетании с регулярной оценкой поражения стопы, чтобы определить, действительно ли происходит заживление. Мы рекомендуем, чтобы реваскуляризация была направлена на максимально возможное улучшение перфузии стопы, что зависит от индивидуальных особенностей пациента. В связи с отсутствием данных, определяющих оптимальные сроки наблюдения, и вероятностью того, что они могут варьировать в зависимости от используемого метода исследования, мы сделали заявление о принципе надлежащей практики, основанное на косвенных данных и экспертных мнениях.

Рекомендация 22: Лечение пациента с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы должно осуществляться междисциплинарной командой в рамках комплексного плана лечения (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: Как уже говорилось в нескольких частях данного Руководства и в других Руководствах МРГДС по диагностике и ведению пациентов с диабетом и язвой стопы, восстановление перфузии стопы представляет собой лишь часть лечения, которое должно осуществляться междисциплинарной командой (77). Отсутствие доступа к специализированной помощи связано с худшими результатами лечения поражений стопы. В сельских и отдаленных районах, а также в регионах, где доступ к специалистам затруднен, для обеспечения междисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи необходимо создать системы направления к специалистам (например, виртуальные системы) (123). Таким образом, любая процедура реваскуляризации должна быть частью комплексного плана лечения, в котором рассматриваются и другие важные вопросы, в том числе: оперативное лечение сопутствующей инфекции, регулярная дезинфекция раны, биомеханическая разгрузка, контроль уровня глюкозы в крови, снижение сердечно-сосудистого риска и лечение сопутствующих заболеваний (123). Более того, после заживления язвы риск ее рецидива составляет, согласно нескольким исследованиям, до 50% в течение 5 лет, поэтому необходимо принимать профилактические меры, а многие пациенты нуждаются в длительном наблюдении у специалиста по профилактике осложнений со стороны стопы (23).

Клинический вопрос: Какие медицинские процедуры следует рекомендовать пациенту с диабетом, ЗПА и язвой стопы для профилактики серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (HCCC (MACE)), серьезных неблагоприятных событий со стороны конечностей (HCK (MALE)) и смерти?

MACE* определяется как совокупность нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти.

MALE* определяется как развитие тяжелой ишемии нижней конечности, приводящей к сосудистому вмешательству или большой ампутации нижней конечности.

* Эти определения несколько отличаются в разных исследованиях.



Пациенты с диабетом и ЗПА (с язвой стопы или без нее) подвержены очень высокому сердечно-сосудистому риску. Цели в отношении факторов сердечно-сосудистого риска всегда должны быть индивидуальными с учетом прогнозируемой продолжительности жизни, ожидаемой пользы, лечебной нагрузки, потенциальных лекарственных взаимодействий и нежелательных эффектов терапии. Принимая во внимание эти соображения, Редакционная коллегия предлагает следующие цели лечения для снижения риска серьезных неблагоприятных событий со стороны конечностей и сердечно-сосудистой системы в будущем:

Рекомендация 23: У пациента с диабетом и ЗПА должны быть следующие целевые уровни параметров:

- Гликированный гемоглобин (HbA1c) <8% (<64 ммоль/моль), однако может потребоваться более высокий целевой уровень в зависимости от риска тяжелой гипогликемии;
- Артериальное давление <140/90 мм рт. ст., однако может потребоваться более высокий целевой уровень в зависимости от риска ортостатической гипотензии и других побочных эффектов;
- Целевой уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) со снижением на ≥50% от исходного значения. При переносимости высокоинтенсивной терапии статинами (с эзетимибом или без него) рекомендуемый целевой уровень ЛПНП составляет <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (Принцип надлежащей практики).

Рекомендация 24: В отношении лиц с диабетом и симптомным ЗПА:

- необходимо назначение однокомпонентной антитромбоцитарной терапии;
- клопидогрел может рассматриваться в качестве терапии первого выбора как предпочтение аспирина;
- комбинированная терапия аспирином (от 75 мг до 100 мг 1 раз в день) и ривароксабаном в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) может рассматриваться для пациентов без высокого риска кровотечения (Принцип надлежащей практики).

Рекомендация 25: У пациента с диабетом 2 типа и заболеванием периферических артерий:

- с показателем расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) >30 мл/мин/1,73 м² назначение ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) или агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа с доказанной пользой в отношении сердечно-сосудистых заболеваний должно быть рассмотрено независимо от уровня глюкозы в крови;
- не следует начинать ингибитор(-ы) SGLT-2 у пациентов с язвой или гангреной стопы, связанной с диабетом, и следует рассмотреть возможность временного прекращения приема этих препаратов до заживления раны на пораженной стопе (Принцип надлежащей практики).

Обоснование: Редакционная коллегия решила не формулировать собственные рекомендации по фармакологическим вмешательствам у пациентов с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы с целью снижения сердечно-сосудистого риска или для профилактики основных событий со стороны конечности, как определено выше. В условиях, когда существует целый ряд рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом и кардиоваскулярными заболеваниями, еще одно руководство не принесет видимой пользы.



Мы решили взять за основу сформулированные принципы надлежащей практики, Глобальные сосудистые рекомендации по ХИУПК, подготовленные ESVS, SVS и Всемирной федерацией сосудистых обществ (WFVS) (17), поскольку в них рассматривается конкретная популяция пациентов с ХИУПК. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии соответствуют недавним рекомендациям по антитромботической терапии ESVS (124). При необходимости мы использовали рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и другие руководства по заболеваниям периферических артерий (Европейского общества кардиологов [ESC] – ESVS, Европейского общества сосудистой медицины [ESVM], ESC – EASD, ESC – Европейского общества по атеросклерозу [EAS]) (13–16, 18–20).

ЗПА протекает более агрессивно у больных диабетом по сравнению с лицами, не страдающими им, с повышенным риском ампутации голени. Кроме того, сочетание диабета и ЗПА связано с высоким риском развития осложнений в других отделах сосудистого русла. Как уже говорилось ранее, у пациентов с ишемической язвой стопы, связанной с диабетом, общая 5-летняя сердечно-сосудистая смертность составляет ~50% (125). Поэтому, согласно международным рекомендациям нескольких крупных сосудистых и диабетологических ассоциаций, эти пациенты должны рассматриваться как имеющие очень высокий сердечно-сосудистый риск и получать соответствующее лечение. С другой стороны, помимо периферической нейропатии у них обычно имеются и другие осложнения, связанные с диабетом, а также несколько сопутствующих заболеваний, что приводит к значительному бремени болезней и многочисленных лекарственных препаратов (27). Многие больные – это пожилые, немощные люди, живущие в сложных социально-экономических условиях, с низким качеством жизни (126, 127).

Поэтому очень важно, чтобы контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у таких лиц был индивидуальным как часть процесса совместного принятия решений с учетом прогнозируемой продолжительности жизни, осложнений/сопутствующих заболеваний, связанных с диабетом, ожидаемой пользы, лечебной нагрузки, взаимодействия препаратов и нежелательных эффектов терапии. Такое лечение должно осуществляться медицинским работником(-ами), обладающим(-ми) достаточным опытом контроля факторов сердечно-сосудистого риска и гликемии, предпочтительно лицом(-ами), входящим(-ми) в состав междисциплинарной команды по лечению поражений стоп при диабете.

Цели по уровню гликемии

Как указано в рекомендациях ADA и ESC-EASD, близкая к норме гликемия с уровнем HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль) снижает частоту микрососудистых осложнений (15, 19). Более жесткий контроль уровня глюкозы, начатый на ранних стадиях диабета у молодых пациентов, приводит к уменьшению частоты макрососудистых осложнений, т. е. сердечно-сосудистых исходов, в течение 20 лет. Такой гликемический контроль может оказать благоприятное воздействие на микрососудистые осложнения в более короткие сроки. Однако при использовании препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, назначение которых чревато тяжелой гипогликемией, может повыситься риск сердечно-сосудистых событий и смерти, о чем подробно говорится в рекомендациях ADA и ESC-EASD (15, 18). Поскольку многие пациенты с диабетом, язвой стопы и ЗПА имеют также атеросклеротические заболевания других сосудов, жесткий контроль уровня глюкозы может быть вреден.



Риск гипогликемии заметно ниже, если пациенты получают только метформин, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. Строгий контроль гликемии часто не показан лицам с ЗПА, диабетом и язвой стопы, поскольку риск гипогликемии превышает потенциальную пользу. В стандартах лечения 2022 г. ADA у таких лиц рекомендуется стремиться к уровню HbA1c <8% (<64 ммоль/моль), а в руководстве ESC-EASD 2019 г. – к уровню ниже 8–9% (<64–75 ммоль/л) (15, 18). Однако выбор целевого уровня зависит от таких факторов, как возраст, длительность диабета, наличие осложнений, сопутствующие заболевания и риск гипогликемии. Эти целевые уровни HbA1c выше, чем уровень, сформулированный в Глобальных сосудистых рекомендациях по ХИУПК (<7,0%, 53 ммоль/моль), однако, как обсуждалось выше, мы пришли к выводу, что риск такого жесткого контроля уровня глюкозы в крови в конкретной популяции слишком высок.

Цели по артериальному давлению

В руководстве ESC-EASD говорится, что в РКИ доказана польза (уменьшение частоты инсультов, коронарных событий и заболеваний почек) от снижения систолического АД до <140 мм рт. ст. и диастолического АД до <90 мм рт. ст. (15). Обычно для достижения таких уровней у пациентов с диабетом требуется прием нескольких препаратов. У более молодых пациентов (например, моложе 65 лет) уровень ниже 130/80 мм рт. ст. может быть рассмотрен, если нет противопоказаний для такого жесткого контроля АД и риск ортостатической гипотензии невелик. Как ADA, так и ESC-EASD подчеркивают важность индивидуального подхода к лечению, поскольку чрезмерно агрессивное снижение АД, как правило, не лишено риска у лиц пожилого возраста с диабетом, а также с множественными осложнениями и сопутствующими заболеваниями, связанными с диабетом. Поэтому мы рекомендуем для этих пациентов величину АД <140/90 мм рт. ст., но у более молодых лиц (например, <65 лет) и при небольшом риске неблагоприятных эффектов лечения можно рассматривать более низкие целевые уровни.

Цели по липидному профилю

Руководства ADA и EASD рекомендуют для пациентов с диабетом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями целевой уровень ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 ммоль/л) (18). В соответствии с подходом «чем ниже, тем лучше» последние исследования показывают, что более низкие уровни ЛПНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) могут быть полезны у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Поэтому в последних рекомендациях ESC-EASD и ESC-EAS рекомендуется, чтобы у таких пациентов целевыми были очень низкие уровни ЛПНП (15, 16). У лиц с повторными событиями в течение 2 лет в качестве целевого в рекомендациях ESC-EAS предлагается даже уровень ЛПНП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) (16). С помощью терапии статинами, такими как розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг, можно добиться заметного снижения уровня холестерина ЛПНП, если эти относительно простые методы лечения хорошо переносятся. Если цель не достигнута, можно добавить эзетимиб, который выпускается в таблетках в комбинации с обоими статинами. Эти препараты имеют ограниченные побочные эффекты у большинства (но не у всех) пациентов и относительно недороги.



Согласно последним рекомендациям ESC-EASD и ESC-EAS, уровень ЛПНП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) может быть целевым у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями (в течение 2 лет) на основании ограниченного числа РКИ, в которые было включено относительно небольшое количество участников с ХИУПК и диабетом. Для достижения упомянутого выше очень низкого уровня ЛПНП у части пациентов потребуется дополнительное лечение ингибиторов PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексинового типа 9). Ингибиторы PCSK9 – это моноклональные антитела, которые имеют ограниченное количество побочных эффектов, но их недостатками являются высокая стоимость и необходимость парентерального введения; в настоящее время существует очень мало данных об экономической эффективности ингибиторов PCSK9 у пациентов с диабетом, ЗПА и язвой или гангреной стопы. Кроме того, использование этих дорогостоящих препаратов проблематично во многих странах мира, и по этим причинам мы не включили рекомендацию по уровню ЛПНП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для нашей конкретной популяции, однако мы признаем, что в некоторых странах ингибиторы PCSK9 используются для достижения этих целей у лиц с рецидивирующими сердечно-сосудистыми событиями.

В соответствии с другими мероприятиями по снижению сердечно-сосудистого риска у этих, как правило, ослабленных, мультиморбидных пациентов лечение и его цели должны основываться на совместном принятии решений и подбираться индивидуально после тщательного взвешивания пользы, вреда и затрат. Цели лечения в отношении ЛПНП (и других показателей), указанные в наших рекомендациях, должны интерпретироваться не как абсолютные, а скорее как желаемые. Даже если цель будет достигнута лишь частично, это может привести к заметному снижению частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском. Хотя очень низкие уровни ЛПНП, возможно, достижимы не для всех, снижение ЛПНП до 50% может быть достигнуто во многих случаях с помощью вышеупомянутых эффективных статинов (и эзетимиба) с заметным снижением сердечно-сосудистого риска (13).

Дополнительные методы лечения

Антитромбоцитарная терапия

Во всех руководствах настоятельно рекомендуется антитромбоцитарная терапия в монорежиме у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или, более конкретно, с ХИУПК. Эти препараты снижают риск сердечно-сосудистых событий; в случае повышенного риска желудочного кровотечения у получающих аспирин в качестве дополнительного лечения следует рассмотреть возможность применения ингибитора протонной помпы. Единого мнения о том, какой препарат выбрать – клопидогрел или аспирин, – пока нет. В рекомендациях ADA и ESC-EASD для лиц с диабетом и сердечно-сосудистыми событиями аспирин является препаратом первого выбора, но не уточняется наличие ЗПА (15, 18). В последних рекомендациях ESVM, ESC-ESVS и GVG клопидогрел рассматривается как антитромбоцитарный препарат выбора у лиц с ЗПА. Эта рекомендация, в частности, основана на результатах исследования «Клопидогрел в сравнении с аспирином у пациентов с риском ишемических событий (CAPRIE)», в котором клопидогрел оказался более эффективным в снижении сердечно-сосудистого риска без увеличения риска кровотечений (128). Следует отметить, что только часть участников этого исследования имели ЗПА, из которых только 21 % страдали диабетом. Кроме того, метаанализ не показал какой-либо пользы от аспирина для пациентов с ЗПА (129).



Пост-специальный субанализ исследования CAPRIE показал, что клопидогрел превосходит аспирин в снижении частоты повторных ишемических событий у пациентов с диабетом (130). Относительное снижение риска было сопоставимо с таковым у пациентов без диабета, но из-за большего числа событий абсолютное снижение риска было еще бóльшим. Учитывая потенциальную пользу, мы предлагаем в условной рекомендации рассматривать клопидогрел в качестве препарата первого выбора в соответствии с вышеупомянутыми рекомендациями.

В качестве дополнительной альтернативы антитромбоцитарной монотерапии можно рассмотреть комбинированную терапию аспирином (100 мг 1 раз в день) и ривароксабаном в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день), в частности для лиц с низким риском кровотечений для профилактики сердечно-сосудистых событий, а также для уменьшения частоты ишемических событий в конечностях у пациентов с ХИУПК, как это предлагается в Глобальных сосудистых рекомендациях, ESVM и руководстве ESC-EASD (13) (17, 20). Это предположение основано на результатах исследования COMPASS, в котором эта комбинированная терапия была более эффективной, чем аспирин, но при этом ассоциировалась с повышением риска клинически значимых, в основном желудочно-кишечных, кровотечений (131). В этом исследовании ~38 % пациентов страдали диабетом, и польза от комбинированной терапии была одинаковой как для пациентов с диабетом, так и для лиц без него. Учитывая такую ограниченную доказательную базу и дополнительное бремя лечения в этой часто уязвимой когорте, мы ограничились принципом надлежащей практики.

Согласно рекомендациям по антитромботической терапии ESVS, у лиц без высокого риска кровотечения, подвергшихся эндоваскулярному вмешательству по поводу ЗПА нижних конечностей, может быть рассмотрен вопрос о проведении 1–6-месячного курса двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) для снижения риска НССС и НСК с последующим переходом на антитромбоцитарную терапию единственным препаратом (132). Аналогичным образом в отношении пациентов, которым проводится эндоваскулярное вмешательство и которые не подвержены высокому риску кровотечения, следует рассмотреть возможность применения аспирина (75–100 мг 1 раз в день) и ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) для снижения риска НССС и НСК (133, 134). Если риск кровотечения считается высоким, после вмешательства следует использовать однокомпонентную антитромбоцитарную терапию. Если клопидогрел назначается в дополнение к аспирину и низкодозированному ривароксабану после эндоваскулярного оперативного вмешательства, клопидогрел следует использовать только в течение <30 дней, так как при более длительном применении риск кровотечений, скорее всего, перевесит пользу (135).

Согласно рекомендациям по антитромботической терапии ESVS, у лиц, подвергшихся инфраингвинальной эндартерэктомии или шунтированию, без высокого риска кровотечения следует рассмотреть возможность применения аспирина (75–100 мг 1 раз в день) и ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) для снижения риска НССС и НСК. Аналогичным образом у пациентов, которым проводится операция инфраингвинального шунтирования с использованием аутогенной вены и которые не имеют высокого риска кровотечения, может быть рассмотрено лечение антагонистом витамина К для улучшения проходимости трансплантата (134, 136).



Дуплексное сканирование артерий после аутологичного шунтирования вен обычно рекомендуется проводить после процедуры для выявления стенозов трансплантата. Преимущества постпроцедурного наблюдения после эндоваскулярных вмешательств остаются неопределенными; мы предлагаем следовать местным протоколам.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

В последние годы становится все более очевидным, что некоторые ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1), которые первоначально были разработаны для снижения уровня глюкозы в крови, могут оказывать благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему у пациентов с диабетом 2 типа (18). Это действие не зависит от эффекта снижения уровня глюкозы в крови. В какой степени это преимущество можно наблюдать у больных диабетом 1 типа, у которых контроль уровня глюкозы с помощью этих препаратов имеет лишь ограниченный эффект (ингибиторы SGLT-2) или не играет никакой роли (агонисты GLP-1), еще предстоит установить. Лицам с показателем рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² эти препараты противопоказаны.

Поэтому мы советуем рассматривать эти препараты при диабете 2 типа и ЗПА с показателем рСКФ >30 мл/мин/1,73 м² после тщательного анализа и возможной корректировки назначения других препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, для предотвращения гипогликемии, но для SGLT-2-ингибиторов актуальны дополнительные предостережения.

В одном из РКИ ингибитор SGLT-2 канаглифлозин был ассоциирован с повышенным риском ампутации. Это не было заранее определенной конечной точкой и не наблюдалось ни в других исследованиях ингибиторов SGLT-2 (137), ни в долгосрочных проспективных исследованиях, как указано в консенсусном отчете ADA-EASD 2022 (138). Кроме того, в post-hoc анализах эти препараты оказывали благоприятное действие в отношении сердечно-сосудистой системы и почек у лиц с ЗПА (139). Однако лица с язвой стопы часто исключались из исследований SGLT-2-ингибиторов, и здесь необходимо учитывать еще одно предостережение. Кетоацидоз, связанный с диабетом, является редким, но серьезным побочным эффектом ингибиторов SGLT-2, а длительное голодание, острые заболевания и периоперационный период предрасполагают к развитию кетоацидоза. В таких ситуациях рекомендации ADA-EASD предлагают временно, т. е. за 3 дня до операции, прекратить прием препарата, (138). Как и в случае с ЗПА, при язве или гангрене стопы у пациентов с диабетом высок риск развития инфекции стопы или проведения одного или нескольких (срочных) хирургических вмешательств; мы предлагаем из прагматических соображений не начинать прием ингибиторов SGLT-2 у лиц, не принимающих эти препараты, и рассмотреть возможность временного прекращения их приема у пациентов, которые уже принимают эти препараты, до заживления пораженной стопы.



ПОСТСКРИПТУМ

Целевые показатели, обсуждаемые здесь, основаны на снижении числа сердечно-сосудистых событий, однако следует отметить, что это составная конечная точка и ее определение в разных исследованиях различно. Кроме того, НСК иногда определяется по-разному, а объем доказательств снижения числа неблагоприятных событий со стороны нижних конечностей у пациента с диабетом, ЗПА и язвой стопы с помощью фармакологического лечения небольшой. По этой причине мы не можем дать конкретную рекомендацию по этому вопросу.

ПРИОРИТЕТЫ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Среди основных ограничений настоящего Руководства – отсутствие проспективных рандомизированных исследований, противоречивость классификаций и представленных результатов, а также отсутствие разделения результатов для пациентов с ХИУПК с диабетом и без него. Данные о диагностике, прогнозе и лечении ЗПА в подавляющем большинстве случаев относятся к общей популяции. Имеется малое количество доказательств высокого уровня в отношении диагностики и ведения пациентов с диабетом и язвой стопы или гангреной, причем исследования часто включают только лиц с интактными стопами или содержат неадекватное описание (отражают неадекватный контроль) сопутствующих факторов, включая наличие нейропатии, язвы, инфекции или других факторов, способствующих неудовлетворительному исходу. Более того, лишь немногие исследования в когортах ХИУПК содержат субанализ для пациентов с диабетом, хотя они, вероятно, составляют большинство включенной в исследование популяции. Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения этой особой подгруппы пациентов с диабетом для улучшения общемировых результатов. Редакционная коллегия считает, что существует ряд приоритетных областей для будущих исследований. Наш систематический обзор прогностических возможностей прикроватных сосудистых тестов для прогнозирования исходов заживления язв стопы и ампутации у пациентов с диабетом показал отсутствие исследований достаточного качества для нескольких широкодоступных тестов, включая ППИ и $TcPO_2$, непоследовательное использование порогов измерения и отсутствие данных, изучающих влияние результатов комбинирования тестов. Новые технологии, позволяющие разработать оптимальные инструменты и показатели оценки перфузии нижних конечностей у пациентов с диабетом, язвой стопы и ЗПА для проведения реваскуляризирующей терапии, окажут неоценимую помощь в определении стратегий реваскуляризации для отдельных пациентов и в определении ситуаций, в которых показаны более агрессивные стратегии.



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какой группе пациентов с диабетом и язвой стопы, утратой тканей или гангреной наиболее полезна срочная реваскуляризации, и кто может получить пользу от первоначально планировавшегося лечения?

Рабочая группа подготовила принцип надлежащей практики, в котором попыталась определить, какие пациенты могут получить наибольшую пользу от срочной оценки состояния сосудов и реваскуляризации. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения факторов, связанных с пациентом и конечностью, и получение таких прогнозов может быть облегчено новыми методами прогнозирования, такими как машинное обучение (140).

2. Оказывают ли новые вспомогательные эндоваскулярные средства и методики, разработанные для инфрапоплитеальной реваскуляризации, положительное влияние на показатели проходимости и пациентоориентированные конечные точки (выживаемость без ампутации, улучшение заживления ран и качество жизни, связанное со здоровьем) у пациентов с диабетом, ЗПА и язвой стопы?

Для улучшения проходимости при эндоваскулярных вмешательствах разработан ряд новых технологий, включая баллоны и стенты с лекарственным покрытием и биорезорбируемые сосудистые скаффолды/стенты. Для лечения сильно кальцифицированных поражений разработаны устройства для атерэктомии и литотрипсии. Также внедрена венозная артериализация, чтобы попытаться реваскуляризовать сосуды у пациентов «без шансов» для реваскуляризации (141, 142). Роль и показания к этим вмешательствам в общей популяции с ХИУПК и, в частности, у больных диабетом, еще предстоит выяснить.

3. Выявить эффективные регенеративные методы лечения (например, клеточные или генные) для улучшения перфузии стопы у лиц с диабетом, язвой стопы и ЗПА, которые не являются кандидатами на стандартную реваскуляризацию.

Ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов из существующих) важен для формирования артериальных коллатералей в ответ на окклюзию артерии, а также для заживления ран. Диабет (и гипергликемия) связаны с нарушением ангиогенеза. Многие клеточные, генные и белковые терапевтических подходы уже опробованы и проходят испытания как для лечения ХИУПК с низкой вероятностью успеха, так и для заживления ран при диабете. В настоящее время не существует терапевтических средств, которые доказали свою эффективность, и испытания продолжаются (143).



ВКЛАД АВТОРОВ

Редакционную коллегию возглавил Роберт Фитридж (Robert Fitridge) (от имени МРГДС), сопредседателями были Роберт Дж. Хинчлиф (Robert J. Hinchliffe) (от имени ESVS) и Джозеф Л. Миллз (Joseph L. Mills) (от имени SVS) в качестве сопредседателей и при поддержке NCS (от имени МРГДС).

Вивьен Шюте (Vivienne Chuter) выступала в качестве ученого секретаря. Каждой из 3 организаций было поручено выбрать 6 признанных экспертов, чтобы создать международную междисциплинарную Редакционную коллегию из 18 членов. Было принято решение о создании глобальной междисциплинарной группы, включающей специалистов в таких дисциплинах, как сосудистая хирургия, ангиология, интервенционная радиология, сосудистая медицина, эндокринология, эпидемиология и подиатрия. Все члены Редакционной коллегии принимали участие в обобщении данных в систематических обзорах, которые были опубликованы отдельно, и в написании данного Руководства. Нескольким членам коллегии (председателю, ученому секретарю, Николаасу К. Шеперу (Nicolaas C. Schaper) и Микаэлю С. Конте (Michael S. Conte)) было поручено написать отдельные разделы. Все авторы рассматривали и обсуждали на заседаниях группы полученные доказательства, соотношение доказательств и решений по парадигме GRADE и каждую рекомендацию. Все авторы рассмотрели и согласовали окончательный вариант документа до его совместного рассмотрения и последующего представления на утверждение. Все члены рабочей группы прошли обучение по GRADE 1 уровня, а несколько ее членов прошли обучение по методологии составления рекомендаций (Университет МакМастера).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы хотели бы поблагодарить внешних экспертов за оценку наших положений PICO на предмет клинической значимости и в целях составления Руководства: Шрирам Нараянан (Sriram Narayanan), Сингапур, Рика Танака (Rica Tanaka), Япония, Исмаил Кассимджи (Ismail Cassimjee), ЮАР, Сюй Цзюнь (Xu Jun), Китай, Хайди Коркоран (Heidi Corcoran), Гонконг, Ямиле Хубиз (Yamile Jubiz), Колумбия, Цветалина Танкова (Tsvetalina Tankova), Болгария, а также представителей пациентов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Bus SA, Monteiro-Soares M, Game F, van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, et al.; IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3656.
- (2) Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.
- (3) Alaraajojen tukkiva valtimotauti [Current care guidelines: peripheral arterial disease]. *Duodecim*. 2010;126(12):1433-4 (In Finn.).
- (4) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- (5) Lucas NP, Macaskill P, Irwig L, Bogduk N. The development of a quality appraisal tool for studies of diagnostic reliability (QAREL). *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):854-61.
- (6) Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- (7) Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- (8) Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
- (9) Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
- (10) Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
- (11) Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
- (12) Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Sz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2023;28(3):189-96.
- (13) Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Suppl 102):1-79.
- (14) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. [2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Kardiologia Pol*. 2017;75(11):1065-160 (In Pol.).
- (15) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- (16) Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.



- (17) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al.; GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1s):S1–109.e33.
- (18) American Diabetes Association Professional Practice Committee. Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144–74.
- (19) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83–96.
- (20) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):111.
- (21) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter V, Fitridge R, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3654.
- (22) Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
- (23) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
- (24) Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1036–42.
- (25) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964–74.
- (26) Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021;50(5):323–30.
- (27) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18–25.
- (28) Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433–7.
- (29) Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(7):456–74.
- (30) Low Wang CC, Blomster JJ, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR, et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3274–84.
- (31) Ix JH, Miller RG, Criqui MH, Orchard TJ. Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial arterial calcification on X-ray in type 1 diabetes. *J Vasc Surg*. 2012;56(3):721–7.
- (32) Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon W M, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2843–9.
- (33) Yamine K, Hayek F, Assi C. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):2197–207.



- (34) Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3276.
- (35) Aubert CE, Cluzel P, Kemel S, Michel PL, Lajat-Kiss F, Dadon M, et al. Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes—a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2014;31(2):192–9.
- (36) Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(9):2206–10.
- (37) Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002;25(1):113–20.
- (38) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317–24.
- (39) Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):29S–36S.e1-2.
- (40) Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71–126.
- (41) Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a Diabetic Foot. *JAMA*. 2017;318(14):1387–8.
- (42) Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):3-21s.
- (43) National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Diabetic foot problems: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) copyright © NICE 2023; 2023.
- (44) Chuter V, Schaper N, Mills J, Hinchliffe R, Russell D, Azuma N, et al. The effectiveness of bedside investigations for diagnosing peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3683.
- (45) Casey S, Lanting S, Oldmeadow C, Chuter V. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019;12:39.
- (46) Wennberg PW. Approach to the patient with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2013;128(20):2241–50.
- (47) Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, Fenner C, Maynard W, Budge J, et al. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med*. 2018;35(7):895–902.
- (48) Babaei MR, Malek M, Rostami FT, Emami Z, Madani NH, Khamseh ME. Non-invasive vascular assessment in people with type 2 diabetes: Diagnostic performance of Plethysmographic-and-Doppler derived ankle brachial index, toe brachial index, and pulse volume wave analysis for detection of peripheral arterial disease. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(3):282–9.
- (49) Dinesh R, Vinod KV, Ramkumar G. Comparison of resting/postexercise ankle-brachial index and transcutaneous partial pressure of oxygen for noninvasive diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Med J Armed Forces India*. 2023;79(2):157–64.



- (50) Fejfarova V, Matuska J, Jude E, Pithova P, Flekac M, Roztocil K, et al. Stimulation TcPO₂ Testing Improves Diagnosis of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Foot. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:744195.
- (51) Hur KY, Jun JE, Choi YJ, Lee JH, Kim DJ, Park SW, et al. Color doppler ultrasonography is a useful tool for diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus patients with ankle-brachial index 0.91 to 1.40. *Diabetes Metab J*. 2018;42(1):63–73.
- (52) Normahani P, Poushpas S, Alaa M, Bravis V, Sounderajah V, Aslam M, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-care Tests Used to Detect Arterial Disease in Diabetes: TEsting for Arterial Disease in Diabetes (TrEAD) Study. *Ann Surg*. 2022;276(5):e605–12.
- (53) Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease. *Arch Plast Surg*. 2012;39(3):227–31.
- (54) Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care*. 2009;32(4):e44.
- (55) Bevilacqua NJ, Rogers LC, Armstrong DG. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S81–3.
- (56) Hering J, Angelkort B, Keck N, Wilde J, Amann B. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot. *Vasa*. 2010;39(1):67–75.
- (57) Tsai CY, Chu SY, Wen YW, Hsu LA, Chen CC, Peng SH, et al. The value of Doppler waveform analysis in predicting major lower extremity amputation among dialysis patients treated for diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):181–8.
- (58) Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(3):398–407.
- (59) Wallin L, Björnsson H, Stenström A. Fluorescein angiography for predicting healing of foot ulcers. *Acta Orthop Scand*. 1989;60(1):40–4.
- (60) Zhang S, Wang S, Xu L, He Y, Xiang J, Tang Z. Clinical outcomes of transmetatarsal amputation in patients with diabetic foot ulcers treated without revascularization. *Diabetes Therapy*. 2019;10(4):1465–72.
- (61) Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):1475–82.
- (62) Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vögele J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischaemia. *Vasc Med*. 2006;11(2):69–74.
- (63) Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):377–83.
- (64) Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jörneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(1):147–51.
- (65) Bunt TJ, Holloway GA. TcPO₂ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. *Ann Vasc Surg*. 1996;10(3):224–7.
- (66) Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):110–7.



- (67) Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(4):440–6.
- (68) Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):781–8.
- (69) Manu CA, Slim H, Huang D, Wilkins CJ, Vas PRJ, Rashid H, et al. Isolated low toe-brachial index is associated with increased mortality and morbidity: a retrospective cohort study. *J Wound Care.* 2021;30(1):65–73.
- (70) Mennes OA, van Netten JJ, van Baal JG, Slart R, Steenbergen W. The Association between Foot and Ulcer Microcirculation Measured with Laser Speckle Contrast Imaging and Healing of Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med.* 2021;10(17):3844.
- (71) Rajagopalan C, Viswanathan V, Rajsekar S, Selvaraj B, Daniel L. Diabetic foot ulcers - comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2018;38:179–84.
- (72) Faris I, Duncan H. Skin perfusion pressure in the prediction of healing in diabetic patients with ulcers or gangrene of the foot. *J Vasc Surg.* 1985;2(4):536–40.
- (73) Chuter VH, Schaper N, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. A systematic review of the prognostic capacity of lower limb vascular bedside investigations for diabetes-related foot disease outcomes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3701.
- (74) Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3244.
- (75) McIlhatten A, Lanting SM, Chuter VH, Fitridge R. The prognostic capacity of measures of microvascular function on diabetes related foot ulcer healing: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023.
- (76) Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia.* 2016;59(7):1542–8.
- (77) Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al.; IWGDF Editorial Board. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3657.
- (78) Mills JL, Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischaemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014;59(1):220–34.e1-2.
- (79) van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's Choice - The Prognostic Value of the WIFI Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(3):362–71.
- (80) Andersen CA, McLeod K, Steffan R. Diagnosis and treatment of the invasive extension of bacteria (cellulitis) from chronic wounds utilising point-of-care fluorescence imaging. *Int Wound J.* 2022;19(5):996–1008.
- (81) Fujii M, Terashi H, Yokono K, Armstrong DG. The Degree of Blood Supply and Infection Control Needed to Treat Diabetic Chronic Limb-Threatening Ischemia with Forefoot Osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2021;111(2):Article_4.



- (82) Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2017;65(6):1698–705.e1.
- (83) Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1473–81.
- (84) Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black JH, 3rd, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2018;67(5):1455–62.
- (85) Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg.* 2017;66(2):488–98.e2.
- (86) Yang S, Gu Z, Lu C, Zhang T, Guo X, Xue G, et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Markers of Wound Healing Impairment in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated in a Multidisciplinary Setting. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(1):16–27.
- (87) Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):939–44.
- (88) Neagu C, Doran H, Buzea A, Agache A, Georgescu D, Patrascu T. Algorithm of Medical-Surgical Treatment in the Peripheral Arterial Disease of the Diabetic Patient. *Maedica.* 2020;15(3):310.
- (89) Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, Pounds LC, Davies MG. Outcomes of isolated inframalleolar interventions for chronic limb-threatening ischaemia in diabetic patients. *J Vasc Surg.* 2020;71(5):1644–52.e2.
- (90) Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black JH, 3rd, et al. Quantifying the costs and profitability of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):233–40.
- (91) Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Black JH, 3rd, Lum YW, Abularrage CJ. Evaluation of revascularization benefit quartiles using the Wound, Ischemia, and foot Infection classification system for diabetic patients with chronic limb-threatening ischaemia. *J Vasc Surg.* 2021;74(4):1232–9.e3.
- (92) Pena G, Kuang B, Edwards S, Cowled P, Dawson J, Fitridge R. Factors Associated With Key Outcomes in Diabetes Related Foot Disease: A Prospective Observational Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):233–40.
- (93) Ricco JB, Gargiulo M, Stella A, Abualhin M, Gallitto E, Desvergnés M, et al. Impact of angiosome- and nonangiosome-targeted peroneal bypass on limb salvage and healing in patients with chronic limb-threatening ischaemia. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1479–87.
- (94) Lepäntalo M, Mätzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11(2):153–7.
- (95) Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3279.



- (96) Noronen K, Saarinen E, Albäck A, Venermo M. Analysis of the Elective Treatment Process for Critical Limb Ischaemia with Tissue Loss: Diabetic Patients Require Rapid Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(2):206–13.
- (97) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3648.
- (98) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3687.
- (99) Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JL, Sr., Armstrong DG. A stepwise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100(5):401–5.
- (100) Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW, Jr., Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care.* 2008;31(1):26–9.
- (101) Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2009;23(1):49–53.
- (102) Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage.* 2010;56(3):44–50.
- (103) Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1879–82.
- (104) Dunning T. Integrating palliative care with usual care of diabetic foot wounds. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:303–10.
- (105) Chuter VH, Schaper NC, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt C, et al. Effectiveness of revascularisation procedures in people with diabetes-related foot ulcer and gangrene: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3700.
- (106) Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischaemia. *New Engl J Med.* 2022;387(25):2305–16.
- (107) Meecham L, Patel S, Bate GR, Bradbury AW. Editor's Choice - A Comparison of Clinical Outcomes Between Primary Bypass and Secondary Bypass After Failed Plain Balloon Angioplasty in the Bypass versus Angioplasty for Severe Ischaemia of the Limb (BASIL) Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(5):666–71.
- (108) Troisi N, Turini F, Chisci E, Ercolini L, Frosini P, Lombardi R, et al. Pedal arch patency and not direct-angiosome revascularization predicts outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Int Angiol.* 2017;36(5):438–44.
- (109) Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* 1987;40(2):113–41.
- (110) Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):261s–93s.



- (111) Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P, Cusaro C, Stecco A, Parziale G, et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):637–44.
- (112) Acín F, Varela C, López de Maturana I, de Haro J, Bleda S, Rodriguez-Padilla J. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischaemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *Int J Vasc Med*. 2014;2014:270539.
- (113) Alexandrescu VA, Brochier S, Limbba A, Balthazar S, Khelifa H, De Vreese P, et al. Healing of Diabetic Neuroischemic Foot Wounds With vs Without Wound-Targeted Revascularization: Preliminary Observations From an 8-Year Prospective Dual-Center Registry. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):20–30.
- (114) Bekeny JC, Alfawaz A, Day J, Naz I, Attinger CE, Fan KL, et al. Indirect Endovascular Revascularization via Collaterals: A New Classification to Predict Wound Healing and Limb Salvage. *Ann Vasc Surg*. 2021;73:264–72.
- (115) Zheng XT, Zeng RC, Huang JY, Pan LM, Su X, Wu ZH, et al. The Use of the Angiosome Concept for Treating Infrapopliteal Critical Limb Ischemia through Interventional Therapy and Determining the Clinical Significance of Collateral Vessels. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:41–9.
- (116) Špillarová K, Settembre N, Biancari F, Albäck A, Venermo M. Angiosome Targeted PTA is More Important in Endovascular Revascularisation than in Surgical Revascularisation: Analysis of 545 Patients with Ischaemic Tissue Lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):567–75.
- (117) Azuma N, Uchida H, Kokubo T, Koya A, Akasaka N, Sasajima T. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(3):322–8.
- (118) Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, Gaertner S, Geny B, Thaveau F, et al. Long-term outcomes of direct and indirect below-the-knee open revascularization based on the angiosome concept in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(4):983–9.
- (119) Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg*. 2009;23(3):367–73.
- (120) Kret MR, Cheng D, Azarbal AF, Mitchell EL, Liem TK, Moneta GL, et al. Utility of direct angiosome revascularization and runoff scores in predicting outcomes in patients undergoing revascularization for critical limb ischaemia. *J Vasc Surg*. 2014;59(1):121–8.
- (121) Aerden D, Denecker N, Gallala S, Debing E, Van den Brande P. Wound morphology and topography in the diabetic foot: hurdles in implementing angiosome-guided revascularization. *Int J Vasc Med*. 2014;2014:672897.
- (122) Mustapha J, Finton SM, Diaz-Sandoval LJ, Saab FA, Miller LE. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with infrapopliteal arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):e003468.
- (123) McDermott KM, Srinivas T, Abularrage CJ, eds. Multidisciplinary approach to decreasing major amputation, improving outcomes, and mitigating disparities in diabetic foot and vascular disease. *Seminars in Vascular Surgery*; Elsevier, 2022.



- (124) Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890–909.
- (125) Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:136–44.
- (126) Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et al. Importance of factors determining the low health-related quality of life in people presenting with a diabetic foot ulcer: the Eurodiale study. *Diabet Med*. 2013;30(11):1382–7.
- (127) Ribu L, Hanestad BR, Moum T, Birkeland K, Rustoen T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. *Qual Life Res*. 2007;16(2):179–89.
- (128) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–39.
- (129) Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301(18):1909–19.
- (130) Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(6):625–8.
- (131) Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2306–15.
- (132) Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt CA, Bellmunt-Montoya S, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(5):627–89.
- (133) Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *New Engl J Med*. 2020;382(21):1994–2004.
- (134) Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, Baumgartner I, Behrendt C-A, Bellmunt-Montoya S, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(5):627–89.
- (135) Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety. *Circulation*. 2020;142(23):2219–30.
- (136) Group DBOAoAS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *The Lancet*. 2000;355(9201):346–51.
- (137) Arnott C, Huang Y, Neuen BL, Di Tanna GL, Cannon CP, Oh R, et al. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1753–66.
- (138) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66.



- (139) Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, Perkovic V, Heerspink HJL, Neuen BL, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: Data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(6):1072–83.
- (140) Xie P, Li Y, Deng B, Du C, Rui S, Deng W, et al. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer. *Int Wound J.* 2022;19(4):910–8.
- (141) Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P, Chandra V, Prent A, Lee J, et al. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg.* 2020;71(6):2152–60.
- (142) Shishehbor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF, Dua A, Martínez-Trabal JL, Bunte MC, et al. Transcatheter Arterialization of Deep Veins in Chronic Limb-Threatening Ischemia. *New Engl J Med.* 2023;388(13):1171–80.
- (143) Solly EL, Psaltis PJ, Bursill CA, Tan JTM. The Role of miR-181c in Mechanisms of Diabetes-Impaired Angiogenesis: An Emerging Therapeutic Target for Diabetic Vascular Complications. *Front Pharmacol.* 2021;12:718679.



Руководство по разгрузке язв стопы у пациентов с диабетом

Обновленная информация IWGDF 2023



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Sicco A. Bus^{1,2}, David G. Armstrong³, Ryan T. Crews⁴, Catherine Gooday⁵, Gustav Jarl^{6,7}, Klaus Kirketerp-Møller^{8,9}, Vijay Viswanathan¹⁰, Peter A. Lazzarini^{11,12}, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

ИНСТИТУТЫ

¹ Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Rehabilitation Medicine, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam, The Netherlands

² Amsterdam Movement Sciences, program Rehabilitation & Development, Amsterdam, The Netherlands

³ Southwestern Academic Limb Salvage Alliance (SALSA), Department of Surgery, Keck School of Medicine of University of Southern California (USC), Los Angeles, California, USA

⁴ Dr. William M. Scholl College of Podiatric Medicine's Center for Lower Extremity Ambulatory Research (CLEAR) at Rosalind Franklin University, North Chicago, Illinois, USA

⁵ Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals, Norwich, UK

⁶ Department of Prosthetics and Orthotics, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

⁷ University Health Care Research Center, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

⁸ Copenhagen Wound Healing Center, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁹ Steno Diabetes Center, Copenhagen, Denmark

¹⁰ MV Hospital for Diabetes, Chennai, India

¹¹ School of Public Health and Social Work, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia

¹² Allied Health Research Collaborative, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia





КРАТКИЙ ОБЗОР

Снижение механического напряжения, которому подвергаются ткани (разгрузка), – это, возможно, самый важный из множества видов терапевтического вмешательства в целях содействия заживлению язв(-ы) стопы при диабете. Издание содержит доказательное Руководство МРГДС 2023 г. по терапии разгрузкой, направленной на заживление язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом. Это обновленное издание Руководства МРГДС 2019 г.

Мы следовали методологии GRADE в формулировании клинических вопросов и важных результатов/исходов в формате PICO (Patient – Intervention – Control – Outcome – Пациент – Терапевтическое вмешательство – Контроль – Исход), осуществлении систематического обзора и метаанализов, разработке Таблиц итоговых суждений, составлении рекомендаций и обоснований для каждого вопроса. Каждая рекомендация основана на доказательствах, полученных в результате систематического обзора, экспертных мнениях при отсутствии доказательств и тщательном взвешивании итоговых суждений по шкале GRADE с учетом желаемых и нежелательных эффектов, достоверности доказательств, значимости для пациентов, необходимых ресурсов, экономической эффективности, принципов равенства, осуществимости и приемлемости.

В целях лечения нейропатической плантарной язвы переднего или среднего отдела стопы у пациента с диабетом рекомендуется использовать несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена в качестве терапии первого выбора. При наличии противопоказаний или непереносимости пациентом несъемного разгружающего приспособления следует рассмотреть возможность применения съемного приспособления для разгрузки высотой до уровня колена или лодыжки в качестве терапии второго выбора. В отсутствие разгружающих приспособлений следует рассмотреть возможность использования подходящей обуви в сочетании с разгрузочной прокладкой из войлочной пены как терапии третьего выбора. Если нехирургическое лечение разгрузкой не привело к излечению плантарной язвы переднего отдела стопы, следует рассмотреть удлинение ахиллова сухожилия, резекцию головки плюсневой кости, артропластику или плюсневую остеотомию. Для лечения нейропатической плантарной язвы или апикальной язвы пальца стопы, вызванной нарушением гибкости, следует применить тенотомию сгибателя пальца(-ев). В отношении лечения язв заднего отдела стопы, неплантарных язв или язв, осложненных инфекцией или ишемией, изложены дополнительные рекомендации. Все рекомендации обобщены в диаграмме (алгоритме) клинического процесса, чтобы облегчить внедрение Руководства в клиническую практику.

Изложенные рекомендации по разгрузке должны помочь медицинским специалистам обеспечить оптимальное лечение пациентов с язвами стопы при диабете, а также снизить риск инфицирования, госпитализации и ампутации у таких пациентов.



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

- 1a. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы в целях улучшения исходов заживления язвы использовать несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена в качестве терапии первой линии (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Средний).
- 1b. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, которому предписано несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена, использовать либо иммобилизирующие полноконтактные разгружающие повязки (ИППП), либо несъемный ортез волкер (walker) высотой до уровня колена, основываясь на наличии местных ресурсов и индивидуальных факторах пациента (Условная; Средний).
2. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, которому противопоказано или для которого непереносимо несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена, рассмотреть возможность использования съемного приспособления высотой до уровня колена или лодыжки в качестве разгружающей терапии второго выбора и настоятельно рекомендовать всегда пользоваться назначенным приспособлением во время двигательной активности с нагрузкой (Условная; Низкий).
3. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы в целях улучшения исходов заживления язвы не использовать (и инструктировать пациента не использовать) обувь заводского изготовления или стандартную терапевтическую обувь вместо приспособления для разгрузки (Сильная; Низкий).
4. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы в отсутствие приспособлений для разгрузки рассмотреть возможность использования подходящей обуви в сочетании с разгрузочной прокладкой из войлочной пены в качестве разгружающей терапии третьего выбора (Условная; Крайне низкий).
- 5a. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой области головки плюсневой кости, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, рассмотреть в целях улучшения исходов заживления язвы целесообразность удлинения ахиллова сухожилия в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Средний).
- 5b. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой области головки плюсневой кости, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, в целях улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность резекции плюсневой кости в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Низкий).
- 5c. При лечении пациента с диабетом и нейропатической язвой I пальца стопы, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, в целях улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность эндопротезирования сустава в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Низкий).



- 5d. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой в области II–V плюснефаланговых суставов, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, для улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность метатарзальной остеотомии в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Крайне низкий).
6. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой или апикальной язвой II–V пальцев стопы, вызванной нарушением подвижности пальца(-ев), рассмотреть возможность тенотомии сгибателя пальца(-ев) в целях стойкого заживления язвы стопы (Сильная; Средний).
7. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией легкой степени или ишемией легкой степени, рассмотреть возможность использования несъемного приспособления для разгрузки в целях улучшения исходов заживления язвы (Условная; Низкий).
8. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией легкой степени и (или) ишемией легкой степени либо инфекцией средней тяжести и (или) ишемией средней тяжести, в целях улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность использования съемного приспособления для разгрузки (Условная; Низкий).
9. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией средней тяжести и (или) ишемией средней тяжести либо тяжелой инфекцией и (или) тяжелой ишемией, в целях улучшения исходов заживления язвы следует в первую очередь лечить инфекцию и/или ишемию, предпочитая при этом съемное приспособление для разгрузки ее отсутствию в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (Сильная; Крайне низкий).
10. При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой заднего отдела стопы предпочесть несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена съемному разгрузочному приспособлению (Условная; Крайне низкий).
11. При лечении пациента с диабетом и неплантарной язвой стопы в целях улучшения исходов заживления язвы использовать съемное приспособление для разгрузки, модификации обуви, межпальцевые прокладки и ортезы или тенотомию сгибателя пальца(-ев) в зависимости от типа и локализации язв(-ы) стопы (Сильная; Крайне низкий).
12. При лечении пациента с диабетом и язвой стопы, которому предписано приспособление для разгрузки высотой до уровня колена или лодыжки, рекомендуется также использование подъема высоты обуви на контралатеральной конечности для повышения комфорта и равновесия во время ходьбы с приспособлением для разгрузки (Условная; Крайне низкий).



ВВЕДЕНИЕ

Язвенное поражение стопы при диабете представляет собой одну из главных причин инвалидности, смертности и нагрузки на систему здравоохранения в мире (1–5). Ежегодно язвы стопы при диабете возникают у 20 млн человек во всем мире (2, 4), и без надлежащего лечения заболевание может привести к развитию инфекции, госпитализации, ампутации и смерти (1–5). Таким образом, заживление язв стопы при диабете – это вопрос, стоящий перед здравоохранением в глобальном масштабе (1–5).

Наиболее распространенная причина язвенного поражения стопы при диабете – это значительное напряжение тканей стопы вследствие механической нагрузки и утрата защитной чувствительности (УЗЧ) (2, 6–8). УЗЧ как результат периферической нейропатии встречается у ~50% всех больных диабетом (2, 3, 9). Механическая нагрузка на ткани стопы складывается из плантарного давления и напряжения сдвига, накапливающихся во время повторяющихся циклов весовой нагрузки (2, 6–8). Периферическая нейропатия может также быть причиной изменений походки, деформации стопы и мягких тканей, что еще больше повышает напряжение тканей от нагрузки (7, 8, 10). После возникновения язвы стопы у пациента с диабетом процесс заживления хронически задерживается в отсутствие эффективной разгрузки (2, 6, 11).

Для эффективного заживления язвы стопы при диабете обычно требуется сочетание ряда терапевтических методов, включая местное лечение язв/ран, лечение инфекции и заболевания периферических артерий (ЗПА), а также разгрузку стопы/нижней конечности (12, 13). В указанных целях необходимы совместный командный подход представителей разных специальностей, а также сотрудничество с заинтересованным пациентом (13). Первые 3 из указанных выше методов рассматриваются в других частях Руководств МРГДС (13–16). У пациентов с нейропатическими язвами стопы при диабете разгрузка, как утверждается, является наиболее важным из видов терапевтического вмешательства для эффективного заживления (11–13, 17, 18). В клинической практике существует давняя традиция использования различных разгружающих приспособлений, обуви, хирургических методов и других видов терапии разгрузкой для лечения язв стопы (6, 19–22). Предыдущие версии Руководств МРГДС свидетельствуют о наличии достаточного количества доказательств в поддержку использования несъемных разгружающих приспособлений высотой до уровня колена для лечения плантарных язв переднего отдела стопы по сравнению со всеми другими видами разгрузки (11, 13, 19). Установлено также, что для подтверждения эффективности других методов, а также для своевременного информирования практикующих врачей необходимы более качественные исследования методов лечения язв(-ы) стопы (11, 19).

За последние 4 года проведен ряд новых исследований в области терапии разгрузкой, которые дополняют доказательную базу по лечению пациентов с язвенным поражением стопы при диабете (23–29). Заживление язв(-ы) по-прежнему признается ключевым, критически важным клиническим исходом для пациентов с язвой стопы при диабете. Однако другие исходы, имеющие значение для таких пациентов, все чаще находятся в центре внимания и также требуют тщательного рассмотрения при разработке рекомендаций и новых руководств по терапии разгрузкой с точки зрения влияния на плантарное давление, весовую нагрузку, приверженность режиму лечения, побочные эффекты, качество жизни и затраты.



Настоящее Руководство 2023 г., представляющее собой обновление издания Руководства МРГДС 2019 г. по разгрузке язв стопы при диабете, следует передовой методологии GRADE для разработки руководств, которая подразумевает учет всех новых доказательств и важных результатов в целях предоставления современных международных рекомендаций и обоснований, основанных на доказательствах (19). Документ образует часть серии новых Руководств МРГДС, включая издания по классификации язв, ЗПА, инфекции, заживлению ран, профилактике и нейроостеоартропатии Шарко (НОАШ) (14–16, 30–32).

НОВОЕ В ЭТОМ ИЗДАНИИ

Мы внесли изменения в обновленное Руководство по терапии разгрузкой 2023 г. по сравнению с предыдущим Руководством 2019 г. Основные изменения перечислены ниже:

- Использован более обстоятельный методологический подход GRADE к созданию Руководства и лежащему в его основе систематическому обзору путем проведения метаанализов, оценки степени эффективности, достоверности (качества) доказательств с возможностью выбора градации уровня доказательств «крайне низкий», а также посредством разработки таблиц сводных результатов и Таблиц итоговых суждений.
- Добавлены новые клинические вопросы относительно разгружающих приспособлений высотой до уровня лодыжки, плантарных язв и язв пальцев стопы, сочетанной терапии, образовательной и психологической помощи, а также разгрузки контралатеральной конечности.
- Добавлены новые важные клинические исходы, включая стойкое заживление, равновесие при ходьбе и конкретные неблагоприятные эффекты/события, такие как возникновение нового язвенного поражения, падения, инфекции и ампутация.
- Съёмные приспособления для разгрузки высотой до уровня колена и лодыжки сгруппированы в одну рекомендацию в качестве терапии с помощью разгружающих приспособлений второго ряда, а не представлены в отдельных рекомендациях (как терапия второго и третьего ряда); соответственно, повышен уровень рекомендаций в отношении разгружающих приспособлений до уровня лодыжки. Последнее основано на дополнительных доказательствах, полученных за последние 4 года, и более тщательном следовании методологии GRADE.
- Добавлены 4 новые рекомендации по конкретным хирургическим вмешательствам по разгрузке вместо группирования их в одну рекомендацию.
- Добавлена рекомендация по разгрузке контралатеральной конечности.
- Обновлены сила 2 рекомендаций и достоверность доказательств в 9 рекомендациях на основе использования методологии GRADE.



МЕТОДЫ

В настоящем руководстве мы следовали ключевым шагам парадигмы GRADE «от доказательств к решению», включая: i) учреждение многосоставной экспертной группы для разработки Руководства; ii) определение ключевых клинических вопросов и важных исходов в формате PICO; iii) проведение систематических обзоров и строгих оценок всех доступных доказательств, соотносящихся с клиническими вопросами; iv) оценку итоговых суждений по каждому вопросу; v) разработку рекомендаций и их обоснование на основе этих итоговых суждений; vi) консультирование со всеми заинтересованными сторонами на каждом этапе составления Руководства (33, 34). Методология Руководства кратко изложена ниже; читателям, которые заинтересованы в более подробном описании методов разработки и составления руководств, следует обратиться к документу о разработке и методологии Руководств МРГДС (35).

Во-первых, в целях составления настоящего руководства Редакционная коллегия МРГДС пригласила междисциплинарную рабочую группу независимых международных экспертов в области биомеханической разгрузки стопы/нижней конечности у пациентов с язвой стопы при диабете (авторы настоящего Руководства). Международными экспертами признавались лица со значительным опытом в клинической практике и (или) изучении методов разгрузки при диабетической язве стопы, а также имеющие публикации в предметной области за последние 4 года. В состав рабочей группы вошли специалисты в области биомеханики человека и лечебной физической культуры, хирурги-ортопеды, подиатры, протезисты и ортезисты, эндокринологи и реабилитологи из Европы, Северной Америки, Азии и Австралии.

Во-вторых, рабочая группа сформулировала важные клинические вопросы и связанные с ними исходы, основываясь на последней версии Руководства и ориентируясь на подход GRADE. Вопросы и исходы были рассмотрены и ранжированы по приоритету с помощью 6 приглашенных клинических экспертов и 2 лиц с личным жизненным опытом язвенного поражения стопы при диабете из разных географических регионов, а также при непосредственном участии Редакционной коллегии МРГДС. Цель состояла в том, чтобы вопросы и исходы содержали важную клиническую информацию о методах разгрузки у пациентов с язв(-ами) стопы при диабете, будучи тем самым актуальными для широкого круга медицинских специалистов и пациентов. Рабочая группа классифицировала исходы как критически важные или важные в соответствии с международными стандартами язвенного поражения стопы при диабете (12, 36) или с экспертными мнениями рабочей группы в случае отсутствия стандартов.

В-третьих, мы систематически изучили литературу и оценили все исследования, посвященные упомянутым выше согласованным клиническим вопросам. Каждый оцениваемый исход для каждого вопроса был подвергнут метаанализу, если это представлялось уместным, а степень эффективности и достоверность (определенность) доказательств (ДД) оценивались на основании справочных руководств Cochrane и системы GRADE. Наконец, мы сформулировали заявления о доказательности для каждого оцениваемого исхода по каждому вопросу, представленные в полном объеме в систематическом обзоре. Систематический обзор, лежащий в основе этого Руководства, публикуется отдельно (11).



В-четвертых, на основе систематического обзора, сводных таблиц результатов и экспертных мнений командами, состоявшими из 2 членов рабочей группы каждая, были составлены Таблицы итоговых суждений для каждого вопроса на основании следования парадигме GRADE (см. дополнительную информацию в онлайн-версии). Итоговые суждения отражали желаемое и нежелательное действие, баланс эффектов, ДД, ценности, затраты, экономическую эффективность, принципы равенства, приемлемости и осуществимости. Определения этих статей можно найти в Таблицах итоговых суждений в дополнительной информации. После тщательного взвешивания итоговых суждений команда предлагала рабочей группе направление, силу, ДД и формулировку рекомендации(-ий), а также обоснование решения соответствующего клинического вопроса. ДД оценивалась как высокая, средняя, низкая или крайне низкая на основании критических исходов, рассмотренных в соответствии с GRADE. Предпринимались усилия для того, чтобы рекомендации были ясными, конкретными и недвусмысленными по существу предмета, адресации и обстоятельствам. Также было предоставлено обоснование каждой рекомендации, основанное на Таблицах итоговых суждений (33, 34).

В-пятых, Таблицы итоговых суждений и рекомендации по каждому клиническому вопросу подробно обсуждались на онлайн-встречах рабочей группы. После обсуждения каждая рекомендация подвергалась процедуре голосования, с тем чтобы оценить направление рекомендации как в пользу или против применения конкретного терапевтического вмешательства, а также силу каждой рекомендации как сильную или условную. Для обсуждения и голосования требовался кворум в 60% членов, а окончательное решение по каждой рекомендации принималось большинством голосов присутствовавших. Результаты голосования приведены в дополнительной информации (онлайн-версия).

Наконец, все рекомендации с обоснованиями были собраны в примерную (черновую) рукопись Руководства, рассмотренную теми же клиническими экспертами и пациентами с личным опытом язвенного поражения стопы при диабете, которые ранее рассматривали клинические вопросы, а также членами Редакционной коллегии МРГДС. Затем рабочая группа собрала, рассмотрела и обсудила все отзывы на примерную рукопись и соответствующим образом пересмотрела ее, чтобы представить окончательную редакцию Руководства.



ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Рабочая группа, составившая настоящее Руководство по терапии разгрузкой, привержена принципам надежных клинических руководств, стремясь к прозрачности и полному раскрытию соответствующей задачам информации лицами, которые участвовали в разработке Руководства. Во избежание серьезного КИ членам группы по разработке Руководства не разрешалось занимать должности сотрудников, членов советов директоров, попечителей, владельцев или ответственных сотрудников компаний, напрямую или косвенно вовлеченных в деятельность, соответствующей теме настоящего Руководства. Перед первым и последним заседаниями рабочей группы по разработке Руководства участники обязаны были сообщить о любых КИ в письменной форме. Кроме того, вопрос о КИ ставился в начале каждого заседания, и ответившие на него положительно участники группы должны были предоставить форму КИ. К сфере такого КИ относился доход, полученный от биомедицинских компаний, производителей приборов и устройств, фармацевтических компаний или иных предприятий, выпускающих продукцию, связанную с предметной областью. Кроме того, участники должны были во время каждой встречи раскрывать отраслевые связи, в том числе факты владения акциями/опционами или облигациями компаний; любые консультации; членство в научно-консультативных комитетах или чтение лекций в интересах компаний; исследовательские гранты; доход от патентов. Такие доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым связан участник рабочей группы. Вся информация была рассмотрена председателями и секретарями рабочих групп и доступна на сайте www.iwgdfguidelines.org. Ни одна компания не участвовала в разработке или рецензировании Руководства. Никто из лиц, участвовавших в разработке Руководства, не получал никаких выплат или компенсаций за какие-либо расходы, за исключением расходов на проезд и проживание во время очных заседаний рабочей группы.

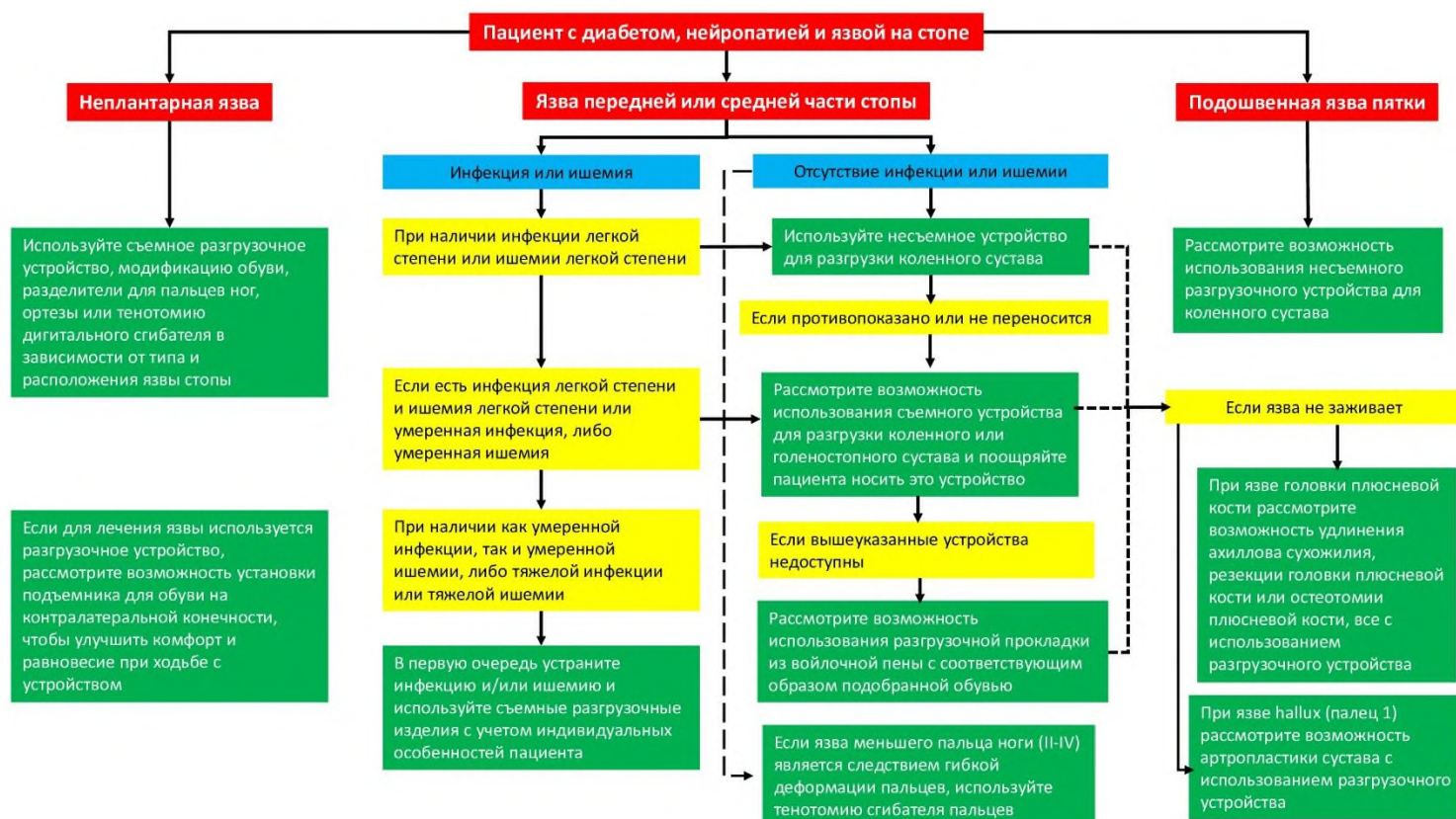
РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом в настоящем Руководстве рассмотрены и обобщены 14 клинических вопросов, каждый из которых содержал до 13 (критически) важных исходов. Сопутствующий систематический обзор позволил выявить 194 отвечающих теме исследования, выполнить 35 метаанализов и разработать 17 таблиц сводных результатов со 128 заявлениями о доказательствах для коллективного рассмотрения поставленных клинических вопросов (11). На основе систематического обзора и экспертных мнений группы были составлены 20 Таблиц итоговых суждений (см. дополнительную информацию) с 16 разработанными рекомендациями, которые касались клинических вопросов. Схематический обзор, включающий все 16 рекомендаций, обобщает рекомендуемый подход к терапии разгрузкой при язве(-ах) стопы у пациентов с диабетом (Рис. 1). Примечательно, что в Руководстве упоминаются различные виды терапии разгрузкой, которые обсуждаются в соответствии с нижеследующими категориями: приспособления для разгрузки; обувь; хирургические и другие методы разгрузки.



Читателю рекомендуется обратиться к глоссарию в конце настоящего Руководства, который содержит определения и описания каждого из видов терапии и категорий разгрузки. Кроме того, правильное применение многих из рекомендуемых приспособлений и видов разгрузки требует специальной подготовки, навыков и опыта. Специальные навыки и программы обучения не описаны в проведенных исследованиях и могут различаться в разных клиниках и странах. Мы рекомендуем, чтобы лицо, применяющее методы разгрузки, являлось надлежащим образом подготовленным медицинским специалистом, обладающим в соответствии с национальными или региональными стандартами знаниями, опытом и навыками, необходимыми для лечения язвенного поражения стопы при диабете.

Рисунок 1: Потокотая диаграмма (алгоритм) рекомендованного лечения разгрузкой пациента с диабетом и язвой стопы





РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ПО РАЗГРУЗКЕ

Клинический вопрос 1: Следует ли предпочесть несъемные приспособления по разгрузке съемным приспособлениям при лечении пациента с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы?

Рекомендация 1a: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы в целях улучшения исходов заживления язвы использовать несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена в качестве терапии первой линии (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Средний).

Обоснование: Несъемные разгружающие приспособления высотой до уровня колена – это конструкции, которые доходят до уровня чуть ниже колена и не могут быть с легкостью сняты самим пациентом, например, иммобилизирующие полноконтактные разгружающие повязки (ИПРП) и несъемные волкеры (non-removable walker) (см. определения в Глоссарии). Часть конструкции образует так называемый интерфейс «стопа–приспособление», который помогает снизить пиковое давление в месте локализации язвы. В ИПРП этот интерфейс обычно реализуется путем ручного формования повязки по форме поверхности подошвы для перераспределения давления по стопе. Для волкера интерфейс «стопа–приспособление» обычно состоит из готовых (которые могут иметь модифицируемую модульную конструкцию) или индивидуальных стелек. Кроме того, по периметру очага язвенного поражения может быть размещена прокладка из войлочной пены (felted foam) как часть интерфейса «стопа–приспособление» для дальнейшего снижения давления и содействия заживлению язвы. Наконец, мы предлагаем пациентам использовать вспомогательное средство при ходьбе, если вследствие ношения приспособления нарушена устойчивость при ходьбе и высок риск падения.

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе выявлено 10 рандомизированных (РКИ) и 6 нерандомизированных контролируемых исследований, а также 4 неконтролируемых исследования в предметной области (11). Мы оценили общие желаемые эффекты (преимущества) как умеренные, основываясь на данных метаанализа, согласно которым несъемные разгружающие приспособления высотой до уровня колена, вероятно, ведут к умеренному увеличению доли заживших язв по сравнению со съемными разгружающими приспособлениями (отношение рисков (ОР) 1,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–1,41; средняя ДД) и могут также быть ассоциированы с умеренным снижением случаев инфекции (ОР 0,58; 95% ДИ 0,34–0,99; низкая ДД) и ампутаций (ОР 0,53; 95% ДИ 0,19–1,50; крайне низкая ДД). Мы оценили общие нежелательные эффекты (вред) как незначительные: при этом установлено, что несъемные приспособления для разгрузки высотой до уровня колена ассоциированы с умеренным увеличением частоты новых поражений по сравнению со съемными приспособлениями (ОР 1,77; 95% ДИ 0,89–3,54; низкая ДД), а также с небольшим снижением удовлетворенности пациентов (разность средних величин (РСВ) 0,21 ниже по 10-балльной шкале, 95% 1,47–1,05; крайне низкая ДД) и незначительной разницей или отсутствием разницы в частоте падений (ОР – нет данных; крайне низкая ДД).



Однако в отношении частоты падений доказательства были очень неопределенными, поскольку в другом контролируемом исследовании было также отмечено, что 2 пациента, использовавшие двусторонние ИПРП, прекратили использование из-за падений. Мы пришли к выводу, что баланс эффектов явно благоприятствует применению несъемных приспособлений по сравнению со съёмными, основываясь на средней ДД для критического исхода – заживления язв(-ы).

Данные о других важных исходах в контексте заживления язв(-ы), таких как приверженность режиму терапии, двигательная активность и плантарное давление, предоставляют потенциальное обоснование для этого улучшенного показателя заживления язв(-ы). Главным преимуществом несъемных приспособлений перед съёмными следует признать «принудительную» приверженность, при этом метаанализ показал, что несъемные приспособления могут вызывать значительное снижение частоты случаев несоблюдения режима (ОР 0,07; 95% ДИ 0,01–0,79; крайне низкая ДД). В другом обзоре обнаружены некоторые доказательства в пользу того, что уменьшение двигательной активности с нагрузкой может способствовать заживлению язв(-ы) (37); при этом проведенный метаанализ показал, что несъемные приспособления по сравнению со съёмными могут быть ассоциированы с небольшим снижением двигательной нагрузки (PCB на 671 шаг в сутки меньше; 95% ДИ 168,0–338,0; крайне низкая ДД). Наконец, хорошо известно, что снижение плантарного давления связано с улучшением заживления, и метаанализ показал, что несъемные приспособления по сравнению со съёмными могут коррелировать с небольшим увеличением плантарного давления (PCB на 39 кПа выше, 95% ДИ 7,0–84,0; крайне низкая ДД). Однако мы отмечаем, что в метаанализе сравнивались ИПРП со съёмными волкерами, которые можно сделать несъемными, и, таким образом, снижение плантарного давления в действительности должно быть аналогичным для несъемных и съёмных изделий (11). Поэтому, по нашему мнению, несъемные и съёмные разгружающие приспособления коррелируют с аналогичной степенью снижения плантарного давления, небольшим снижением нагрузки на опору и значительным повышением приверженности лечению, а, следовательно, и с заживлением большего числа язв.

С точки зрения затрат на первоначальное лечение в систематическом обзоре показано, что несъемные приспособления по сравнению со съёмными могут привести к небольшому повышению затрат на первоначальное лечение (PCB на 14,60 евро выше; 95% ДИ 7,68–136,88; крайне низкая ДД). Однако с позиций экономической эффективности в течение всего периода лечения систематический обзор, напротив, показал, что несъемные приспособления по сравнению со съёмными могут быть в умеренной степени более экономически эффективными (PCB – нет данных; N = 2; n = 2,053; низкая ДД).

Кроме того, несмотря на отсутствие доказательств, экспертные мнения заключаются в том, что соблюдение принципов доступности и равенства для всех слоев населения в отношении медицинской помощи, вероятно, снижается при использовании несъемных приспособлений по сравнению со съёмными, из-за того что реализация таких видов терапевтического вмешательства, вероятно, ограничена в странах с низким и средним уровнем дохода из-за низкой платежеспособности пациентов, трудности доступа к квалифицированному медицинскому персоналу и ресурсам.



Таким образом, основываясь на этом и многочисленных опубликованных опросах, свидетельствующих о низком уровне использования несъемных разгружающих приспособлений (в частности, ИПРП) в клинической практике (20, 22, 38, 39), мы сочли, что применение несъемных разгружающих приспособлений, вероятно, не удовлетворяет принципам равенства или приемлемости для многих пациентов и врачей (20, 21). Тем не менее мы пришли к выводу, что реализация разгрузки с применением несъемных приспособлений, вероятно, осуществима в контексте сравнения со съемными приспособлениями, поскольку большинство съемных приспособлений высотой до уровня колена можно легко преобразовать в несъемный формат с помощью гипсового крепежа, ремней или других способов.

В конечном итоге мы пришли к выводу, что несъемные приспособления по сравнению со съемными должны давать умеренные желаемые и небольшие нежелательные эффекты. Руководствуясь умеренной уверенностью в качестве доказательств для критических исходов, мы считаем, что баланс эффектов определенно благоприятствует использованию несъемных приспособлений. Кроме того, выводы экспертной группы состояли в том, что несмотря на небольшое увеличение первоначальных затрат на ресурсы, необходимые для применения несъемных приспособлений, несъемные приспособления в течение всего срока лечения окажутся умеренно более экономически эффективными и простыми в использовании. Однако с точки зрения принципов равенства и приемлемости наш вывод состоит в том, что съемные приспособления могут оказаться более предпочтительными. Таким образом, после взвешивания всех важных положений итоговых суждений мы считаем, что сильная рекомендация в пользу несъемных разгружающих приспособлений оправдана и основана на умеренной ДД. В случаях, когда плантарная язва локализуется в области II–V пальцев стопы и вторична по отношению к деформации и нарушению подвижности пальцев, мы ссылаемся на Рекомендацию 6.

Клинический вопрос 2: Следует ли предпочесть ИПРП иным съемным приспособлениям по разгрузке высотой до уровня колена при лечении пациента с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы?

Рекомендация 1b: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, которому предписано несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена, использовать либо ИПРП, либо несъемный волкер высотой до уровня колена, основываясь на наличии местных ресурсов и индивидуальных факторах пациента (Условная; Средний).

Обоснование: При выборе несъемного разгружающего приспособления высотой до уровня колена обычно используются 2 средства: ИПРП или готовый съемный волкер, который сделан несъемным. Оба варианта используются в клинической практике, что оправдывает вопрос о том, какой из них более эффективен и предпочтителен для разгрузки передних и средних отделов стопы при плантарном язвенном поражении.

В систематическом обзоре и метаанализе выявлены 5 РКИ и 1 нерандомизированное контролируемое исследование; в 6 неконтролируемых исследованиях также содержались дополнительные доказательные сведения в контексте рассматриваемого вопроса (11).



Мы оценили общие желаемые эффекты как незначительные, основываясь на данных метаанализа: ИПРП, вероятно, не оказывают существенного либо вообще какого-либо влияния по сравнению с несъемными волкерами до уровня колена с точки зрения доли заживших язв (ОР 1,05; 95% ДИ 0,92–1,19; умеренная ДД), частоты инфекции (ОР 1,00; 95% ДИ 0,07–14,90; низкая ДД) и ампутаций (ОР 1,05; 95% ДИ 0,07–15,68; низкая ДД). При том что мы оценили общие нежелательные эффекты как незначительные, ИПРП по сравнению с несъемными волкерами могут вызвать небольшое увеличение плантарного давления (РСВ на 39 кПа больше; 95% ДИ, 5–73; низкая ДД), значительное повышение частоты новых язвенных поражений (ОР 2,04; 95% ДИ 0,70–5,96; низкая ДД) и умеренное увеличение числа падений (однако доказательства остаются весьма неопределенными (ОР 1,47; 95% ДИ 0,16–13,18; крайне низкая ДД)), а также небольшое снижение удовлетворенности пациентов (РСВ –1,60 ниже по 10-балльной шкале, 2,91–0,29; низкая ДД). Поэтому мы заключили, что баланс эффектов не склоняется ни в пользу ИПРП, ни в пользу несъемных волкеров, основываясь при этом на умеренной ДД с точки зрения критического исхода заживления язв(-ы).

Относительно первоначальных затрат проведенный метаанализ показал, что ИПРП и несъемные волкеры ассоциированы с незначительной или нулевой разницей в первоначальных затратах (РСВ на 0,77 евро ниже; крайне низкая ДД), но ИПРП, вероятно, окажутся в умеренной степени менее рентабельным средством в течение всего периода лечения, чем несъемные волкеры (РСВ на 564,79 евро выше; средняя ДД); при этом разрозненные результаты одной из оценок медицинских технологий также указывают на это (40). Дополнительным фактором, отраженным в литературе и способным повлиять на предпочтения учреждений здравоохранения в отношении типа приспособлений, выступает время использования. Было обнаружено, что наложение и снятие ИПРП занимает больше времени в сравнении с несъемными волкерами (РСВ на 13 минут дольше, $p < 0,001$; РСВ на 4,8 минуты дольше, $p < 0,0001$ соответственно) (41, 42).

Кроме того, основываясь в отсутствие доказательной базы на собственных экспертных мнениях, мы пришли к выводу, что принцип доступности и равенства, вероятно, будет соблюдаться при использовании ИПРП в меньшей степени, чем при применении несъемных волкеров, поскольку ИПРП, вероятно, будут доступны только лицам, готовым платить за материалы ИПРП и имеющим доступ к квалифицированным медицинским специалистам и ресурсам, включая регулярные консультации. По тем же причинам, что и в Рекомендации 1, мы сочли, что ИПРП – вероятно, менее приемлемое средство по сравнению с несъемными волкерами, с учетом результатов многочисленных опубликованных исследований, показавших, что ИПРП нечасто используются в клинической практике. Наконец, мы сочли, что ИПРП, вероятно, не настолько просты для внедрения, как несъемные волкеры, ввиду аналогичных указанных выше причин стоимости, ресурсов и навыков.

В заключение следует отметить, что в пользу несъемных волкеров свидетельствуют многие значимые данные, однако ИПРП показывают немного большую степень эффективности с точки зрения ряда критически важных исходов (например, заживление язв и ампутация). Основываясь на суждении о том, что ИПРП по сравнению со съемными приспособлениями ассоциированы с небольшими желаемыми и незначительными нежелательными эффектами, при умеренной уверенности в качестве доказательств относительно критических исходов мы полагаем, что баланс эффектов не позволяет отдать предпочтение ни одному, ни другому приспособлению.



Поэтому мы публикуем условную рекомендацию (при средней ДД), в соответствии с которой медицинские специалисты могут предпочесть либо ИПРП, либо несъемные волкеры для пациентов с нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы. Выбор между этими двумя типами устройств должен в конечном итоге зависеть от доступных ресурсов, навыков специалиста, предпочтений пациента и соответствия приспособления степени деформации стопы (например, использование ИПРП при тяжелой деформации стопы).

Клинический вопрос 3: Следует ли предпочесть съемные приспособления по разгрузке высотой до уровня колена съемным приспособлениям высотой до уровня лодыжки при лечении пациента с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы?

Рекомендация 2: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, которому противопоказано или для которого непереносимо несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена, рассмотреть возможность использования съемного приспособления высотой до уровня колена или лодыжки в качестве разгружающей терапии второго выбора и настоятельно рекомендовать всегда пользоваться назначенным приспособлением во время двигательной активности с нагрузкой (Условная; Низкий).

Обоснование: Существуют обстоятельства, при которых несъемное разгружающее приспособление высотой до уровня колена противопоказано (например, при сильно экссудирующей ране или инфекции средней тяжести) либо неприемлемо для пациента с плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы. Сказанное может относиться и к ситуациям, когда пациент отказывается носить приспособление или жизненные обстоятельства делают невозможным его использование, например, ввиду специфики труда и занятости. Съемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена или лодыжки может быть решением для преодоления этих проблем: примером служат съемные волкеры или терапевтические сандалии соответственно (см. определения в Глоссарии) (11). Аналогично, при применении съемного разгружающего приспособления следует использовать соответствующий интерфейс «стопа–приспособление», а также рассмотреть возможность назначения вспомогательного средства для ходьбы (см. подробнее Рекомендацию 1).

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе выявлены 4 РКИ и 2 нерандомизированных контролируемых исследования, а также 7 неконтролируемых исследований, содержащих дополнительные данные по этому вопросу (11). Мы оценили общие желаемые эффекты как незначительные, основываясь на данных метаанализа: применение съемных разгружающих приспособлений высотой до уровня колена по сравнению со съемными приспособлениями высотой до уровня лодыжки ассоциировано лишь с незначительной или нулевой разницей в доле заживших язв (ОР 1,00; 95% ДИ 0,86–1,16; низкая ДД) и частоте случаев инфекции (ОР 1,00; 95% ДИ 0,51–1,94; низкая ДД) и при этом – с небольшим снижением плантарного давления (РСВ на 42 кПа ниже, 95% ДИ 68,0–12,0; низкая ДД) и частоты новых поражений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,42–1,82; крайне низкая ДД), а также с умеренным снижением двигательной активности с нагрузкой на стопу (РСВ на 969 шагов в сутки меньше; 95% ДИ 2004,0–67,0; крайне низкая ДД).



Одновременно мы оценили общие нежелательные эффекты как незначительные: по сравнению с приспособлениями высотой до уровня лодыжки использование съемных приспособлений высотой до уровня колена может быть связано с небольшим снижением удовлетворенности пациентов (PCB –0,6 ниже по 10-балльной шкале; крайне низкая ДД), умеренным повышением частоты несоблюдения рекомендаций (ОР 1,66; 95% ДИ 1,10–2,52; низкая ДД), увеличением случаев падений (ОР 2,00, 95% ДИ 0,13–30,34; крайне низкая ДД) и частоты ампутаций (ОР 1,96; 95% ДИ 0,52–7,34; крайне низкая ДД), однако соответствующие доказательства очень неопределенны. Ввиду сказанного мы пришли к выводу, что баланс эффектов не благоприятствует ни съемным разгружающим приспособлениям высотой до уровня колена, ни съемным приспособлениям высотой до уровня лодыжки исходя из низкой ДД для рассматриваемого критического исхода – заживления язв.

Примечательно, что доказательства в поддержку использования приспособлений высотой до уровня колена или лодыжки с точки зрения других значимых исходов заживления язв (включая снижение плантарного давления, двигательную активность с нагрузкой и приверженность лечению) противоречивы. Данные метаанализа показывают, что приспособления высотой до уровня колена в большей степени снижают плантарное давление и нагрузку, но также уменьшают приверженность лечению по сравнению с приспособлениями высотой до уровня лодыжки. Более низкий уровень приверженности лечению отчасти объясняет тот факт, что механические эффекты снижения плантарного давления и нагрузки, наблюдаемые в приспособлениях высотой до уровня колена, не приводят к улучшению показателей заживления язв. Если пациентов с плантарными язвами переднего или среднего отделов стопы можно будет убедить регулярно носить приспособления высотой до уровня колена, то с учетом наблюдаемого снижения плантарного давления и нагрузки, это может привести к лучшим показателям заживления язв по сравнению с приспособлениями высотой до уровня лодыжки.

В одном из РКИ (11) обнаружено, что единовременные материальные затраты на приспособления высотой до уровня колена были выше, чем на приспособления высотой до уровня лодыжки (PCB – нет данных; 150–200 против 25–75 долл. США; $p = \text{NR}$; крайне низкая ДД). Однако один из больших анализов экономической эффективности (40) с использованием доказательств из нескольких исследований и экспертных мнений показал, что съемные приспособления высотой до уровня колена более экономически эффективны, чем приспособления высотой до уровня лодыжки (PCB – нет данных; 1629 против 1934 долл. США; $p = \text{NR}$; низкая ДД). При этом разнообразие различных типов приспособлений, включенных в группы вмешательства и сравнения, повышает неопределенность относительно экономической эффективности отдельных приспособлений. Кроме того, основываясь только на собственных экспертных мнениях ввиду отсутствия доказательной базы, мы пришли к выводу о равном соблюдении принципов доступности и равенства, поскольку существует баланс между затратами и экономической эффективностью в отношении съемных приспособлений высотой до уровня колена и приспособлений высотой до уровня лодыжки; и те и другие, вероятно, одинаково доступны в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода, а клинические навыки для применения обоих типов устройств также схожи. Тем не менее мы предположили, что приспособления высотой до уровня колена, вероятно, окажутся менее приемлемыми, чем приспособления высотой до уровня лодыжки из-за относительно низкой удовлетворенности пациентов или приемлемости приспособлений высотой до уровня колена.



Многочисленные опубликованные исследования клинической практики показали, что в восприятии медицинских специалистов приемлемость использования съемных приспособлений высотой до уровня колена также немного ниже, чем приспособлений высотой до уровня лодыжки (20, 21). Наконец, мы сочли, что использование съемных приспособлений высотой до уровня колена, вероятно, так же осуществимо, как и приспособлений высотой до уровня лодыжки.

Таким образом, на основании выводов о том, что съемные приспособления высотой до уровня колена и приспособления высотой до уровня лодыжки могут быть ассоциированы с небольшими желаемыми и незначительными нежелательными эффектами, с учетом низкой достоверности доказательств в части критических исходов мы считаем, что баланс эффектов не благоприятствует применению ни одного, ни другого метода. Поэтому мы формулируем условную рекомендацию, в соответствии с которой врачи и медицинские специалисты должны использовать персонализированный подход к назначению разгружающего приспособления высотой до уровня колена или лодыжки, принимая во внимание уровень разгрузки и приверженности режиму использования. Приспособление с меньшим уровнем снижения давления, обеспечивающее бóльшую регулярность в использовании, может оказаться столь же или более эффективным для заживления плантарных язв переднего или среднего отделов стопы, как и приспособление, которое обеспечивает большее снижение давления при менее регулярном использовании. Таким образом, в целях повышения эффективности и вероятности заживления язв(-ы) стопы пациентам следует настоятельно рекомендовать придерживаться режима использования съемного разгружающего приспособления в течение всего периода двигательной активности с нагрузкой.

Следует отметить, что в отличие от Руководства МРГДС 2019 г. съемные приспособления для разгрузки высотой до уровня колена и лодыжки теперь сгруппированы под рубрикой одной рекомендации в качестве терапии второго выбора, а не отдельных рекомендаций по терапии второго и третьего выбора соответственно. Фактически это означает повышение статуса приспособлений высотой до уровня лодыжки до терапии второго выбора, что продиктовано расширенной доказательной базой и ее интерпретацией посредством методологии GRADE.

Клинический вопрос 4: Следует ли предпочесть съемные приспособления по разгрузке выше уровня лодыжки съемным приспособлениям ниже уровня лодыжки при лечении пациента с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы?

Рекомендация: Рекомендации отсутствуют.

Обоснование: Приспособления для разгрузки высотой до лодыжки могут иметь высоту от уровня чуть выше лодыжки (как волкер) до уровня чуть ниже нее (как послеоперационная терапевтическая обувь), и все указанные изделия используются в клинической практике для лечения плантарных язв переднего и среднего отделов стопы при диабете (см. дополнительные определения и примеры в Глоссарии).



Мы пришли к выводу о недостаточности доказательств для ответа на этот вопрос, основываясь на проведенном систематическом обзоре, в котором не выявлено контролируемых исследований, сравнивавших приспособления с уровнем выше лодыжки и ниже нее с точки зрения критического исхода – заживления язв и большинства других значимых исходов, таких как двигательная активность с нагрузкой на стопу, приверженность протоколу лечения, возникновение новых поражений, падения, инфекции, ампутации или затраты. Кроме того, поскольку разгрузка приспособлениями с уровнем ниже лодыжки уже была включена в более раннюю рекомендацию, мы сочли, что разработка конкретной рекомендации по типам разгрузки с устройствами ниже лодыжки для решения этого конкретного вопроса была бы ограничена экспертными мнениями.

Тем не менее из исследований с повторными измерениями установлены некоторые доказательства по другим важным исходам – плантарное давление, качество жизни и равновесие при ходьбе. В исследованиях сравнивались различные волкеры с уровнем выше лодыжки с разгружающими приспособлениями с уровнем ниже лодыжки, что усложняло конкретные сравнения. В 3 исследованиях с повторными измерениями (11) обнаружилась незначительная или нулевая разница в снижении плантарного давления между двумя приспособлениями разной высоты. В одном из этих исследований также установлено, что съемные приспособления с уровнем выше лодыжки по сравнению с приспособлениями с уровнем ниже лодыжки могут оказывать незначительное или нулевое влияние на равновесие при ходьбе. Однако доступны доказательства из 1 исследования с повторными измерениями (11) в отношении того, что съемные приспособления с уровнем выше лодыжки по сравнению с приспособлениями с уровнем ниже лодыжки могут повышать степень комфорта пациента. Тем не менее на сегодняшний день доказательная база ограничивается исследованиями в популяциях пациентов, имеющих язвенное поражение стопы при диабете, с повторными измерениями и суррогатными конечными точками. Таким образом, прежде чем станет возможна публикация рекомендаций, необходима более обширная доказательная база по этому клиническому вопросу, в частности в отношении критического исхода – заживления язв.

ОБУВЬ

Клинический вопрос 5: Следует ли в отношении пациента с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы предпочесть терапевтическую обувь приспособлениям по разгрузке?

Рекомендация 3: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы в целях улучшения исходов заживления язвы не использовать (и инструктировать пациента не использовать) обувь заводского изготовления или стандартную терапевтическую обувь вместо приспособления для разгрузки (Сильная; Низкий).

Обоснование: Обычная обувь – это готовое изделие, которое, как считается, не оказывает никакого терапевтического воздействия на организм пациента; напротив, стандартная терапевтическая обувь – это готовая обувь с некоторым предполагаемым терапевтическим эффектом, например, обувь с увеличенной глубиной, но не обувь, изготовленная на заказ (см. подробнее в Глоссарии).



В отличие от исследований разгружающих приспособлений все контролируемые исследования, изучавшие обычную или стандартную терапевтическую обувь, представляли обычную обувь в качестве компаратора/контроля для других видов терапии, например, приспособлений для разгрузки. Поэтому для нашего систематического обзора и метаанализа мы сравнили терапию разгрузкой со стандартной терапевтической обувью и использовали доказательную базу в контексте этого клинического вопроса.

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе выявлено 5 РКИ, и еще в 5 неконтролируемых исследованиях содержались дополнительные данные по рассматриваемому вопросу (11). Мы сочли, что для терапевтической обуви общие желаемые эффекты будут небольшими, основываясь на данных метаанализа о том, что разгружающие приспособления могут быть ассоциированы с увеличением частоты новых поражений по сравнению с терапевтической обувью (ОР 1,60; 95% ДИ 0,07–37,75; крайне низкая ДД). В то же время мы пришли к выводу, что общие нежелательные эффекты для терапевтической обуви будут значительными ввиду данных о том, что разгружающие приспособления могут быть ассоциированы с умеренным увеличением доли заживших язв по сравнению с терапевтической обувью (ОР 1,39; 95% ДИ 0,89–2,18; низкая ДД); несъемные приспособления высотой до уровня колена оказали тем самым наибольшее влияние на процесс заживления по сравнению с терапевтической обувью (ОР 1,98; 95% ДИ 0,99–3,93). Кроме того, разгружающие приспособления могут вызывать значительное снижение плантарного давления (PCB на 239 кПа ниже, от 317 до 160; низкая ДД), числа случаев инфекции (ОР 0,15; 95% ДИ 0,03–0,79; низкая ДД) и ампутации (ОР 0,18; 95% ДИ 0,01–3,56; крайне низкая ДД) по сравнению с терапевтической обувью; отмечается также незначительная или нулевая разница в удовлетворенности пациентов (PCB на 2,8 ниже по 100-балльной шкале восприятия; крайне низкая ДД). Таким образом, мы оценили баланс эффектов в пользу разгружающих приспособлений по сравнению с терапевтической обувью, отметив при этом низкую ДД для критического исхода – заживления язв.

Установлено, что разгружающие приспособления могут вызвать небольшое повышение материальных затрат по сравнению с терапевтической обувью (PCB 20 против 7 долл. США; крайне низкая ДД), но в одном масштабном анализе эффективности затрат (40) обнаружено, что разгружающие приспособления в сравнении с терапевтической обувью вызывают, вероятно, значительное увеличение эффективности затрат (PCB – нет данных; 877 против 1934 долл. США; средняя ДД).

Кроме того, основываясь ввиду отсутствия соответствующих доказательств только на наших экспертных мнениях, мы пришли к выводу, что терапевтическая обувь, вероятно, повысит уровень соблюдения принципа равенства в отношении доступности медицинской помощи по сравнению с разгружающими приспособлениями, поскольку обувь, скорее всего, будет доступнее и дешевле в странах с низким уровнем дохода. Мы также сочли, что ношение терапевтической обуви, вероятно, будет приемлемой и осуществимой мерой в большинстве регионов мира.

В конечном итоге, основываясь на наших суждениях о том, что терапевтическая обувь по сравнению с разгружающими приспособлениями может произвести небольшой желаемый эффект, но сопряжена со значительными нежелательными эффектами, мы считаем, что баланс эффектов склоняется в пользу не терапевтической обуви, а разгружающих приспособлений.



Таким образом, мы настоятельно рекомендуем не использовать традиционную или стандартную терапевтическую обувь для лечения плантарных язв переднего или среднего отдела стопы при диабете, предпочитая широкий спектр вариантов разгружающих приспособлений в случае их доступности. Настоящая рекомендация основана на низкой ДД.

ИНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ РАЗГРУЗКИ

Клинический вопрос 6: Следует ли пациенту с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы рекомендовать иные нехирургические методы разгрузки?

Рекомендация 4: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы в отсутствие приспособлений для разгрузки рассмотреть возможность использования подходящей обуви в сочетании с разгрузочной прокладкой из войлочной пены в качестве разгружающей терапии третьего выбора (Условная; Крайне низкий).

Обоснование: Иные виды терапевтического вмешательства по разгрузке определяются как любая методика или процедура, предпринятая с целью снятия механического напряжения с определенной области стопы и отличная от приспособления для разгрузки, обуви или хирургической процедуры. Несмотря на то что во многих практических исследованиях сообщается о широком использовании таких методов разгрузки, как разгрузочная прокладка из войлочной пены и коляски/кресла для передвижения (21, 22), получено мало доказательств в поддержку альтернативных вмешательств по разгрузке для лечения язв(-ы) стопы при диабете (11). В проведенном систематическом обзоре выявлены 3 РКИ и 2 нерандомизированных контролируемых исследования, и еще в 5 неконтролируемых исследованиях содержались дополнительные данные по этому вопросу (11). В числе альтернативных методов разгрузки в большинстве контролируемых исследований рассматривается разгрузочная прокладка из войлочной пены, однако в некоторых из них изучается также применение колясок/кресел для передвижения, инъекций ботулотоксина, программ коррекции походки и пенных повязок на раны (11). Не выявлено контролируемых исследований по таким методам разгрузки, как постельный режим, использование костылей, обработка мозолей, связанные со стопами физические упражнения или коленные самокаты.

Разгрузочная прокладка из войлочной пены была единственным типом терапевтического вмешательства, определенным как «другое вмешательство», для которого в проведенном систематическом обзоре установлены потенциально благоприятные доказательства в отношении критического исхода – заживления язв. В систематическом обзоре показано, что коляски/кресла для передвижения в виде монотерапии не были предпочтительны по сравнению с колясками/креслами для передвижения в сочетании со съемными разгружающими приспособлениями, поскольку были ассоциированы с умеренным снижением доли заживших язв (ОР 0,77; 95% ДИ 0,59–1,00; низкая ДД) и значительным увеличением числа ампутаций (ОР 12,24; 95% ДИ 0,69–216,92; крайне низкая ДД). Кроме того, хотя в обзоре показано (на основе (очень) низкой ДД), что коррекция походки, инъекции ботулотоксина и пенные повязки на раны могут снижать плантарное давление, мы пришли к выводу о недостаточности доказательств только в отношении одного параметра для обоснования итоговых суждений или рекомендаций.



Поэтому мы обобщили суждения по этому клиническому вопросу только относительно разгрузочной прокладки из войлочной пены, в частности использования последней в сочетании со съёмным разгружающим приспособлением высотой до уровня лодыжки по сравнению с таким приспособлением в качестве монотерапии.

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе выявлены 2 РКИ и 1 нерандомизированное контролируемое исследование по использованию войлочной пены (11). Мы оценили желаемые эффекты для войлочной пены в сочетании со съёмным разгружающим приспособлением до уровня лодыжки по сравнению с таким приспособлением в виде монотерапии как небольшие, основываясь на данных систематического обзора с незначительной или нулевой разницей в доле заживших язв (ОР 0,97; 95% ДИ 0,82–1,19; крайне низкая ДД), но с умеренным снижением величины плантарного давления (PCB на 98 кПа ниже; крайне низкая ДД). Кроме того, мы оценили нежелательные эффекты как незначительные, обнаружив, что вмешательство ассоциировано с незначительной или нулевой разницей в частоте новых поражений (ОР 1,00; 95% ДИ 0,07–14,85; крайне низкая ДД) и случаев инфекции (ОР 1,07; 95% ДИ 0,41–2,77; крайне низкая ДД). Поэтому мы пришли к выводу, что баланс эффектов, вероятно, благоприятствует применению разгрузочной прокладки из войлочной пены в сочетании со съёмным разгружающим приспособлением высотой до уровня лодыжки по сравнению с использованием указанного приспособления в отдельности, однако с крайне низкой ДД. Мы также отмечаем, что согласно данным систематического обзора наложение разгрузочной прокладки из войлочной пены на стопу или использование приспособления ассоциировано только с незначительной или нулевой вариативностью данных соответствующих исследований.

Что касается других значимых суждений в отношении метода разгрузки с использованием разгрузочной прокладки из войлочной пены, в проведенном систематическом обзоре не выявлено доказательств относительно необходимых ресурсов, экономической эффективности или равенства доступа к медицинской помощи. Однако, основываясь на собственных экспертных мнениях, мы сочли, что дополнительные ресурсы, необходимые для использования войлочной пены, незначительны. Хотя применение разгрузочной прокладки из войлочной пены требует дополнительных затрат и частой (по крайней мере, еженедельной) замены материала, с точки зрения лечения разгрузкой мы сочли, что прокладки из войлочной пены одинаково доступны для пациентов в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода и что их использование требует лишь небольших дополнительных навыков. По тем же причинам мы пришли к выводу о том, что применение указанного метода не нарушает принципов равенства доступа к медицинской помощи. Многочисленные опубликованные исследования вариантов разгрузки показывают, что применение прокладок из войлочной пены широко распространено во многих странах (21, 22). Поэтому мы также заключили, что использование разгрузочной прокладки из войлочной пены оказывает положительное влияние на приемлемость и осуществимость терапии разгрузкой.

К сожалению, как указано в клинических вопросах 1–5, применение разгружающих приспособлений возможно не всегда и не во всех регионах мира из-за их ограниченной доступности, тогда как разгрузочная прокладка из войлочной пены и обувь обычно доступны везде.



Поэтому мы рассмотрели вопрос о том, может ли прокладка из войлочной пены в сочетании с подходящей обувью быть приемлемым вариантом для разгрузки стопы при диабет-ассоциированной(-ых) язве(-ах) в отсутствие разгружающих приспособлений. Несмотря на то что в систематическом обзоре не выявлено доказательств в пользу указанного метода, на основании собственных экспертных мнений мы сочли, что прокладка из войлочной пены, используемая в сочетании с подходящей обувью, по сравнению с обувью в отдельности может способствовать заживлению язвы таким же образом, как разгрузочная прокладка из войлочной пены в сочетании с разгружающим приспособлением высотой до уровня лодыжки может способствовать заживлению по сравнению с изолированным применением данного приспособления. Мы квалифицируем как подходящую такую обувь, которая обеспечивает достаточное пространство для стопы пациента и дополнительно для прокладки из войлочной пены. Таким образом, эта рекомендация позволит осуществлять некоторую форму разгрузки для пациентов с плантарными язвами переднего или среднего отдела стопы, когда разгружающие приспособления, перечисленные в Рекомендациях 1–3, недоступны. Однако мы подчеркиваем, что указанный метод выступает крайним средством нехирургической разгрузки и что войлочная пена не должна использоваться как единственный метод лечения.

Подводя итог, мы заключаем, что условная рекомендация в пользу применения разгрузочной прокладки из войлочной пены в сочетании со съёмным приспособлением высотой до уровня лодыжки по сравнению с этим приспособлением в виде монотерапии оправдана исходя из вероятно благоприятного баланса эффектов, необходимых ресурсов, принципов равенства, приемлемости и осуществимости. Эта условная рекомендация основана на крайне низкой оценке ДД и, таким образом, будет полезна не всем пациентам, поэтому необходимо тщательно учитывать обстоятельства, предпочтения и ценности пациента при рассмотрении возможности ее соблюдения. Однако, поскольку использование приспособлений для разгрузки до уровня лодыжки уже основано на условной рекомендации в качестве терапии второго выбора (см. Рекомендацию 2) и на основании доказательств, вероятно благоприятствующих дополнительному использованию войлочной пены в контексте этого клинического вопроса, мы включили рассмотрение прокладки из войлочной пены в интерфейс «стопа–приспособление» для разгрузки, как изложено в Рекомендациях 1 и 2. Однако в рамках Рекомендации 4 и на основании нашего экспертных мнений мы рекомендовали рассматривать возможность использования войлочной пены в сочетании с надлежащим образом подобранной обувью в качестве нехирургического метода разгрузки третьего выбора для содействия заживлению язвы только в тех случаях, когда разгрузочные приспособления недоступны.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ РАЗГРУЗКИ

Клинический вопрос 7: Следует ли в отношении пациента с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела предпочесть хирургические методы разгрузки иным методам?

Рекомендация 5a: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой области головки плюсневой кости, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, рассмотреть в целях улучшения исходов заживления язвы целесообразность удлинения ахиллова сухожилия в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Средний).



Рекомендация 5b: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой области головки плюсневой кости, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, в целях улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность резекции плюсневой кости в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Низкий).

Рекомендация 5с: При лечении пациента с диабетом и нейропатической язвой I пальца стопы, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, в целях улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность эндопротезирования сустава в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Низкий).

Рекомендация 5d: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой в области II–V плюснефаланговых суставов, если нехирургическая разгрузка оказалась неэффективной, для улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность метатарзальной остеотомии в сочетании с приспособлением для разгрузки (Условная; Крайне низкий).

Обоснование: Хирургические вмешательства по разгрузке традиционно используются для лечения плантарных язв переднего и среднего отдела стопы, которые считаются трудно излечимыми с помощью нехирургических методов разгрузки (11). Методы хирургического вмешательства изменяют структуру и функцию стопы и, следовательно, обеспечивают более долговременное решение по разгрузке областей с повышенным механическим напряжением тканей, даже если пациент не придерживается режима использования разгружающих приспособлений. Однако хирургическая разгрузка потенциально сопряжена с повышенным риском осложнений (11).

Что касается удлинения ахиллова сухожилия, мы выявили 2 РКИ и 5 неконтролируемых исследований по этой теме (11). Мы оцениваем общие желаемые эффекты как умеренные, основываясь на систематическом обзоре, в котором установлено, что удлинение ахиллова сухожилия в сочетании с ИПРП по сравнению с ИПРП в качестве монотерапии, вероятно, может быть ассоциировано с небольшим увеличением доли заживших язв (ОР 1,10; 95% ДИ 0,96–1,27; средняя ДД), значительным увеличением периода стойкого заживления (ОР 3,41; 95% ДИ 1,42–8,18, средняя ДД), значительным снижением плантарного давления в передней части стопы (РСВ на 218 кПа ниже, низкая ДД), умеренным снижением частоты новых поражений (ОР 0,71; 95% ДИ 0,22–2,28; крайне низкая ДД) и значительным снижением числа ампутаций (ОР 0,35; 95% ДИ 0,01–8,38; крайне низкая ДД). Общие нежелательные эффекты мы также оценили как умеренные, отметив значительное увеличение частоты возникновения новых язв заднего отдела стопы (ОР 9,56; 95% ДИ 0,54–170,46; средняя ДД), частоты падений (ОР 5,31; 95% ДИ 0,27–106,46; низкая ДД) и случаев инфекции (ОР 3,19; 95% ДИ 0,13–75,43; низкая ДД). Таким образом, согласно нашим оценкам баланс эффектов, вероятно, благоприятствует удлинению ахиллова сухожилия в сочетании с ИПРП по сравнению с ИПРП в монорежиме, но только в случаях, когда нехирургическое лечение разгрузкой не дало результата.



Что касается необходимых ресурсов, экономической эффективности, принципов равенства, приемлемости и осуществимости указанного метода, в проведенном систематическом обзоре не выявлено соответствующих доказательств, и, следовательно, наши суждения основываются на экспертных мнениях. Мы оценили необходимые ресурсы как умеренные, принимая во внимание, что вмешательство по удлинению ахиллова сухожилия требует дополнительных ресурсов, таких как, в частности, операционные залы, хирурги с соответствующим опытом, оборудование, послеоперационный уход и т.д. Напротив, мы оценили экономическую эффективность как относительно высокую, основываясь на умеренном желаемом эффекте, который перевешивает первоначальные умеренные необходимые ресурсы. Мы оценили соблюдение принципа равенства с большой вероятностью как сниженное, поскольку вмешательство по удлинению ахиллова сухожилия вряд ли доступно повсеместно и, вероятно, неприемлемо для некоторых пациентов и медицинских специалистов, за исключением случаев, когда нехирургические вмешательства по разгрузке постоянно оказываются безрезультатными, а осуществимость удлинения ахиллова сухожилия может варьировать в зависимости от доступных местных ресурсов.

Таким образом, мы считаем, что на основании умеренных желаемых эффектов и несмотря на умеренные нежелательные эффекты условная рекомендация в пользу удлинения ахиллова сухожилия в сочетании с разгружающим приспособлением по сравнению с разгрузкой в качестве монотерапии оправдана, когда нехирургические методы разгрузки не дали результата. Если нехирургическое лечение безрезультатно, баланс эффектов может благоприятствовать хирургическому вмешательству. Мы оценили ДД для этой рекомендации как умеренную.

Что касается резекции головки плюсневой кости (метатарзальная резекция (МТР)), мы выявили в предметной области 1 РКИ, 2 нерандомизированных контролируемых исследования и 7 неконтролируемых исследований. Мы оценили желаемые эффекты как умеренные, основываясь на данных метаанализа, в соответствии с которыми МТР в сочетании с разгружающими приспособлениями по сравнению с разгрузкой в виде монотерапии может вызывать умеренное увеличение доли заживших язв (ОР 1,33; 95% ДИ 1,12–1,58; низкая ДД) и частоты стойкого заживления (ОР 1,21, 95% ДИ 1,09–1,35; низкая ДД), умеренное снижение случаев инфекции (ОР 0,55, 95% ДИ 0,25–1,19; крайне низкая ДД) и ампутаций (ОР 0,68, 95% ДИ 0,28–1,66; крайне низкая ДД), а также значительное снижение плантарного давления (РСВ на 511 кПа ниже; крайне низкая ДД). Мы оценили нежелательные эффекты как незначительные, основываясь на умеренном увеличении частоты новых поражений (ОР 1,50, 95% ДИ 0,46–4,86; крайне низкая ДД) и значительном снижении нагрузки на стопу (РСВ на 2,2 ниже по 4-балльной шкале; низкая ДД). Хотя у некоторых пациентов может наблюдаться улучшение заживления ран в связи со снижением двигательной активности, чрезмерное ее снижение, вероятно, связано с ухудшением общего состояния здоровья. Мы также отмечаем, что показаниями к МТР могут быть лечение инфекции, такой как остеомиелит или инфекция сустава, а также хирургическая разгрузка выступающей головки плюсневой кости. Последнее затрудняет сравнение с консервативным лечением, поскольку выраженность нежелательного эффекта также может варьировать в зависимости от рассматриваемого сустава. Ожидается, что риск нежелательных эффектов в I плюснефаланговом суставе выше, чем в II–V суставах. В целом мы пришли к выводу, что по результатам нашего исследования предпочтение следует отдать МТР в сочетании с разгружающим приспособлением по сравнению с использованием такого приспособления в качестве монотерапии.



Мы также заключили, что МТР может вызывать умеренное снижение качества жизни во время заживления (РСВ на 1,2 ниже по 4-балльной шкале дискомфорта; низкая ДД), но умеренное повышение его после заживления (РСВ на 2,5 выше по 10-балльной шкале глобальной удовлетворенности; низкая ДД) и небольшое повышение экономической эффективности, однако имеющиеся доказательства очень неопределенны. Основываясь в первую очередь на экспертных мнениях, мы пришли к выводу, что принципы доступности и равенства и приемлемости, вероятно, будут не вполне соблюдены, а осуществимость вмешательства может варьировать в зависимости от доступности местных ресурсов.

Подводя итог, мы публикуем условную рекомендацию с низкой ДД в пользу резекции головки плюсневой кости в сочетании с приспособлением для разгрузки или обувью в случае, когда нехирургическая терапия разгрузкой не дала результата.

Ввиду условного характера рекомендации в пользу как удлинения ахиллова сухожилия, так и МТР при лечении нейропатической плантарной язвы возникает вопрос, в каких ситуациях предпочитать одну процедуру другой. На основании собственных экспертных мнений мы заключаем, что удлинение ахиллова сухожилия показано пациентам с указанной язвой и эквинусной установкой (деформацией) стопы. При выявлении остеомиелита головки плюсневой кости или инфекции в плюснефаланговом суставе, что подтверждается либо визуализацией на МРТ, либо (при возможности) зондированием язвы с целью достижения сустава или костной ткани (15), следует рассмотреть МТР или артропластику. В случае резекции головки плюсневой кости в анамнезе или остеотомии и переноса язвы (transfer ulcer – развитие язвы в результате переноса давления на другую область стопы) на область другого сустава плюсневой кости мы предлагаем удлинение ахиллова сухожилия в отдельности либо в сочетании с МТР при выявлении инфекции или остеомиелита.

Что касается операций артропластики, мы выявили 2 контролируемых и 4 неконтролируемых исследования в этой предметной области. Мы оценили желаемые эффекты как умеренные, основываясь на данных метаанализа, согласно которым артропластика плюснефалангового сустава в сочетании с несъемным разгружающим приспособлением по сравнению с использованием приспособления в качестве монотерапии может быть ассоциирована с небольшим увеличением доли заживших язв (ОР 1,07; 95% ДИ 0,89–1,28; низкая ДД) и язв со стойким заживлением (ОР 1,19; 95% ДИ 0,67–2,12; низкая ДД), а также значительным снижением числа ампутаций (ОР 0,48; 95% ДИ 0,05–4,85; крайне низкая ДД). Мы сочли небольшими нежелательные эффекты, основываясь на незначительных различиях или их отсутствии с точки зрения случаев инфекции (ОР 0,95; 95% ДИ 0,44–2,05; низкая ДД) и новых поражений (ОР – нет данных; крайне низкая ДД), однако имеющиеся доказательства очень неопределенны, поскольку не было зарегистрировано ни одного нового поражения, тогда как, на наш взгляд, следовало ожидать новых случаев язвенного поражения; о других же исходах, таких как падения, также не сообщалось. Таким образом, мы пришли к выводу, что баланс эффектов, вероятно, благоприятствует проведению артропластики в сочетании с несъемным разгружающим приспособлением по сравнению с использованием приспособления в качестве монотерапии, если нехирургическая терапия разгрузкой не дала результата.



Мы также подчеркиваем, что показанием к артропластике служит язва I пальца с ограниченным диапазоном движений в I плюснефаланговом суставе. В случае других деформаций с язвенным поражением I пальца стопы артропластическое вмешательство может быть не показано. Основываясь только на экспертных мнениях, мы считаем, что в случае артропластики затраты на терапию окажутся умеренными, принцип доступности и равенства, вероятно, будет не вполне соблюден, приемлемость будет низкой, а осуществимость вмешательства может варьировать в зависимости от доступности местных ресурсов.

В конечном итоге мы выступаем с условной рекомендацией в пользу артропластики плюснефалангового сустава в сочетании с несъемным разгружающим приспособлением, если нехирургические методы разгрузки не привели к желаемому результату; ДД для этой рекомендации оценивается как низкая на основании низкой ДД относительно критически важных исходов по категориям заживления язв и стойкого заживления.

Что касается плюсневой (метатарзальной) остеотомии, мы выявили 1 контролируемое и 5 неконтролируемых исследований по этой теме. Мы оценили желаемые эффекты как умеренные, основываясь на данных метаанализа, согласно которым плюсневая остеотомия в сочетании с несъемным разгружающим приспособлением может быть ассоциирована с более коротким временем заживления (ОР – нет данных; РСВ 51,3 против 159,3 дней периода заживления; $p = 0,004$; низкая ДД), значительным снижением числа ампутаций (ОР 0,17; 95% ДИ 0,02–1,24; крайне низкая ДД) и умеренным снижением плантарного давления (РСВ на 136 кПа ниже; крайне низкая ДД) по сравнению с нехирургическим лечением (11). Мы оценили нежелательные эффекты как небольшие, основываясь на проведенном систематическом обзоре, в котором обнаружилась лишь незначительная или нулевая разница в показателях стойкого заживления и очень неопределенная связь с инфекцией и новыми поражениями, основанная только на неконтролируемых исследованиях. Поэтому мы оценили желаемые эффекты как умеренные, а нежелательные эффекты как небольшие, и, таким образом, баланс эффектов, вероятно, склоняется в пользу остеотомии плюсневой кости. Кроме того, мы считаем, что в случае остеотомии затраты на терапию окажутся умеренными, принцип равенства, вероятно, будет не вполне соблюден, приемлемость будет низкой, а осуществимость вмешательства может варьировать в зависимости от доступности местных ресурсов.

Таким образом, мы публикуем условную рекомендацию в пользу остеотомии плюсневой кости по сравнению с консервативным лечением; ДД для этой рекомендации оценена как низкая на основании низкой ДД для критического исхода – заживления язв. Однако мы подчеркиваем, что эта условная рекомендация ограничена II–V плюснефаланговыми суставами. Согласно экспертным мнениям, это связано с повышенным риском нежелательных эффектов при выполнении остеотомии на I пальце стопы. Кроме того, в случае инфекции в дистальной части плюсневых костей или в плюснево-фаланговом(-ых) суставе(-ах) следует рассмотреть возможность резекции головки плюсневой кости (Рекомендация 5b). В противном случае надлежит обратиться к комментариям к Рекомендации 5b относительно сочетанного удлинения ахиллова сухожилия и МТР или метатарзальной остеотомии.



Мы решили не выдвигать рекомендации относительно артродеза, основываясь на ограниченности доступных доказательств. Единственное контролируемое исследование артродеза в сочетании с разгружающими приспособлениями по сравнению с приспособлениями в качестве монотерапии выполнено на популяции пациентов с деформацией среднего отдела стопы при НОАШ и язвенным поражением стопы при диабете, и в этом исследовании не обнаружено разницы в заживлении (43). Эта публикация включена в руководство по НОАШ при диабете (32). Следовательно, мы пришли к выводу, что рекомендация необоснованна.

В целом установлены некоторые доказательства в поддержку хирургической разгрузки в сочетании с разгружающими приспособлениями по сравнению с разгрузкой в качестве монотерапии для улучшения заживления язв и сокращения времени заживления плантарных язв переднего или среднего отдела стопы, трудно поддающихся лечению нехирургическим путем, и еще больше аргументов в пользу стойкого заживления. Однако количество контролируемых исследований для каждого хирургического вмешательства все еще невелико, качество этих исследований, как правило, низкое, а компаратор – это зачастую не «золотой стандарт» лечения, и поэтому мы считаем ДД для большинства из вышеперечисленных рекомендаций низкой. По этим и другим причинам мы оцениваем силу этих рекомендаций как условную и рекомендуем хирургические методы вмешательства только в том случае, если нехирургическое лечение разгрузкой не привело к заживлению язв(-ы) стопы. Мы также напоминаем, что хирургическая разгрузка противопоказана при наличии тяжелой ишемии.

Рекомендация 6: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой или апикальной язвой II–V пальцев стопы, вызванной нарушением подвижности пальца(-ев), рассмотреть возможность тенотомии сгибателя пальца(-ев) в целях стойкого заживления язвы стопы (Сильная; Средний).

Обоснование: Тенотомия сгибателя пальца(-ев) стопы традиционно используется для лечения плантарных или апикальных язв у пациентов с «когтеобразным» или «молоткообразным» пальцем(-ами) стопы. Рекомендация по процедуре тенотомии сгибателя ограничена II–V пальцами на основании экспертных мнений о том, что язвы на I пальце стопы, скорее всего, вызваны другими деформациями или ограничением движения в суставах, т. е. состояниями, которые могут провоцировать незаживление язвы, если тенотомия сгибателя выполнена на I пальце стопы.

В проведенном систематическом обзоре выявлено 1 РКИ и 13 неконтролируемых исследований в соответствующей предметной области (11). Мы оценили желаемые эффекты как умеренные, основываясь на данных систематического обзора, согласно которым тенотомия сгибателей пальца(-ев) стопы в сочетании со съёмными разгружающими приспособлениями высотой до уровня лодыжки, вероятно, приводит к значительному увеличению доли заживших язв (ОР 2,43; 95% ДИ 1,05–5,59; средняя ДД) и частоты стойкого заживления (ОР 2,52; 95% ДИ 0,70–9,01; средняя ДД), а также к значительному снижению случаев инфекции (ОР 0,33; 95% ДИ 0,02–7,14; низкая ДД) и величины плантарного давления в месте локализации язвы (PCB на 398 кПа ниже; низкая ДД) по сравнению с использованием разгружающих приспособлений в качестве монотерапии.



Данные неконтролируемых исследований также указывают на общую скорость заживления 97% в среднем за 29,5 дней (44) при тенотомии сгибателя пальца(-ев), что дополнительно подтверждает результаты терапии по РКИ. Одновременно мы сочли небольшими нежелательные эффекты, основываясь на систематическом обзоре, в котором после тенотомии сгибателя пальца(-ев) установлено полное отсутствие образования язв в результате переноса давления по данным РКИ, но небольшое увеличение количества таких поражений в большинстве неконтролируемых исследований (23) и незначительную или нулевую разницу в устойчивости при ходьбе или числе ампутаций также на основании отсутствия данных о событиях. Мы также обнаружили, что тенотомия сгибателя пальца(-ев) в сочетании с приспособлениями высотой до уровня лодыжки может вызывать небольшое увеличение удовлетворенности пациентов по сравнению с приспособлениями в качестве монотерапии (PCB 7,7 против 3,9 по 10-балльной шкале восприятия; $p = \text{NR}$; крайне низкая ДД). Таким образом, учитывая умеренные желаемые и небольшие нежелательные эффекты, мы сочли, что баланс эффектов склоняется в пользу тенотомии сгибателя пальца(-ев) в сочетании с приспособлениями для разгрузки высотой до уровня лодыжки по сравнению с использованием приспособлений в качестве монотерапии.

Кроме того, основываясь на собственных экспертных мнениях, мы сочли, что дополнительные ресурсы и необходимые расходы окажутся незначительными или небольшими, поскольку тенотомия представляет собой относительно несложную процедуру, которую можно выполнить в амбулаторных условиях. Таким образом, это операция, которая требует небольших дополнительных ресурсов и может быть экономически эффективной на основании выводов о балансе эффектов в пользу тенотомии сгибателя пальца(-ев) и суждения о том, что первоначальные затраты будут небольшими. В дополнение к сказанному мы сочли, что принципы равенства, вероятно, подтверждаются на основе наших экспертных мнений о том, что тенотомия сопряжена лишь с незначительными или небольшими дополнительными расходами, требует небольших хирургических навыков и широко доступна во всем мире. Мы также сочли, что по вышеуказанным причинам тенотомия, вероятно, приемлема и вполне осуществима для большинства пациентов.

В заключение следует отметить, что ранее мы считали тенотомию сгибателя пальца(-ев) многообещающим методом для лечения пациентов с молоткообразной деформацией пальца(-ев) и стойкими язвами II–V пальцев, не поддающимися нехирургическому лечению. Однако, основываясь на результатах недавнего РКИ (23), мы пришли к выводу, что настоятельная рекомендация в пользу тенотомии сгибателя пальца(-ев) в качестве терапии первой линии оправдана в отношении нейропатических плантарных язв или верхушечных (апикальных) язв II–V пальцев, вторичных по отношению к их деформации. Этот вывод основан на установленном балансе эффектов в пользу тенотомии по сравнению с консервативным лечением, и ДД для этой рекомендации квалифицируется как средняя на основании средней ДД для критических исходов – заживления язв и стойкого заживления. Однако если тенотомия сгибателя пальца(-ев) невозможна, мы обращаемся к рекомендациям по использованию разгружающих приспособлений при плантарных язвах (Рекомендации 1–4) или язвах неплантарной локализации (Рекомендация 9) для лечения нейропатических плантарных язв или апикальных язв II–V пальцев.



ДРУГИЕ ТИПЫ ЯЗВ

Клинический вопрос 8: Следует ли пациенту с диабетом и плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией или ишемией, рекомендовать некие специфические методы разгрузки?

Рекомендация 7: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией легкой степени или ишемией легкой степени, рассмотреть возможность использования несъемного приспособления для разгрузки в целях улучшения исходов заживления язвы (Условная; Низкий).

Рекомендация 8: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией легкой степени и (или) ишемией легкой степени либо инфекцией средней тяжести и (или) ишемией средней тяжести, в целях улучшения исходов заживления язвы рассмотреть возможность использования съемного приспособления для разгрузки (Условная; Низкий).

Рекомендация 9: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой переднего или среднего отдела стопы, отягощенной инфекцией средней тяжести и (или) ишемией средней тяжести либо тяжелой инфекцией и (или) тяжелой ишемией, в целях улучшения исходов заживления язвы следует в первую очередь лечить инфекцию и/или ишемию, предпочитая при этом съемное приспособление для разгрузки ее отсутствию в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (Сильная; Крайне низкий).

Обоснование: Плантарные язвы, наблюдаемые в клинической практике, часто имеют не сугубо нейропатическую природу, а осложнены в той или иной степени инфекцией и/или ишемией. В силу их нейропатического происхождения и механического стресса, который часто становится причиной и продолжает влиять на характер и течение язв, инфицированные и ишемические очаги язвенного поражения по-прежнему требуют той или иной терапии разгрузкой. Однако специалисты в области здравоохранения должны быть более осторожны в отношении разгрузки язв, осложненных инфекцией или ишемией. Хотя повышенная осторожность при выборе подходящего средства для разгрузки от механического стресса в этих более сложных случаях оправдана, в целом здесь применимы те же аргументы и показания, что и для Рекомендаций 1–6. Так, мы ограничиваемся сообщением о некоторых конкретных аспектах лечения разгрузкой при разной выраженности инфекции и ишемии, включив данные из проведенного систематического обзора.

В систематическом обзоре выявлены 1 контролируемое и 3 неконтролируемых исследования, в которых установлено, что несъемные приспособления до уровня колена по сравнению со съемными приспособлениями могут приводить к значительному увеличению доли заживших инфицированных язв (скорректированное отношение шансов (ОШ) 2,53; 95% ДИ 1,19–5,35; низкая ДД). (11) Согласно нашим экспертным мнениям, такой исход вероятен при всех плантарных язвах переднего или среднего отдела стопы при диабете, осложненных либо инфекцией легкой степени, либо ишемией легкой степени, либо выделением небольшого или умеренного количества экссудата (11).

© 2023

Международная рабочая группа по диабетической стопе



Улучшение заживления, вероятно, связано с более высоким уровнем приверженности ношению несъемных приспособлений по сравнению со съемными. Возможно, если бы съемные приспособления пациенты носили чаще, то между вариантами приспособлений отмечались бы аналогичные уровни заживления. Кроме того, согласно нашим экспертным мнениям, наличие инфекции легкой степени или ишемии легкой степени не должно влиять на необходимые ресурсы, экономическую эффективность, соблюдение принципов равенства, приемлемости и осуществимости в отношении несъемных и съемных разгружающих приспособлений, как указано в обосновании к Рекомендации 1, и мы отсылаем читателя к этим суждениям. Мы подчеркиваем, что при наличии инфекции или ишемии требуется более регулярный контроль состояния язвы: пациенту необходимо по крайней мере еженедельно посещать врача, чтобы иметь возможность удалить приспособление и оценить состояние язвы и инфекции. Однако очевидно, что необходимы дополнительные исследования в области применения несъемных приспособлений высотой до уровня колена по сравнению со съемными приспособлениями для лечения плантарных язв переднего или среднего отдела стопы, осложненных либо инфекцией легкой степени, либо ишемией легкой степени.

Не следует использовать несъемные приспособления для разгрузки, когда присутствуют как инфекция легкой степени, так и ишемия легкой степени, умеренная инфекция или ишемия либо обильный экссудат, и эти состояния требуют частого, возможно, ежедневного осмотра или ухода за раной (11). Для заживления таких язв могут рассматриваться съемные разгружающие приспособления, и мы рекомендуем к применению все такие приспособления в соответствии с Рекомендацией 2, хотя следует отметить, что в одном контролируемом исследовании показано, что съемные приспособления высотой до уровня колена могут быть ассоциированы с умеренным увеличением доли заживших язв у лиц с инфекцией по сравнению со съемными приспособлениями высотой до уровня лодыжки (26). Однако, если язва не требует ежедневного осмотра или ухода, а лишь снятия приспособления при определенных показаниях (например, при наличии лихорадки) или при еженедельных визитах в клинику, то съемное приспособление высотой до уровня колена может быть сделано несъемным для повышения приверженности и эффективности. Впрочем, такой режим может быть предусмотрен только при условии, если круговая обмотка или другая используемая техника изоляции может быть в любое время успешно применена специалистом по уходу или обученным членом семьи пациента.

Если нейропатическая плантарная язва переднего или среднего отдела стопы осложнена как умеренной инфекцией, так и умеренной ишемией либо тяжелой инфекцией или тяжелой ишемией, то лечение инфекции или ишемии должно предшествовать принятию решения о соответствующей терапии по разгрузке. Это может означать, что пациент должен находиться без нагрузки в течение всего периода, пока лечение инфекции или ишемии не позволяет проводить терапию по разгрузке. Однако в случаях, когда нагрузка неизбежна до разрешения инфекции или ишемии, следует применить оптимальный вариант разгрузки, который будет действовать в сочетании с лечением инфекции и/или ишемии. В отсутствие доказательств эффективности разгрузки у пациентов с тяжелыми инфекционными или ишемическими осложнениями, согласно нашим экспертным мнениям, выбор съемного приспособления по разгрузке должен учитывать индивидуальные факторы пациента, такие как функциональное состояние, амбулаторный статус и уровень активности.



При регрессии инфекции и ишемии применяются рекомендации в отношении пациентов с легкой и умеренной инфекцией или ишемией (Рекомендации 7a и 7b), а после разрешения инфекции или ишемии используются рекомендации для неосложненных язв стопы (Рекомендации 1–6). Следует вновь отметить необходимость дальнейших исследований для изучения эффективности разгружающих приспособлений при лечении плантарных язв стопы при диабете, осложненных умеренной и тяжелой инфекцией или ишемией.

В заключение следует отметить, что сила для Рекомендаций 7a–7b остается условной исходя из отсутствия доказательств желаемых и нежелательных эффектов, предпочтений пациентов и затрат. Однако мы квалифицируем Рекомендацию 7c как сильную, основываясь на экспертных мнениях о том, что разгрузка по сравнению с ее отсутствием в этих обстоятельствах должна склонить баланс эффектов в пользу применения разгрузки. Общая ДД для Рекомендаций 7a–7b признана низкой по причине ограниченного числа контролируемых исследований и крайне низкой для Рекомендации 7c; в последнем случае рекомендация основана только на экспертных мнениях о том, что для заживления плантарных язв по-прежнему требуется разгрузка (11).

Клинический вопрос 9: Следует ли пациенту с диабетом и плантарной язвой пальца(-ев) стопы рекомендовать некие специфические методы разгрузки?

Рекомендация: Рекомендации отсутствуют.

Обоснование: Мы пришли к выводу, что этот вопрос недостаточно отличается от уже рассмотренных вопросов 1–8, чтобы возникла необходимость оценки литературы, составления итоговых суждений и формулировки конкретных рекомендаций. Таким образом, мы ссылаемся на более ранние Рекомендации 1–6, в которых этот вопрос уже затрагивался.

Клинический вопрос 10: Следует ли пациенту с диабетом и плантарной язвой заднего отдела стопы рекомендовать некие специфические методы разгрузки?

Рекомендация 10: При лечении пациента с диабетом и нейропатической плантарной язвой заднего отдела стопы предпочесть несъемное приспособление для разгрузки высотой до уровня колена съемному разгрузочному приспособлению (Условная; Крайне низкий).

Обоснование: Нейропатические плантарные язвы заднего отдела стопы встречаются реже, чем язвы ее переднего отдела (45), но считаются более сложными с точки зрения разгрузки и заживления (11). Однако относительно терапии разгрузкой плантарных язв заднего отдела стопы имеется мало данных (11), а в доступных исследованиях не сообщается о конкретных исходах для подгруппы плантарных язв заднего отдела, как, например, в одном крупном РКИ, где 28% язв заднего отдела стопы при диабете приходилось именно на подошвенную поверхность (46).

В проведенном систематическом обзоре и метаанализе выявлено 1 РКИ, 1 контролируемое и 5 неконтролируемых исследований по предмету поставленного вопроса (11).



Мы оценили желаемые эффекты как умеренные, основываясь на данных метаанализа, в соответствии с которым несъемные приспособления высотой до уровня колена по сравнению со съемными приспособлениями могут быть ответственны за значительное повышение показателя заживления плантарных язв заднего отдела стопы (ОР 5,00; 95% ДИ 0,30–83,69; крайне низкая ДД), сокращение времени заживления язв (PCB – нет данных 69 против 107 суток) и незначительную или нулевую разницу в величине плантарного давления в заднем отделе стопы (PCB на 20 кПа ниже; от 70 до 111; крайне низкая ДД), однако имеющиеся доказательства очень неопределенны. Данные о других исходах отсутствуют, поэтому мы полагаемся на собственные экспертные мнения о том, что нежелательные эффекты могут быть небольшими, основываясь на доказательствах к Рекомендации 1. Таким образом, при умеренных желаемых и небольших нежелательных эффектах мы оцениваем баланс эффектов в пользу несъемных разгружающих приспособлений по сравнению со съемными для плантарных язв заднего отдела стопы, но ссылаемся на крайне низкую ДД в отношении критически важного исхода – заживления язв. Мы не намерены давать рекомендации по конкретному несъемному приспособлению (например, ИПРП или несъемные волкеры) для разгрузки плантарных язв заднего отдела стопы при диабете ввиду отсутствия достаточных доказательств в пользу одного или другого метода.

В случаях, когда несъемное приспособление противопоказано, то, согласно данным нашего метаанализа, съемные разгружающие приспособления высотой до уровня колена по сравнению со съемными приспособлениями высотой до уровня лодыжки могут быть ответственны за значительное увеличение доли заживших язв (ОР 5,60; 95% ДИ 0,87–36,22; крайне низкая ДД) и небольшое снижение плантарного давления в заднем отделе стопы (PCB на 36 кПа ниже; крайне низкая ДД), но доказательства очень неопределенны. Нет данных о других важных исходах, таких как двигательная активность с весовой нагрузкой, приверженность режиму лечения, новые поражения, падения, инфекции, качество жизни, затраты, экономическая эффективность или баланс эффектов, которые могли бы свидетельствовать в пользу терапии разгрузкой для плантарных язв заднего отдела стопы при диабете. Мы не выражаем экспертного мнения по этим исходам, поскольку у нас нет достаточного опыта лечения язв заднего отдела стопы у пациентов с диабетом – достаточно редких в клинической практике. Что касается необходимых ресурсов, соблюдения принципов равенства, приемлемости и осуществимости, аргументы относительно несъемных и съемных разгружающих приспособлений с высокой вероятностью должны быть аналогичными независимо от локализации язвы согласно обсуждению клинического вопроса 1. Нет данных о сравнительной экономической эффективности различных разгружающих приспособлений для лечения плантарных язв заднего отдела стопы при диабете.

В конечном итоге баланс эффектов, вероятно, благоприятствует несъемным, а не съемным приспособлениям для разгрузки плантарных язв заднего отдела стопы, при этом ДД для этой рекомендации крайне низкая исходя из крайне низкой же ДД для критически важного исхода – заживления язвы. Поэтому мы даем условную рекомендацию в пользу несъемных разгружающих приспособлений на основе крайне низкой степени ДД.

Клинический вопрос 11: Следует ли пациенту с диабетом и неплантарной язвой стопы рекомендовать некие специфические методы разгрузки?



Рекомендация 11: При лечении пациента с диабетом и неплантарной язвой стопы в целях улучшения исходов заживления язвы использовать съемное приспособление для разгрузки, модификации обуви, межпальцевые прокладки и ортезы или тенотомию сгибателя пальца(-ев) в зависимости от типа и локализации язв(-ы) стопы (Сильная; Крайне низкий).

Обоснование: Неплантарные язвы стопы также требуют разгрузки, так как давление или трение в этой области могут быть вероятной причиной язвенного поражения, например, из-за тесной обуви или трения между пальцами. В проведенном систематическом обзоре не выявлено контролируемых исследований, сообщавших об исходах в контексте разгрузки неплантарных язв стопы, несмотря на то что эти язвы широко распространены и требуют снятия механического напряжения (11, 45). В систематическом обзоре выявлены 2 РКИ и 1 нерандомизированное контролируемое исследование, в которых сообщается об исходных характеристиках неплантарных язв стопы при диабете, но не о соответствующих исходах (11). В одном из РКИ (большом высококачественном исследовании) сравнивались изготовленный на заказ каст из стекловолокна на пяточную область в дополнение к процедурам обычного ухода («обычный уход не был стандартизирован») и процедуры обычного ухода в качестве монотерапии у пациентов, имевших в основном (72%) неплантарные язвы заднего отдела стопы (у остальных 28% были диагностированы плантарные язвы заднего отдела), однако исходы не были разделены на подгруппы с выделением неплантарных язв заднего отдела стопы (46). В этом исследовании не выявлены различия в доле заживших язв, побочных эффектах или предпочтениях пациентов, но обнаружено, что использование каста на пяточную область связано с более высокими общими расходами.

Поэтому до расширения доказательной базы наши рекомендации в исключительной степени основаны на экспертных мнениях. Так, наше экспертное мнение заключается в выборе наилучшего метода, основанного на принципе предотвращения любого напряжения тканей или контакта с язвой и подходящего для остальной части стопы во избежание новых поражений. Для снижения давления на область неплантарной язвы можно использовать различные виды терапевтического вмешательства в зависимости от типа и локализации язвы. Например, правильно подобранная обувь или ее модификации могут снизить давление на область язв по краям стопы и на ее тыльной стороне, прокладки для пальцев ног могут снизить давление на область межпальцевых язв, а специальные ортезы для голеностопного сустава могут снизить давление на область язв заднего отдела стопы или медиальной либо латеральной поверхности стопы при нахождении в горизонтальном положении. Кроме того, для снижения давления и содействия заживлению дорсальных язв на деформированных пальцах стопы может быть применена тенотомия сгибателя пальца(-ев) (23, 47).

Необходимы дальнейшие исследования по разгружающей терапии в целях заживления неплантарных язв стопы. Из-за ограниченности данных мы оцениваем ДД для этой рекомендации как крайне низкую. Однако мы квалифицируем рекомендацию как сильную, основываясь на мнении о том, что применение разгружающих методов по сравнению с терапией без элементов разгрузки будет способствовать заживлению язв(-ы) стопы при диабете, уменьшит напряжение тканей и будет предпочтительным для пациента, причем эти обстоятельства перевесят любые нежелательные эффекты вмешательства.



ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Клинический вопрос 12: Следует ли пациенту с диабетом и язвой стопы рекомендовать сочетание методов разгрузки по сравнению с неким единственным ее методом?

Рекомендация: Рекомендации отсутствуют.

Обоснование: Многопрофильное лечение язв стопы при диабете обычно подразумевает одновременное применение нескольких методов для улучшения исходов заживления язв(-ы), например, разгрузку, перевязку ран, обработку и санацию раневого ложа, реваскуляризацию или антибиотикотерапию для лечения инфекции (13). Подобным образом для улучшения заживления язв(-ы) стопы при диабете может быть использована комбинация методов разгрузки, и последнее служит основанием для вопроса о том, следует ли использовать такие сочетанные методы вместо некоего одного вида терапии по разгрузке для лечения язвенного поражения стопы.

В результате проведенного систематического обзора выявлено, что почти все исследования, в первую очередь посвященные хирургическим вмешательствам в целях разгрузки (например, удлинение ахиллова сухожилия, тенотомия сгибателя пальца(-ев) и т. д.) или другим видам терапевтического вмешательства по разгрузке (например, разгрузочная прокладка из войлочной пены, коляски/кресла для передвижения), проводились в условиях сочетания с разгружающим приспособлением или обувью и содержали сравнение исходов с таковыми при применении только контрольной терапии по разгрузке (11). И напротив, в систематическом обзоре не выявлено исследований, в которых бы в первую очередь изучались разгружающие приспособления или обувь в сочетании с другими методами разгрузки.

Таким образом, все имеющиеся доказательства эффекта сочетания видов терапевтического вмешательства уже были рассмотрены в более ранних клинических вопросах и рекомендациях, и поэтому мы воздерживаемся от формулирования конкретных рекомендаций по этому клиническому вопросу. Для рекомендаций по сочетанным методам разгрузки читателю следует обратиться к клиническим вопросам 6, 7a-f и 11 для изучения комбинации хирургического или иного метода разгрузки с разгружающим приспособлением или обувью.

Клинический вопрос 13: Следует ли пациенту с диабетом и язвой стопы рекомендовать программы обучения и психологической поддержки в сочетании с методами разгрузки по сравнению с разгрузкой в качестве монотерапии?

Рекомендация: Рекомендации отсутствуют.

Обоснование: В проведенном систематическом обзоре не выявлено исследований по образовательной или психологической помощи с целью оптимизации разгружающей терапии (11). Кроме того, мы пришли к выводу о недостаточности экспертных знаний для вынесения обоснованных суждений о балансе эффектов образовательных или психологических программ помощи в сочетании с разгружающей терапией. Поэтому мы не даем конкретных рекомендаций в отношении этого вопроса. Однако, несмотря на отсутствие доказательств, мы считаем этот вопрос важным.



Мы призываем клинических исследователей проводить изыскания в области программ образовательной или психологической помощи, направленные на улучшение исходов разгружающей терапии, особенно ввиду того, что образовательные и психологические методы терапии оказались многообещающими в других областях лечения диабета и диабет-ассоциированных заболеваний стопы (самообслуживание (самоуход) пациентов и соблюдение рекомендации ношения обуви для профилактики язвенного поражения (48–52)).

Клинический вопрос 14: Следует ли пациенту с диабетом и язвой стопы рекомендовать разгрузку контралатеральной конечности наряду с разгрузкой ипсилатеральной конечности или ограничиться разгрузкой ипсилатеральной конечности?

Рекомендация 12: При лечении пациента с диабетом и язвой стопы, которому предписано приспособление для разгрузки высотой до уровня колена или лодыжки, рекомендуется также использование подъема высоты обуви на контралатеральной конечности для повышения комфорта и равновесия во время ходьбы с приспособлением для разгрузки (Условная; Крайне низкий).

Обоснование: Пациенты с язвенным поражением стопы при диабете, которым предоставлено разгружающее приспособление высотой до уровня колена или лодыжки, могут испытывать дискомфорт или проблемы с постуральным балансом либо устойчивостью походки из-за толщины подошвы указанного приспособления. В этих случаях может быть показан подъем контралатеральной стопы для уменьшения разницы в высоте и улучшения походки. Кроме того, следует рассмотреть возможность использования вспомогательного средства для ходьбы, если устойчивость при ходьбе нарушена вследствие ношения приспособления и высок риск падений.

В систематическом обзоре выявлено только 1 исследование с повторными измерениями, посвященное этому вопросу, в котором изучался подъем высоты обуви на контралатеральной конечности на фоне применения ипсилатерального съемного разгружающего приспособления по сравнению с тем же ипсилатеральным приспособлением в отдельности (11). Мы оценили желаемые эффекты вмешательства как небольшие на основе незначительных или отсутствующих различий в давлении на переднюю часть стопы, установленных для съемного приспособления до уровня колена в сочетании с контралатеральным подъемом обуви по сравнению с таким приспособлением в отдельности (PCB на 1 кПа ниже, от 17 до 20; крайне низкая ДД), а также для съемного приспособления до уровня лодыжки в сочетании с контралатеральным подъемом обуви по сравнению с использованием данного приспособления в отдельности (PCB на 6 кПа ниже, от 10 до 22; крайне низкая ДД). Тем не менее умеренное повышение комфорта в восприятии пациентов (PCB на 2,2 выше; 95% ДИ 0,1–4,3; крайне низкая ДД) и небольшие улучшения в равновесии были обнаружены именно в подгруппах со съемным приспособлением в сочетании с контралатеральным подъемом обуви. Кроме того, мы оценили нежелательные эффекты как незначительные. Основываясь на экспертных мнениях, мы сочли дополнительные затраты на такое вмешательство незначительными; рассматриваемый метод, вероятно, не нарушит принцип равенства и, вероятно, будет приемлемым и осуществимым. Таким образом, мы пришли к выводу, что условная рекомендация в пользу контралатерального подъема обуви обоснованна с точки зрения баланса эффектов, благоприятствующих сроку службы контралатеральной обуви; ДД для указанной рекомендации крайне низкая.



КЛЮЧЕВЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. В большом количестве исследований, посвященных эффективности несъемных разгружающих приспособлений (ИПРП или несъемных волкеров), использовались различные методы, версии и типы приспособлений. Применение этих различных приспособлений, а также разница в навыках технических или медицинских специалистов по их использованию потенциально могут привести к вариативности исходов и затрат, как указано в систематическом обзоре. Тем не менее все еще необходимы дополнительные исследования по сравнению различных методов, версий и типов несъемных разгружающих приспособлений, с тем чтобы в будущем можно было принимать более обоснованные клинические решения о том, какие из них наиболее эффективны для лечения язв стопы различной этиологии при диабете.
2. Подобным образом существует множество различных съемных разгружающих приспособлений, включая приспособления высотой до уровня колена и лодыжки, разгружающий башмак для переднего отдела стопы, касты, терапевтические сандалии, послеоперационная терапевтическая обувь, индивидуальная временная обувь и т. д. Эти съемные приспособления и обувь могут быть готовыми или изготовленными на заказ, достигать до уровня колена, выше или ниже лодыжки и иметь различные механические характеристики, а также приводить к разным исходам. Следует вновь отметить необходимость проведения дополнительных исследований для сравнения этих различных методов, вариантов и типов съемных разгружающих приспособлений, чтобы в будущем можно было принимать более обоснованные клинические решения о том, какие из них наиболее эффективны для лечения язв стопы различной этиологии при диабете. Немаловажно, что потребность в дополнительных исследованиях включает также сравнение между съемными приспособлениями высотой до уровня колена и до уровня лодыжки, поскольку оба они включены в качестве рекомендуемой терапии в Рекомендацию 2.
3. Во многих РКИ по разгружающим вмешательствам напрямую не измеряется степень, в которой разгрузка снизила механическое напряжение тканей в области язвенного поражения. Такие измерения, равно как и оценка нескольких других исходов, улучшили бы наше понимание роли разгрузки в заживлении. Хотя мы признаем на основе приведенных выше доказательств, что необходимы более качественные РКИ по изучению первичных исходов заживления язв, внимание исследователей можно сфокусировать на измерении действия факторов, влияющих на уровень механического напряжения в тканях и приводящих к различным исходам заживления. Эти факторы включают плантарное давление, напряжение сдвига, весовую нагрузку (включая количество шагов и продолжительность пребывания в положении стоя), приверженность режиму разгружающей терапии и комбинированное измерение напряжения плантарных тканей (53, 54). Если такие измерения напряжения плантарных тканей дадут возможность определить объективные пороговые значения для эффективного заживления, то в будущем это позволит разработать «умные методы» лечения разгрузкой, предназначенные для достижения искомых пороговых значений (53, 55).
4. При разработке настоящих рекомендаций мы пришли к заключению, что снижение нагрузки на стопу полезно для заживления язвы, основываясь в этом выводе на данных одного обзора (37) и наших экспертных мнениях.



Мы признаем, что, сделав этот вывод, не до конца понимаем, будет ли снижение нагрузки на стопу желаемым или нежелательным эффектом при всех типах диабет-ассоциированных язв стопы и исходах для здоровья пациента. Таким образом, мы рекомендуем провести большее количество исследований для определения эффекта, который нагрузка на стопу в сочетании с разгружающей терапией может оказать в контексте таких важных исходов, как заживление язв, неблагоприятные события, качество жизни и общие исходы для здоровья. Идеальная разгружающая терапия должна приводить к адекватной разгрузке области язвы стопы для эффективного заживления, позволяя пациенту поддерживать или даже увеличивать уровень активности, тем самым способствуя улучшению общего состояния сердечно-сосудистой системы и повышению качества жизни.

5. До настоящего времени исследования по разгрузке были сосредоточены почти исключительно на лечении неосложненных нейропатических плантарных язв переднего отдела стопы. Все еще мало данных об эффективности разгрузки при заживлении плантарных язв, осложненных инфекцией или ишемией, язв заднего отдела стопы или неплантарных язв, хотя все вместе эти категории язв теперь, возможно, более распространены, чем чисто нейропатические плантарные язвы переднего и среднего отделов. Несмотря на то что с 2019 г. проведено несколько многообещающих новых исследований, ставивших целью изучение вмешательств по разгрузке в этих более сложных популяциях пациентов с язвенным поражением стопы (26, 27, 29), общее число исследований в таких субпопуляциях все еще сравнительно мало. Мы вновь подчеркиваем неотложную необходимость надлежащим образом спланированных исследований по разгрузке при язвах стопы, отличных от неосложненных нейропатических плантарных язв переднего или среднего отдела.
6. Соблюдение протокола терапевтического вмешательства имеет решающее значение для заживления язв(-ы) стопы. Данные исследований последовательно свидетельствуют о том, что неадекватная приверженность режиму терапии разгрузкой отражается в худших результатах заживления. Требуется более пристальное внимание (как в исследованиях, так и в клинической практике) к объективному измерению параметров и улучшению соблюдения режима разгружающего лечения; необходимо также развивать понимание образа мыслей, взглядов, эмоций и практики пациентов относительно соблюдения режима использования разгружающих приспособлений для лечения язв стопы (56, 57).
7. Как правило, хирургическая разгрузка используется для лечения язв стопы у отдельных пациентов, когда нехирургические методы разгрузки оказались безрезультатными. Доказательства эффективности хирургических методов происходят в основном из нескольких давних контролируемых исследований. Для определения эффективности методов хирургического вмешательства при заживлении как неосложненных, так и осложненных язв стопы все еще требуются более качественные РКИ по хирургическим процедурам разгрузки в сравнении с разгрузочными приспособлениями первого выбора. Так, недавнее РКИ пополнило доказательную базу в отношении тенотомии сгибателя пальца(-ев) (23), повлияв на силу и ДД соответствующей рекомендации и послужив примером влияния строго спланированных и контролируемых клинических исследований.
8. Информация о нежелательных эффектах (таких как новое язвенное поражение, падения, инфекции, ампутация), качестве жизни и расходах, принципах равенства, приемлемости и осуществимости имеет решающее значение для принятия клинических решений о терапии разгрузкой.



Благодаря использованию методологии GRADE и включению в систематический обзор множественных метаанализов, объединяющих клинически важные результаты/исходы, Рекомендации 2023 г. гораздо более внимательны к этим исходам, чем более ранние обзоры литературы по терапии разгрузкой. Тем не менее большинство РКИ имеют недостаточную мощность в отношении этих важных результатов. Когда в исследованиях сообщается об исходах с использованием стандартных определений, появляется возможность объединения данных в метаанализах, как нам удалось это сделать в систематическом обзоре, в целях более полного отражения исходов в итоговых суждениях. Мы рекомендуем будущим исследователям продолжить обеспечение сбора данных об исходах на основе стандартных определений, как рекомендовано Jeffcoate и соавт. и van Netten и соавт. (12, 36), и Таблиц итоговых суждений, предоставленных GRADE.

9. Недостаточно внимания в исследованиях по разгрузке уделяется расходам и экономической эффективности, несмотря на то что возмещение расходов через систему медицинского страхования все больше зависит от доказанной экономической эффективности. Со времени публикации наших предыдущих рекомендаций в 2019 г. (58) проведено очень немного дополнительных исследований затрат, поэтому данным вопросам надлежит уделять существенно больше внимания, особенно ввиду сохраняющегося давления на систему финансирования здравоохранения.
10. Большинство обсуждаемых методов вмешательств исследовались в странах с высоким уровнем дохода и относительно умеренным климатом. Несмотря на то что с 2019 г. опубликованы многообещающие исследования, в которых изучались терапевтические вмешательства по разгрузке в странах с низким и средним уровнем дохода и в странах с тропическим климатом (59–61), все еще существует потребность в более конкретных рекомендациях по подходам к заживлению язв в странах с низким уровнем дохода, где климат и/или ресурсы могут быть фактором выбора приспособления для разгрузки, соблюдения режима ношения предписанного приспособления и его эффективности.
11. Мы призываем наших коллег как в многопрофильных клиниках диабетической стопы, так и в сфере частной практики, рассмотреть возможность разработки форм отчетности и контроля (например, реестров, схематического обзора) для мониторинга терапии и исходов, а также стремиться к улучшению исходов (например, посредством сравнительного анализа, передовой практики и исследований) в группах пациентов с диабетом и язвенным поражением стопы (62–64).
12. Мы призываем коллег-исследователей учитывать эти ключевые соображения и проводить строго спланированные исследования в соответствии с опубликованными стандартами отчетности (12) в тех областях терапии разгрузкой, в которых мы обнаруживаем пробелы в доказательной базе, с тем чтобы в будущем мы могли более полно и своевременно информировать пациентское сообщество и профессионалов об эффективных методах лечения разгрузкой пациентов с диабетом и язвенным поражением стопы.



ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Значительное глобальное бремя, накладываемое на здоровье пациентов и экономику заболеваниями стопы при диабете и в частности язвенным поражением стопы, может быть значительно снижено, если основанное на доказательном подходе лечение будет осуществляться специалистами в соответствующей области здравоохранения и многопрофильными командами. Терапия разгрузкой представляет собой одно из важнейших, если не важнейшее терапевтическое вмешательство с наиболее высокой степенью достоверности доказательств для лечения нейропатических язв стопы при диабете и снижения глобального бремени заболевания. Следование изложенным в настоящем руководстве рекомендациям по основанному на фактических данных лечению разгрузкой пациентов с диабетом и язвой стопы должно помочь специалистам здравоохранения и медицинским организациям улучшить клинически важные исходы для пациентов с язвенным поражением стопы при диабете.



ГЛОССАРИЙ

Удлинение ахиллова сухожилия: Хирургическая процедура, цель которой состоит в удлинении уплотненного ахиллова сухожилия и увеличении подвижности голеностопного сустава (65).

Неблагоприятные события/эффект при лечении разгрузкой: Общие или местные осложнения, напрямую или косвенно связанные с терапевтическим вмешательством независимо от степени тяжести. К ним относятся среди прочего: падения; возникновение предъязвенных поражений (т.е. ссадины, мозоли и волдыри); образование новых очагов язвенного поражения стопы; острая НОАШ; инфекция; госпитализация; ампутация; смерть.

Соблюдение режима разгрузки: Степень, в которой поведение пациента соответствует согласованным рекомендациям по лечению, полученным от лечащего врача или медицинского специалиста, выраженная по возможности в численном виде; обычно определяется как доля времени использования предписанного приспособления для разгрузки от общего времени, в течение которого предписано использовать это приспособление (например, доля в процентах от общего времени нагрузки, в течение которого пациент носил предписанное приспособление для разгрузки).

Движение с весовой нагрузкой (амбулаторная активность): Двигательная активность с весовой нагрузкой (ходьба), часто выражается как среднее число шагов за сутки.

Приспособление для разгрузки высотой до уровня лодыжки: Относительно низкое приспособление для разгрузки; возможно дальнейшее подразделение на приспособления для разгрузки выше уровня и ниже уровня лодыжки. Включает волкер высотой до уровня лодыжки, разгружающий башмак для переднего отдела стопы, каст, терапевтические сандалии, послеоперационный лечебный башмак и изготовленный на заказ временный башмак.

Приспособление для разгрузки выше уровня лодыжки: Приспособление для разгрузки уровнем чуть выше лодыжки; как правило, к этой категории относят волкер высотой до лодыжки.

Приспособление для разгрузки ниже уровня лодыжки: Приспособление для разгрузки уровнем чуть ниже лодыжки; как правило, к этой категории относят разгружающий башмак для переднего отдела стопы, каст-ботинок, терапевтические сандалии, послеоперационный лечебный башмак и изготовленный на заказ временный башмак.

Каст в виде ботинка (Cast shoe): Съемное изделие из гипса или стеклопластика высотой чуть ниже лодыжки или непосредственно на ее уровне, повторяющее форму стопы и обеспечивающее полный контакт со всей плантарной поверхностью.

Осложненная язва стопы при диабете: Плантарная язва стопы при диабете, осложненная инфекцией и (или) ишемией.

Готовая обувь: Доступная в продаже обувь, которая не была модифицирована и не имеет специальной терапевтической конструкции и функций.



Индивидуализированная стелька: Специализированная стелька (вставка), повторяющая контуры стопы пациента. Часто имеет многослойную структуру. Может включать такие модификации, как плюсовая подушечка или плюсовая перекладина. Предназначена для амортизации напряжения и распределения плантарного давления.

Специально изготовленная (медицинская или терапевтическая обувь): Обувь, изготовленная специально для конкретного человека, когда он не может безопасно носить готовую (терапевтическую) обувь. Изготавливается для компенсации деформации и снятия давления на область риска на плантарной (подошвенной) и тыльной поверхностях стопы. Для изготовления обычно требуются множественные измерения, оттиски или слепок, а также позитивная модель стопы и лодыжки человека. Эта обувь включает в себя изготовленную на заказ стельку. Также известна как «обувь на заказ» или «ортопедическая обувь».

Индивидуализированная временная обувь: Обувь, обычно ручного изготовления, которая изготавливается по срочным показаниям в целях временной терапии язвенного поражения стопы. Изготавливается по уникальным лекалам стопы пациента в целях приспособления к деформации и снижения давления на область язвенного поражения на плантарной поверхности.

Язва стопы при диабете: См. определения и критерии МРГДС (36).

Тенотомия сгибателя пальца(-ев): Хирургическое рассечение сухожилия (66), в рассматриваемом случае – сухожилия сгибателя пальца(-ев).

Заживление язвы стопы при диабете: Определяется как число или процентное выражение язв стопы при диабете, заживших к конкретному сроку (например, доля язв стопы при диабете, заживших за 12 недель после начала терапии), или как время до заживления язвы стопы при диабете.

Обувь с увеличенной глубиной (Extra-depth footwear): Обувь, сконструированная с дополнительной глубиной и объемом, чтобы компенсировать деформацию, такую как «когтеобразный» или «молоткообразный» палец, и/или обеспечить место для толстой стельки. Обычная практика предписывает как минимум дополнительную глубину в 5 миллиметров ($\sim 3/16$ ") по сравнению с обычной обувью. Иногда в обуви предусматривается даже бо́льшая глубина, которая называется двойной глубиной или супер-экстраглубиной.

Обувь: В общем смысле изделие из кожи или других материалов, носимое на ногах. Включает стельки.

Разгружающая обувь для переднего отдела стопы: Обувь заводского изготовления, специально предназначенная для облегчения нагрузки на передний отдел стопы. Эта обувь имеет особую клиновидную форму, с тем чтобы передний отдел стопы находился выше заднего отдела, и рокерную подошву. Как правило, ее надевают на одну ногу.

Полубашмак (Half-shoe): Обувь заводского изготовления, предназначенная для разгрузки переднего отдела стопы. Передняя часть полубашмака вырезана, так чтобы давление приходилось только на пяточную область и средний отдел стопы.

Зажившая язва стопы при диабете: См. определения и критерии МРГДС (36).



Разгрузочная обувь для пятки: Обувь, смоделированная в целях разгрузки пяточной области. Обувь лишена пятки, а конструкция исключает нагрузку на заднюю часть стопы при ходьбе.

Внутренний (полу)жесткий ортез: Термин, обозначающий приспособление, помещаемое в обувь для снижения давления или изменения функций стопы. Может быть готовым изделием или изготовленным на заказ.

Артродез (фиксация, иммобилизация сустава): Хирургическая процедура, состоящая в обездвиживании (иммобилизации) сустава в целях купирования боли и повышения степени устойчивости (66).

Артропластика (протезирование сустава): Хирургическая процедура, состоящая в коррекции или реконструкции поврежденного сустава в целях повышения степени подвижности, купирования боли и улучшения общей мобильности (66).

Приспособление для разгрузки высотой до уровня колена (Knee-high offloading device): Приспособление для разгрузки, почти достигающее колена (например, ИПРП высотой до колена, съемный волкер высотой до колена).

Поражение: Любые аномалии, связанные с повреждением кожи, ногтей или глубоких тканей стопы, такие как ссадины, волдыри, мозоли, мацерация, подкожные кровоизлияния, трансферные поражения, язвы (36).

Метатарзальная резекция головки (резекция головки плюсневой кости): Хирургическое удаление части кости, органа или анатомической структуры (66), в рассматриваемом случае – головки плюсневой кости.

Метатарзальная остеотомия: Хирургическая процедура, при которой кость рассекается или же удаляется ее часть (для устранения деформации) (66); в рассматриваемом случае подразумевается плюсневая кость.

Неплантарный: См. определения и критерии МРГДС (36).

Несъемное приспособление для разгрузки (Non-removable offloading device): Приспособление для разгрузки, которое пациент не может удалить самостоятельно (например, ИПРП, несъемный волкер высотой до уровня колена и т. д.).

Нехирургическое вмешательство по разгрузке: Любое терапевтическое вмешательство, предпринимаемое с целью снятия механического напряжения (давления) с определенной области стопы, не связанное с хирургическим вмешательством (включает разгружающие приспособления, обувь и другие методы разгрузки).

Несъемный волкер (Non-removable walker): Готовый съемный, в основном высотой до уровня колена волкер, который сделан несъемным путем круговой обмотки слоем(-ями) стекловолоконного литого материала или другой техники блокировки и не может быть удален пациентом самостоятельно. Такое изделие также известно как «instant total contact cast» – устройство с мгновенным полным контактом. Такое приспособление может быть сделано производителями несъемным посредством встраивания в него механизмов блокировки.

Разгрузка: Снятие механического напряжения (давления) с определенной области стопы.



Приспособление для разгрузки: Любое изготовленное на заказ или готовое приспособление, предназначенное для снятия механического напряжения (давления) с определенной области стопы (например, ИПРП, (не)съемный волкер, волкер высотой до уровня колена или лодыжки, голеностопные ортезы, терапевтические сандалии, каст в виде ботинка для разгрузки переднего отдела стопы и т. д.). Важно, что в эту категорию не входит обувь.

Терапия разгрузкой: Любое терапевтическое вмешательство, предпринятое с целью снижения механического напряжения (давления) в определенной области стопы (включает методы хирургической разгрузки, приспособления для разгрузки, обувь и иные разгружающие методы).

Иные методы разгрузки: Любые методы, применяемые для снятия механического напряжения (давления) с определенной области стопы, отличные от хирургической разгрузки, разгружающих приспособлений или обуви (например, постельный режим, костыли, коляски/кресла для передвижения, разгружающие повязки, разгрузочные прокладки из войлочной пены, обработка мозолей, коррекция походки, связанные со стопами упражнения, программы обучения пациентов и т. д.).

PICO: Методика PICO описывает процесс формулирования клинических вопросов, основанных на доказательствах. Аббревиатура PICO означает: (P): Population (Популяция); (I): Intervention (Терапевтическое вмешательство); (C): Control (Контроль); (O): Outcome (Исход).

Плантарный: См. определения и критерии МРГДС (36).

Плантарное давление: См. определения и критерии МРГДС (36).

Постоперационный лечебный башмак: готовое изделие с увеличенным пространством и мягким верхом для использования после операции на стопе.

Съемное приспособление для разгрузки (Removable offloading device): Приспособление, которое может быть удалено пациентом самостоятельно (например, съемный волкер, разгружающий башмак на передний отдел стопы, каст, терапевтические сандалии и т. д.).

Рокерная подошва: Жесткая подошва с резким переходом, которая обеспечивает наклон обуви вперед и позволяет наступать без разгибания плюснефаланговых суставов.

Модификация обуви: Изменение изготовленной обуви для получения терапевтического эффекта, например, снижения давления.

Стандартная терапевтическая обувь: Готовая обувь, которая предназначена для получения терапевтического эффекта, но без учета потребностей конкретного пациента.

Хирургическое вмешательство по разгрузке: Хирургическая процедура или метод, применяемые с целью снятия механического напряжения с определенной области стопы и включающие в частности удлинение ахиллова сухожилия, резекцию головки плюсневой кости, остеотомию, артропластику, артродез, остеозэктомия, экзостэктомия, внешнюю фиксацию, перенос или тенотомию сухожилий сгибателей, инъекции силикона, наращивание тканей.



Стойкое заживление: Число дней после заживления язвы, на протяжении которых у пациента не наблюдалось язвенное поражение в той же области (также период без язвы или период ремиссии) (36).

Терапевтическая обувь: Общий термин для обозначения обуви, сконструированной для получения некоторого терапевтического эффекта, который недостижим при ношении обычной обуви. Изготовленные на заказ туфли/сандалии и стельки, обувь с увеличенной глубиной и изготовленная на заказ или готовая медицинская обувь – это примеры терапевтической обуви.

Ортез для пальцев стопы: Ортез, размещаемый в обуви для запланированного изменения функции пальцев стопы.

Иммобилизирующая полноконтактная разгружающая повязка (ИПРП): Изготовленный на заказ отформованный несъемный гипсовый или стекловолоконный ортез с минимальной подкладкой высотой до уровня колена, который обеспечивает полный контакт со всей подошвенной поверхностью стопы и голенью. Изделие часто носят с прикрепляемой подошвой, которая защищает ортез и облегчает ходьбу.

Язвы зажившие: Кожный покров без поражения, характеризующийся полной эпителиализацией без дренирования в области прежнего язвенного поражения, обычно оцениваемый в конкретном временном промежутке (например, язвы, зажившие в течение 3 месяцев) (36).

Сокращение площади язвы: Определяется как отношение значения уменьшения площади язвенного поражения к ее исходному уровню за указанный промежуток времени (например, процентное значение сокращения площади язвы за 4 или 6 недель после начала периода наблюдений) (1).

Язва стопы при диабете неосложненная: неинфицированная неишемическая нейропатическая язва стопы при диабете.



ЗАЯВЛЕНИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Издание Руководств МРГДС 2023 г. осуществлено при поддержке неограниченных грантов, предоставленных компаниями Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. В период составления руководств указанные спонсоры не взаимодействовали с членами рабочей группы в отношении систематических обзоров литературы или руководящих принципов и не имели доступа к материалам Руководств или документам, связанным с таковыми, до их публикации.

Сведения о КИ в отношении всех авторов доступны по ссылке: <https://iwgdfguidelines.org>.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы и Редакционная коллегия МРГДС выражают благодарность международным экспертам за рецензирование клинических вопросов и проектов руководства: Виржин Бланшетт (Virginie Blanchette), Канада; Фрэнк Боулинг (Frank Bowling), Великобритания; Хейди Коркоран (Heidi Corcoran), Гонконг; Маймуна Мбайе (Maimouna Mbaye), Сенегал; Ян Ульбрехт (Jan Ulbrecht), США; Джим Вудберн (Jim Woodburn), Австралия; а также пациентам с личным опытом заболевания: Роберт Иссай (Robert Issai), США; Гэри Смит (Gary Smith), Великобритания. Мы также признательны Яапу ван Неттену (Jaap J. van Netten) за экспертный отзыв, сделанный от имени Редакционной коллегии МРГДС.

ВКЛАД АВТОРОВ

Sicco A. Bus выполнил качественные оценки, составил итоговые суждения, написал рекомендации по клиническим вопросам 5, 8, 11 и 14, а также выступил автором текста Руководства. David G. Armstrong и Klaus Kirketerp-Møller выполнили качественные оценки, составили итоговые суждения, написали рекомендации по клиническому вопросу 7, а также критически рассмотрели и отредактировали рукопись. Ryan T. Crews и Catherine Gooday выполнили качественные оценки, составили итоговые суждения и написали рекомендации по клиническим вопросам 1–4 и 10, а также критически рассмотрели и отредактировали рукопись. Gustav Jarl выполнил качественные оценки, составил итоговые суждения, написал рекомендации по клиническим вопросам 5, 8, 11 и 14, а также критически рассмотрел и отредактировал рукопись. Vijay Viswanathan и Peter A. Lazzarini выполнили качественные оценки, составили итоговые суждения, написали рекомендации по клиническим вопросам 6, 9, 12 и 13, а также критически рассмотрели и отредактировали рукопись. Sicco A. Bus выступал в качестве председателя рабочей группы, а Peter A. Lazzarini – в качестве секретаря; они принимают на себя полную ответственность за содержание рукописи.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719–24.
- (2) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
- (3) Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018;41(4):645–52.
- (4) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964–74.
- (5) Lazzarini PA, Cramb SM, Golledge J, Morton JJ, Magliano DJ, Van Netten JJ. Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century. *Diabetologia*. 2023;66(2):267–87.
- (6) Bus SA. The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3 Suppl):179S–87S.
- (7) Lazzarini PA, Crews RT, Van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;0(0):1932296819849092.
- (8) Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *Plos One*. 2014;9(6):e99050.
- (9) Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, Van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabetic Medicine*. 2018;35:1297–9.
- (10) Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)*. 2013;28(8):831–45.
- (11) Lazzarini PA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Effectiveness of offloading interventions for people with diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diab Metab Res Rev*. 2023;e3650.
- (12) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(9):781–8.
- (13) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diab Metab Res Rev*. 2023;e3657.
- (14) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Diab Metab Res Rev*. 2023;in press.
- (15) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev* 2023;in press.



- (16) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;e3644.
- (17) Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella R, van Netten JJ, Cheng Q, et al. Factors Associated With Healing of Diabetes-Related Foot Ulcers: Observations From a Large Prospective Real-World Cohort. *Diabetes Care.* 2021;44(7):e143–5.
- (18) Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella R, van Netten JJ, Cheng Q, et al. Multiple factors predict longer and shorter time-to-ulcer-free in people with diabetes-related foot ulcers: Survival analyses of a large prospective cohort followed-up for 24-months. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109239.
- (19) Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3274.
- (20) Wu SC, Jensen JL, Weber AK, Robinson DE, Armstrong DG. Use of pressure offloading devices in diabetic foot ulcers: do we practice what we preach? *Diabetes Care.* 2008;31(11):2118–9.
- (21) Raspovic A, Landorf KB. A survey of offloading practices for diabetes-related plantar neuropathic foot ulcers. *J Foot Ankle Res.* 2014;7:35.
- (22) Quinton T, Lazzarini P, Boyle F, Russell A, Armstrong D. How do Australian podiatrists manage patients with diabetes? The Australian diabetic foot management survey. *Journal of Foot and Ankle Research.* 2015;8(1):16.
- (23) Asko Andersen J, Rasmussen A, Engberg S, Bencke J, Frimodt-Moller M, Kirketerp-Moller K, et al. Flexor Tendon Tenotomy Treatment of the Diabetic Foot: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(11):2492–500.
- (24) Potier L, Francois M, Dardari D, Feron M, Belhatem N, Nobecourt-Dupuy E, et al. Comparison of a new versus standard removable offloading device in patients with neuropathic diabetic foot ulcers: a French national, multicentre, open-label randomized, controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1).
- (25) Sahu B, Prusty A, Tudu B. Total contact casting versus traditional dressing in diabetic foot ulcers. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018;26(3):2309499018802486.
- (26) Berhane T, Jeyaraman K, Hamilton M, Falhammar H. Pressure relieving interventions for the management of diabetes-related foot ulcers: a study from the Northern Territory of Australia. *ANZ J Surg.* 2022;92(4):723–9.
- (27) Hochlenert D, Fischer C. Ventral Windowed Total Contact Casts Safely Offload Diabetic Feet and Allow Access to the Foot. *Journal of diabetes science and technology.* 2022;16(1):137–43.
- (28) Elbarbary AH, Sallam EM, Ismail AM. Metatarsal Head Resection Versus a Removable Mechanical Device for Offloading of the Neuropathic Diabetic Plantar Forefoot Ulcer. *The international journal of lower extremity wounds.* 2022;21(4):535–43.
- (29) Fejfarova V, Pavlu J, Bem R, Woskova V, Dubsky M, Nemcova A, et al. The Superiority of Removable Contact Splints in the Healing of Diabetic Foot during Postoperative Care. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5945839.
- (30) Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;e3651.
- (31) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (32) Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes (IWGDF 2023). *Diab Metab Res Rev.* 2023;in press.



- (33) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
- (34) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924–6.
- (35) Bus SA, Game F, Monteiro-Soares M, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diab Metab Res Rev*. 2023;e3656.
- (36) Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter VH, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (2023 update). *Diab Metab Res Rev*. 2023;e3654.
- (37) Jarl G, van Netten JJ, Lazzarini PA, Crews RT, Najafi B, Mueller MJ. Should weight-bearing activity be reduced during healing of plantar diabetic foot ulcers, even when using appropriate offloading devices? *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108733.
- (38) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabetic Medicine: A Journal Of The British Diabetic Association*. 2008;25(6):700–7.
- (39) Raspovic A, Landorf K. A survey of offloading practices for diabetes-related plantar neuropathic foot ulcers. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2014;7(1):35.
- (40) Health Quality Ontario. Fibreglass Total Contact Casting, Removable Cast Walkers, and Irremovable Cast Walkers to Treat Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(12):1–124.
- (41) Piaggese A, Macchiarini S, Rizzo L, Palumbo F, Tedeschi A, Nobili LA, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers – A randomized prospective trial versus traditional fibreglass cast. *Diabetes Care*. 2007;30(3):586–90.
- (42) Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2005;28(3):555–9.
- (43) Wang Y, Zhou J, Yan F, Li G, Duan X, Pan H, et al. Comparison of Arthrodesis with Total Contact Casting for Midfoot Ulcerations Associated with Charcot Neuroarthropathy. *Med Sci Monit*. 2015;21:2141–8.
- (44) Bonanno DR, Gillies EJ. Flexor Tenotomy Improves Healing and Prevention of Diabetes-Related Toe Ulcers: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(3):600–4.
- (45) Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18–25.
- (46) Jeffcoate W, Game F, Turtle-Savage V, Musgrove A, Price P, Tan W, et al. Evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017;21(34):1–92.
- (47) Mens MA, van Netten JJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA, Streekstra GJ, Wellenberg RHH, et al. Biomechanical and musculoskeletal changes after flexor tenotomy to reduce the risk of diabetic neuropathic toe ulcer recurrence. *Diabet Med*. 2022;39(4):e14761.

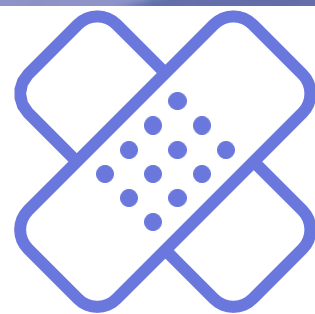


- (48) Keukenkamp R, Merckx MJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. An Explorative Study on the Efficacy and Feasibility of the Use of Motivational Interviewing to Improve Footwear Adherence in Persons with Diabetes at High Risk for Foot Ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2018;108(2):90–9.
- (49) Binning J, Woodburn J, Bus SA, Barn R. Motivational interviewing to improve adherence behaviours for the prevention of diabetic foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(2):e3105.
- (50) Kaczmarek T, Kavanagh D, Lazzarini PA, Warnock J, Van Netten JJ. Training diabetes healthcare practitioners in motivational interviewing: a systematic review. *Health Psychol Rev.* 2021:1–27.
- (51) van Netten JJ, Seng L, Lazzarini PA, Warnock J, Ploderer B. Reasons for (non-)adherence to self-care in people with a diabetic foot ulcer. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society.* 2019;27(5):530–9.
- (52) Ploderer B, Clark D, Brown R, Harman J, Lazzarini PA, Van Netten JJ. Self-Monitoring Diabetes-Related Foot Ulcers with the MyFootCare App: A Mixed Methods Study. *Sensors (Basel).* 2023;23(5):2547.
- (53) Lazzarini PA, Jarl G. Knee-High Devices Are Gold in Closing the Foot Ulcer Gap: A Review of Offloading Treatments to Heal Diabetic Foot Ulcers. *Medicina.* 2021;57(9):941.
- (54) Jarl G, Rusaw DF, Terrill AJ, Barnett CT, Woodruff MA, Lazzarini PA. Personalized Offloading Treatments for Healing Plantar Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(1):99–106.
- (55) Ababneh A, Finlayson K, Edwards H, Lazzarini PA. Factors associated with adherence to using removable cast walker treatment among patients with diabetes-related foot ulcers. *BMJ Open Diabetes Research & Care.* 2022;10(1):e002640.
- (56) Ababneh A, Finlayson K, Edwards H, van Netten JJ, Lazzarini PA. Differences in adherence to using removable cast walker treatment during daytime and nighttime weight-bearing activities in people with diabetes-related foot ulcers. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* 2023;14:20420188221142457.
- (57) Zhang Y, Carter HE, Lazzarini PA, Cramb S, Pacella R, van Netten JJ, et al. Cost-effectiveness of guideline-based care provision for patients with diabetes-related foot ulcers: A modelled analysis using discrete event simulation. *Diabetic Medicine.* 2023;40(1):e14961.
- (58) Berhane T, Jeyaraman K, Hamilton M, Falhammar H. Pressure relieving interventions for the management of diabetes-related foot ulcers: a study from the Northern Territory of Australia. *ANZ Journal of Surgery.* 2022;92:723–9.
- (59) Elbarbary AH, Sallam EM, Ismail AM. Metatarsal Head Resection Versus a Removable Mechanical Device for Offloading of the Neuropathic Diabetic Plantar Forefoot Ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2020;1534734620971106.
- (60) Sahu B, Prusty A, Tudu B. Total contact casting versus traditional dressing in diabetic foot ulcers. *Journal of Orthopaedic Surgery.* 2018;26(3).
- (61) Yelland AC, Meace C, Knighton P, Holman N, Wild SH, Michalowski J, et al. Impact of case-mix adjustment on observed variation in the healing of diabetic foot ulcers at 12 weeks using data from the National Diabetes Foot Care Audit of England and Wales: A cohort study. *Diabet Med.* 2023;40(1):e14959.
- (62) National Library of Medicine. MedlinePlus Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2023 Available from: www.medlineplus.gov.
- (63) Merriam-Webster. Dictionary by Merriam-Webster Springfield, MA, USA: Merriam-Webster, Incorporated; 2023. Available from: www.merriam-webster.com.



Руководство по терапевтическим вмешательствам в целях содействия заживлению язв стопы при диабете

Обновленная информация IWGDF 2023



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Pam Chen^{1,2}, Nalini Campillo Vilorio³, Ketan Dhatariya^{4,5}, William Jeffcoate⁶, Ralf Lobmann⁷, Caroline McIntosh⁸, Alberto Piaggese⁹, John Steinberg¹⁰, Prash Vas¹¹, Vijay Viswanathan¹², Stephanie Wu¹³, Fran Game¹⁴, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

ИНСТИТУТЫ

¹ Joondalup Health Campus, Ramsay Healthcare Australia, Joondalup, Western Australia, Australia

² Faculty of Health, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia

³ Department of Diabetology, Diabetic Foot Unit, Plaza de la Salud General Hospital, Santo Domingo, Dominican Republic

⁴ Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich, UK

⁵ Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

⁶ Retired physician, Nottingham, UK

⁷ Clinic for Endocrinology, Diabetology and Geriatrics, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany

⁸ Podiatric Medicine, School of Health Sciences, University of Galway, Ireland

⁹ Diabetic Foot Section, Department of Medicine, University of Pisa, Italy

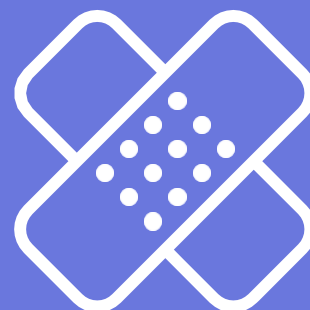
¹⁰ Georgetown University School of Medicine, Washington DC, USA

¹¹ King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

¹² MV Hospital for Diabetes and Prof M Viswanathan Diabetes Research Center, Chennai, India

¹³ Dr. William M. Scholl College of Podiatric Medicine at Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, IL, USA

¹⁴ University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK





КРАТКИЙ ОБЗОР

Принципы лечения ран, включая хирургическую обработку, подготовку раневого ложа и новые технологии, включающие изменение физиологии раны для облегчения заживления, имеют первостепенное значение при попытках излечения хронических язв стопы при диабете. Однако рост числа язвенных поражений стопы при диабете и стоимости их лечения требует, чтобы вмешательства для улучшения заживления хронических язв были подкреплены высококачественными доказательствами эффективности и экономической целесообразности в сочетании с устоявшимися принципами «золотого стандарта» многопрофильной медицинской помощи. В настоящем издании представлено доказательное Руководство Международной рабочей группы по диабетической стопе (МРГДС) 2023 г. по терапевтическим вмешательствам, направленным на содействие заживлению язв стопы у пациентов с диабетом. Издание представляет собой обновление Руководства МРГДС 2019 г.

В целях формулирования клинических вопросов и критически важных результатов/исходов в формате PICO для проведения систематического обзора научной литературы, вынесения итоговых суждений, составления рекомендаций и их обоснования мы следовали методологии GRADE. Каждая рекомендация основана на доказательствах, полученных по результатам систематического обзора, согласно итоговым суждениям в соответствии с парадигмой GRADE, включая желаемые и нежелательные эффекты, достоверность (надежность) доказательств, ценности пациента, необходимые ресурсы, экономическую эффективность, принципы равенства, осуществимости и приемлемости. Мы сформулировали рекомендации, которые были согласованы авторами и рассмотрены независимыми экспертами и заинтересованными сторонами.

По результатам систематического обзора и процедуры в рамках схемы «от доказательства к решению» мы составили 29 отдельных рекомендаций. Мы сформулировали ряд применимых в определенных обстоятельствах вспомогательных рекомендаций по осуществлению терапевтических вмешательств, направленных на улучшение исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом. К таким рекомендуемым методам относятся использование повязок с октасульфатом сахарозы, метод терапии отрицательным давлением (ТРОД) для постоперационных ран, использование плацентарных продуктов, аутологичных лейко-, тромбоцитарных или фибриновых заплат (патчей), использование местной оксигенотерапии и гипербарической оксигенотерапии (ГБО); при этом мы во всех случаях подчеркивали, что рекомендации следует применять лишь тогда, когда оптимальное стандартное лечение не обеспечивает заживления ран(-ы) без дополнительного вмешательства и для последнего имеются ресурсы.

Публикуемые рекомендации по заживлению язв/ран могут способствовать улучшению исходов у пациентов с диабетом и язвой(-ами) стопы, и мы надеемся на их широкое применение. Несмотря на то что достоверность многих доказательств, лежащих в основе рекомендаций, повышается, в целом уровень достоверности остается низким, и мы призываем проводить не больше исследований, а более качественные исследования в рассматриваемой области, в том числе исследования, содержащие фармакоэкономический анализ.



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Все рекомендации следует рассматривать как дополнение (адъювантную терапию) к оптимальному стандартному лечению, если оно само по себе (как монотерапия) не привело к заживлению язвы/раны. Стандартное лечение включает «острую» обработку (обработку острым инструментом) и рутинные перевязки ран, призванные, согласно практическим рекомендациям МРГДС, способствовать поглощению экссудата и поддержанию влажной среды для заживления язвы/раны (1).

1. Не использовать средства аутолитической, биохирургической, гидрохирургической, химической или лазерной обработки раны вместо оптимального стандартного лечения (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Низкий).
2. Не использовать в обычной практике средства ферментативной обработки раны вместо оптимального стандартного лечения (т.е. острой обработки) для улучшения исходов заживления язвы стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).
- 2a. В отдельных случаях, когда доступность острой обработки ограничена из-за дефицита ресурсов или квалифицированного персонала, рассмотреть возможность ферментативной обработки раны (Условная; Низкий).
3. Не использовать ту или иную форму ультразвуковой обработки раны вместо оптимального стандартного лечения (т. е. острой обработки) (Сильная; Низкий).
4. Не применять хирургическую обработку раны, если у пациента возможна острая обработка вне стерильной среды (Сильная; Низкий).
5. Рекомендуются, чтобы частоту острой обработки определял врач на основе клинической необходимости (Сильная; Низкий).
6. Не использовать местные антисептические или противомикробные повязки для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Средний).
7. Не использовать мёд (или продукты жизнедеятельности пчел) для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).
8. Не использовать повязки с коллагеном или альгинатами для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).
9. Рассмотреть возможность применения повязки, пропитанной октасульфатом сахарозы, в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению неинфицированных нейроишемических язв стопы при диабете, если в течение по меньшей мере 2 недель оптимальное стандартное лечение, включая надлежащую разгрузку, не привело к существенному сокращению площади язв(-ы) (Условная; Средний).
10. Не использовать местные препараты с содержанием фенитоина для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).
11. Не использовать повязки или иные местные средства, пропитанные препаратами лекарственных трав, непосредственно в целях улучшения исходов при заживлении язв(-ы) стопы при диабете (Сильная; Низкий).



12. Рассмотреть возможность гипербарической оксигенотерапии (ГБО) в качестве вспомогательной терапии при лечении нейроишемических или ишемических язв стопы при диабете, если оптимальное стандартное лечение в качестве монотерапии оказалось неэффективным и существуют ресурсы для применения оксигенотерапии (Условная; Низкий).
13. Рассмотреть возможность местной оксигенотерапии в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению язв стопы при диабете, если оптимальное стандартное лечение в качестве монотерапии оказалось неэффективным и существуют ресурсы для применения оксигенотерапии (Условная; Низкий).
14. Не использовать другие газы (например, низкотемпературную атмосферную плазму, озон, оксид азота (NO), CO₂) вместо оптимального стандартного лечения для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).
15. Не использовать какие-либо процедуры физиотерапии в целях улучшения исходов при заживлении язв(-ы) стопы при диабете (Сильная; Низкий).
16. Мы предлагаем не использовать клеточные заменители кожи в качестве рутинного дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).
17. Мы предлагаем не использовать неклеточные заменители кожи в качестве рутинного дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).
18. Не использовать аутологичные кожные трансплантаты и заменители кожи в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению язв(-ы) стопы при диабете (Сильная; Низкий).
19. Мы рекомендуем не применять терапию аутологичными тромбоцитами (включая консервированные тромбоциты) в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению, за исключением аутологичных лейко-, тромбоцитарных и фибриновых заплат (патчей) (Условная; Низкий).
20. Рассмотреть возможность использования аутологичных лейко-, тромбоцитарных и фибриновых заплат (патчей) для лечения язв(-ы) стопы при диабете в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению, если последнее как монотерапия оказалось неэффективным и имеются ресурсы и опыт для проведения необходимой регулярной венепункции (Условная; Средний).
21. Мы предлагаем не использовать другие методы клеточной терапии в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).
22. Мы предлагаем не использовать терапию факторами роста в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).
23. Рассмотреть возможность использования плацентарных продуктов в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом, если стандартное лечение в качестве монотерапии оказалось неудачным (Условная; Низкий).



24. Не использовать фармакологические средства, способствующие улучшению перфузии и ангиогенеза, для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).
25. Не использовать фармакологические средства, способствующие обогащению тканей витаминами и микроэлементами, для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).
26. Не использовать фармакологические средства, стимулирующие образование эритроцитов или обогащение тканей белком, для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).
27. Не использовать другие фармакологические средства для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).
28. Рассмотреть возможность терапии ран отрицательным давлением (ТРОД) в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления постоперационных ран стопы при диабете (Условная; Низкий).
- 28a. Не использовать терапию ран отрицательным давлением (ТРОД) в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению нехирургических ран стопы при диабете (Сильная; Низкий).
29. Мы не рекомендуем каких-либо конкретных программ обучения или коррекции образа жизни вместо оптимального стандартного лечения для заживления язв/ран стопы при диабете (Сильная; Низкий).



ВВЕДЕНИЕ

Лечение язв(-ы) стопы при диабете остается сложным и дорогостоящим комплексом мер, налагающим тяжелое финансовое бремя на учреждения здравоохранения и влияющим на уровни заболеваемости, смертности и качество жизни пациентов. Принципы лечения ран, включая хирургическую обработку, изменение свойств раневого ложа и новые технологии, в том числе изменение физиологии раны для облегчения заживления, имеют первостепенное значение при попытках излечить хронические язвы стопы при диабете. Однако рост заболеваемости язвенными поражениями стопы при диабете и стоимости их лечения требует, чтобы методы, призванные содействовать заживлению хронических язв, были подкреплены высококачественными доказательствами эффективности и экономической целесообразности в сочетании с устоявшимися принципами «золотого стандарта» многопрофильной медицинской помощи (2–4).

Начиная с 2008 г. Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС) создает и публикует Руководства, которые основаны на доказательной базе и обновляются каждые 4 года; одна из глав каждого издания посвящена видам терапевтических вмешательств, облегчающих заживление ран. До 2019 г. в систематическом обзоре и Руководстве отображались обновленные результаты первоначальных поисковых запросов. Однако обновленные стандарты (5) оценки методов лечения язв(-ы) стопы при диабете способствовали проведению в последние годы более качественных исследований. С учетом необходимости обеспечения последовательного сопоставительного анализа как новых, так и ранних исследований цель составления настоящей редакции Руководства и систематического обзора состояла в проведении всеобъемлющего поиска и повторной оценки литературы, описывающей исследования, предметом которых были вмешательства, направленные на улучшение заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (6, 7).

НОВОЕ В ЭТОМ ИЗДАНИИ

Мы внесли определенные изменения в рекомендации, включенные в обновленное Руководство 2023 г. по терапевтическим вмешательствам, направленным на содействие заживлению язв/ран стопы при диабете, в сравнении с руководством 2019 г.

- Наряду со стандартными процедурами циклического (1 раз в 4 года) обновления мы выполнили новый систематический обзор вмешательств, направленных на заживление язв/ран, и провели повторную оценку описанных ранее видов терапии с учетом новейших методов сравнительного анализа и оценки риска систематической ошибки (далее – риска предвзятости) в соответствии с методологией GRADE (7).
- Мы оценивали исключительно рандомизированные клинические исследования (РКИ), что обеспечило включение доказательств только исключительно высокого уровня.
- Мы повысили число исходов, критически важных для принятия решений по лечению язв/ран, включая стойкое заживление, необходимые ресурсы, качество жизни, поддержание функциональности и способность выполнять элементарные действия по самоуходу, новые инфекции и смертность (смерть).
- Мы добавили новые клинические вопросы по поведенческим, образовательным и фармакологическим методам терапевтических вмешательств.
- Мы внесли изменения в категории повязок, аутологичных продуктов и заменителей кожи.
- В Руководстве опубликованы 29 рекомендаций, причем 6 видов терапевтических вмешательств получили условные положительные рекомендации.



МЕТОДЫ

В настоящем Руководстве мы следовали ключевым шагам парадигмы GRADE «от доказательств к решению», включая: i) учреждение многосоставной экспертной группы для разработки Руководства; ii) определение ключевых клинических вопросов и важных результатов/исходов в формате PICO; iii) проведение систематических обзоров и строгих оценок всех доступных доказательств, соотносящихся с клиническими вопросами; iv) оценка итоговых суждений по каждому вопросу; v) разработка рекомендаций и их обоснование на основе этих итоговых суждений; vi) консультации со всеми заинтересованными сторонами на каждом этапе составления Руководства (8, 9). Методология Руководства кратко изложена ниже; читателям, которые заинтересованы в более подробном описании методов разработки и составления руководств, следует обратиться к документу о разработке и методологии Руководств МРГДС (10).

Во-первых, в целях составления настоящего руководства Редакционная коллегия МРГДС пригласила междисциплинарную группу независимых международных экспертов в области лечения язв/ран стопы при диабете (авторы настоящего Руководства). Международными экспертами признавались лица со значительным опытом в клинической практике или изучении терапии язв/ран стопы при диабете. В состав рабочей группы вошли специалисты-подиатры, хирурги-подиатры и эндокринологи из США, стран Карибского бассейна, Европы, Азии и Австралии.

Во-вторых, рабочая группа сформулировала важные клинические вопросы и связанные с ними результаты/исходы, основываясь на последней версии Руководства и ориентируясь на подход GRADE. Вопросы и исходы рассмотрены и ранжированы по приоритетам с помощью 15 приглашенных клинических экспертов и 2 лиц с личным жизненным опытом язвенного поражения стопы при диабете из разных географических регионов, а также при непосредственном участии Редакционной коллегии МРГДС. Цель состояла в том, чтобы вопросы и исходы содержали важную клиническую информацию о терапевтических вмешательствах у пациентов с язв(-ами) стопы при диабете, будучи тем самым актуальными для широкого круга медицинских специалистов и пациентов. Рабочая группа классифицировала исходы как критически важные или важные в соответствии с международными стандартами язвенного поражения стопы при диабете (5, 11) или с экспертными мнениями рабочей группы в случае отсутствия стандартов.

Включенные виды терапевтических вмешательств (местные и системные терапевтические средства) рассмотрены ранее в предыдущих Руководствах (6). Кроме того, рабочая группа согласилась с тем, что важными дополнительными факторами стали вмешательства, которые ранее не рассматривались, включая образовательные и поведенческие программы, направленные на оказание помощи с целью заживления язв/ран. Мы не включили в текст описание методов терапевтической разгрузки стопы/нижней конечности или видов системных вмешательств с целью лечения инфекции, а также методов терапии, направленных на улучшение кровоснабжения конечности(-ей), если только они не были фармакологическими по сути и не отражали документированные факты заживления ран, поскольку указанные виды вмешательств рассмотрены в других Руководствах рабочей группы (12–14).



В-третьих, мы систематически изучали литературу и оценивали все исследования, посвященные вышеперечисленным согласованным клиническим вопросам. В отличие от предыдущих изданий Руководств ввиду существенного увеличения объема литературы и необходимости при составлении рекомендаций оценивать доказательства только самого высокого качества мы включили в систематический обзор только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Мы приняли в качестве компаратора (сравнения) оптимальный стандарт лечения, определенный согласно практическим руководствам (1), а именно: местная хирургическая обработка, разгрузка, реваскуляризация, лечение инфекции (при необходимости).

Для каждого оцениваемого исхода мы оценили качество доказательств на основании риска систематической ошибки (предвзятости, смещения) включенных в систематический обзор исследований, степени эффекта, наличия непоследовательности или свидетельств предвзятости публикации (где это приемлемо) (15). Затем мы оценили достоверность (надежность) доказательств как высокую, среднюю или низкую в соответствии с методологией GRADE (8). Наконец, мы разработали Таблицы итоговых суждений, включая заявления о доказательствах, для каждого оцениваемого исхода по каждому вопросу, которые мы представили в полном объеме в систематическом обзоре. Указанный систематический обзор опубликован отдельно (7).

В-четвертых, на основе систематического обзора, таблиц результатов и экспертных мнений команды, состоявшие из 2 членов рабочей группы каждая, составили Таблицы итоговых суждений для каждого вопроса, следуя парадигме GRADE (см. дополнительную информацию). Итоговые суждения охватывали желаемое и нежелательное действие (эффекты), баланс эффектов, определенность доказательств, ценности, затраты, экономическую эффективность, принципы равенства, приемлемости и осуществимости. Определения этих положений можно найти в Таблицах итоговых суждений в разделе дополнительной информации (S1). Что касается необходимых ресурсов, рабочая группа рассматривала потенциальные финансовые и (или) человеческие ресурсы, напрямую связанные с реализацией вмешательства в клинической практике, а также необходимые специальные знания. В тех случаях, когда подобная информация отсутствовала, группа принимала прагматичное решение на основе собственного клинического опыта. В контексте настоящего Руководства рабочая группа определяет понятие равенства как способность всех пациентов с язвенным поражением стопы при диабете (т.е. на общественном уровне) иметь равный доступ к процедурам, необходимым для проведения терапии.

Приемлемость для заинтересованных сторон основывалась на экспертных мнениях и изучении соотношения желаемых и нежелательных эффектов и ресурсов, необходимых для всех заинтересованных лиц. Осуществимость определялась на основе группового опыта и простоты использования метода терапевтического вмешательства.

После тщательного взвешивания итоговых суждений команда предложила рабочей группе направление, силу, достоверность доказательств и формулировку рекомендации(-ий), а также обоснование для ответа на соответствующий вопрос. Достоверность доказательств оценивалась как высокая, умеренная, низкая или крайне низкая на основании существенно важных исходов, изученных в рамках каждого вопроса в соответствии с методологией GRADE.



Мы стремились сделать рекомендации ясными, четкими и недвусмысленными в отношении предмета рекомендации, адресации (категорий пациентов) и клинических обстоятельств. Для каждой рекомендации представлено обоснование, основанное на Таблице итоговых суждений (см. дополнительную информацию S1) (8, 9).

В-пятых, Таблицы итоговых суждений и рекомендации по каждому клиническому вопросу подробно обсуждались на онлайн-встречах рабочей группы. После обсуждения каждая рекомендация подвергалась процедуре голосования, с тем чтобы оценить направление рекомендации как в пользу или против конкретного терапевтического вмешательства, а также силу каждой рекомендации как сильную или условную. Для обсуждения и голосования требовался кворум в 60% членов, а окончательное решение по каждой рекомендации принималось большинством голосов присутствовавших. Результаты голосования приведены в дополнительной информации.

Наконец, все рекомендации с обоснованиями были собраны в примерную (черновую) рукопись Руководства, рассмотренную теми же клиническими экспертами и пациентами с личным опытом заболевания, которые рассматривали клинические вопросы, а также членами Редакционной коллегии МРГДС. Затем рабочая группа собрала, рассмотрела и обсудила все отзывы на примерную рукопись и соответствующим образом пересмотрела ее, чтобы представить окончательную редакцию Руководства.

В целях эффективного рассмотрения литературных данных виды терапевтических вмешательств сгруппированы в 9 широких категорий: i) обработка раны; ii) перевязки и местные аппликации; iii) оксигенотерапия и терапия другими газами; iv) терапия, включающая физическое изменение свойств раневого ложа; v) заменители кожи; vi) аутологичные и другие клеточные продукты, включая факторы роста и продукты, полученные из плаценты; vii) фармакологические средства; viii) терапия отрицательным давлением; ix) образовательная и психологическая помощь. 10 исходов определены как критически важные для принятия решений при терапии язв/ран и содействии их заживлению, а именно: a) полное заживление раны; b) время заживления; c) стойкое заживление; d) сокращение площади язвы; e) ампутация (большая или малая); f) качество жизни; g) поддержание функциональности и способности выполнять повседневные действия; h) новая инфекция; i) использование ресурсов; j) смерть (смертность).



РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, в настоящем Руководстве рассмотрено 9 клинических вопросов, каждый из которых имел до 10 исходов, критически важных для принятия решений. В результате анализа сформулировано 29 отдельных рекомендаций. Опубликован сопроводительный систематический обзор (7); составлено 27 сводных Таблиц итоговых суждений (доступных в виде дополнительной информации (S1) в онлайн-версии Руководства).

Все рекомендации признаны дополнением(-ями) к оптимальному стандартному лечению, если последнее само по себе не привело к заживлению язвы/раны. Стандартное лечение включает рутинные перевязки ран, призванные, согласно Практическим рекомендациям МРГДС, способствовать поглощению экссудата и поддержанию влажной среды для заживления язвы/раны (1). Кроме того, стоимость приобретения соответствующих материалов для местных учреждений здравоохранения должна оставаться низкой.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ОБРАБОТКА И САНАЦИЯ

Клинический вопрос 1: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвой(-ами) стопы при диабете ферментативная обработка, аутолитическая обработка, биохирургическая обработка, ультразвуковая обработка, гидрохирургическая абразивная или химическая обработка раны более эффективны для заживления язвы по сравнению с оптимальным стандартным лечением (включая острую обработку раны)? Обработка включает удаление некротизированных и омертвевших тканей (некроза и струпа) с целью создания чистого раневого ложа и направлена на содействие заживлению ран. Существует несколько различных типов обработки, включая физическую (например, хирургическая, острая обработка, гидрообработка или газовая обработка), биологическую (личинкотерапия), аутолитическую (гидрогели) или биохимическую (ферменты) обработку. Несмотря на то что среди экспертов достигнут однозначный консенсус в поддержку необходимости регулярной обработки ран(-ы) для облегчения заживления, количество доказательств высокого качества, обосновывающих необходимость обработки в целом и определяющих оптимальные ее виды, ограничено. Что касается типов обработки, то мы нашли 10 РКИ, которые соответствовали предустановленным критериям включения, как описано в систематическом обзоре (16–25). В 5 РКИ (16–20) рассмотрена ферментативная обработка, в 3 (21–23) – низкочастотная ультразвуковая, в 1 (24) – хирургическая обработка и в 1 (26) – периодичность острой обработки. При этом мы не нашли РКИ, в которых изучались бы другие типы обработки.

Рекомендация 1: Не использовать средства аутолитической, биохирургической, гидрохирургической, химической или лазерной обработки раны вместо оптимального стандартного лечения (Рекомендация GRADE: Сильная; уровень доказательности: Низкий).

Обоснование: Не найдено ни одного опубликованного РКИ по использованию аутолитической, биохирургической, гидрохирургической, химической или лазерной обработки, которое соответствовало бы предустановленным критериям включения или в котором были бы представлены достаточные данные по экономической эффективности, обосновывающие использование этих типов обработки. Таким образом, мы не можем дать рекомендацию в поддержку использования указанных методов.



ФЕРМЕНТАТИВНАЯ ОБРАБОТКА И САНАЦИЯ

Рекомендация 2: Не использовать в обычной практике средства ферментативной обработки раны вместо оптимального стандартного лечения (т.е. острой обработки) для улучшения исходов заживления язвы стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).

Рекомендация 2a: В отдельных случаях, когда доступность острой обработки ограничена из-за дефицита ресурсов или квалифицированного персонала, рассмотреть возможность ферментативной обработки раны (Условная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 5 РКИ по применению мази с клостридиальной коллагеназой (16–20), и во всех них сравнение проводилось со стандартным лечением (т.е. хирургической обработкой). Все РКИ были поисковыми, нацеленными на выдвижение гипотез, а не на установление статистически значимого исхода. Все исследования имели существенные методологические ограничения, были в основном открытыми, с высоким риском предвзятости. Исходы оценивались на протяжении различного времени (от 4 до 6 недель) с ограниченным последующим наблюдением и разными определениями термина «заживление», что затрудняло сравнительный анализ исследований.

Таким образом, количество доказательств, подтверждающих использование ферментативной обработки, ограничено, а достоверность их низкая. Это отражает методологические ограничения исследований и вытекающий из этого высокий риск предвзятости. Как результат, баланс эффектов в плане полного заживления или сокращения площади ран не склонялся ни в пользу ферментативной, ни в пользу острой обработки. Один конкретный тип ферментативной обработки, а именно местное применение клостридиальной коллагеназы, вероятно, будет иметь более значимые ресурсные последствия, однако достоверность доказательств в отношении необходимых ресурсов была низкой, причем отсутствовали формальные данные об экономической эффективности. Ввиду необходимости дополнительных ресурсов для местного применения клостридиальной коллагеназы мы сочли, что принципы равенства и доступности могут быть нарушены, особенно в регионах с низким и средним уровнем дохода. При этом мы также признаем, что в некоторых регионах с низким уровнем дохода может быть ограничен доступ к стандартному лечению (т. е. острой обработке), поскольку для этого требуются квалифицированный персонал, программы обучения и стерильные инструменты. Вследствие этого в системах здравоохранения, в рамках которых такие условия отсутствуют, можно рассматривать альтернативные методы с использованием средств ферментативной обработки.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОБРАБОТКА И САНАЦИЯ

Рекомендация 3: Не использовать ту или иную форму ультразвуковой обработки раны вместо оптимального стандартного лечения (т. е. острой обработки) (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 3 РКИ (21–23) по низкочастотной ультразвуковой обработке в сравнении со стандартным лечением (т.е. острой обработкой).



Все исследования подвержены высокому риску предвзятости, поскольку ни одно не было заслепленным. Только в 1 из них (21) выдвинуто предположение о различиях между группами по времени заживления, однако к этому результату следует относиться с осторожностью, учитывая высокий риск предвзятости исследования. Ни в одном РКИ не выявлены различия по абсолютному заживлению в контексте сроков последующего наблюдения в рамках исследований. В 2 других исследованиях (22, 23) не представлены различия между двумя группами либо различия в аналитических данных по группам.

В 1 из 3 выявленных РКИ показан незначительный желаемый эффект в отношении исходов заживления ран. Таким образом, ультразвуковая обработка может быть ассоциирована с сокращением времени заживления раны по сравнению со стандартным лечением, хотя и с низкой степенью достоверности доказательств (ДД), вследствие чего указанные результаты следует интерпретировать с осторожностью. О каких-либо различиях в полном или стойком заживлении между группами не сообщалось. Таким образом, в целом баланс эффектов не склонялся в пользу той или другой группы. Вмешательству в виде ультразвуковой обработки присущи более высокие затраты, несмотря на низкую достоверность доказательств в отношении необходимых ресурсов и отсутствие формальных данных об эффективности затрат. Из имеющихся ограниченных данных неясно, могут ли более высокие понесенные затраты быть компенсированы незначительными желаемыми эффектами с точки зрения сокращения времени заживления в группе вмешательства; при этом указанное представляется маловероятным с учетом низкой степени ДД полезного эффекта. Ввиду дополнительных ресурсов, необходимых для проведения ультразвуковой обработки, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, особенно в регионах с низким уровнем дохода; при этом вмешательство, вероятно, приемлемо для пациентов и его использование в системе здравоохранения следует считать осуществимым. С учетом всех вышеперечисленных причин, но в основном из-за низкой ДД пользы и отсутствия данных об эффективности затрат, мы не рекомендуем использовать ультразвуковую обработку вместо стандартного лечения, т.е. острой обработки.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА И САНАЦИЯ

Рекомендация 4: Не применять хирургическую обработку раны, если у пациента возможна острая обработка вне стерильной среды (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 1 РКИ (24) по хирургической обработке в сравнении со стандартным лечением (т.е. острой обработкой), в котором сообщалось о двух критических исходах: времени заживления и стойком заживлении, однако указанное исследование было оценено как подверженное высокому риску предвзятости, и ко всем сообщениям о положительном эффекте следует относиться с осторожностью. В итоге мы пришли к выводу, что баланс эффектов не склонялся ни в пользу группы вмешательства, ни в пользу контрольной группы. Вмешательству в виде хирургической обработки присущи более значительные ресурсные последствия с большими затратами, несмотря на низкую достоверность доказательств в отношении необходимых ресурсов; не обнаружено формальных данных по эффективности затрат. Из имеющихся ограниченных данных неясно, могут ли более высокие понесенные затраты компенсироваться незначительными желаемыми эффектами в плане более стойкого заживления в группе вмешательства, хотя это кажется маловероятным.



Ввиду дополнительных ресурсов, необходимых для реализации хирургической обработки, принцип равенства признан нарушенным, особенно для регионов с низким уровнем дохода, но при этом вмешательство, вероятно, приемлемо для пациентов и осуществимо. По всем вышеперечисленным причинам, но особенно вследствие низкой ДД в отношении пользы, мы не рекомендуем рутинное использование хирургической обработки в случае, если у пациента возможна острая обработка вне стерильной среды. При этом в отсутствие высококачественных доказательств экспертная группа пришла к следующим выводам: а) пациентов с язвой(-ами) стопы при диабете, которым можно надлежащим образом провести процедуру острой обработки в амбулаторных условиях, не следует направлять в операционную для хирургической обработки, поскольку последний подход более затратный, ресурсоемкий и может фактически привести к отсрочке обработки, которую можно было бы выполнить в амбулаторных условиях; б) пациентов с язвой(-ами) стопы при диабете и признаками, угрожающими конечности или жизни (например, обширный некроз, очаги острого некроза или газовые (анаэробные клостридиальные) инфекции), необходимо срочно направлять на хирургическое обследование для оценки необходимости хирургического вмешательства, чтобы избежать риска дальнейших осложнений и наихудших исходов (см. Рекомендацию 18 Руководства по инфекциям 2023 г.) (14). Тип обработки (т.е. острая или хирургическая) должен определяться опытным врачом с учетом клинической тяжести и наличия или отсутствия признаков, угрожающих конечности.

ЧАСТОТА ОСТРОЙ ОБРАБОТКИ

Рекомендация 5: Рекомендуется, чтобы частоту острой обработки определял врач на основе клинической необходимости (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы установили 1 РКИ (25) с высоким риском предвзятости, в котором изучалась частота острой обработки: еженедельная обработка сравнивалась с обработкой 1 раз в 2 недели. В указанном исследовании, при том что в каждой группе было по 61 участнику, не сообщалось о статистически значимой разнице между группами в исходах заживления, ушивания ран или времени заживления по истечении 12 недель. Достоверность доказательств низкая, так как они основаны на одном открытом исследовании с высоким риском предвзятости. Мы пришли к выводу, что баланс эффектов не склонялся ни в пользу еженедельной острой обработки, ни в пользу обработки 1 раз в 2 недели. Не обнаружено формальных данных об эффективности затрат. Ввиду ограниченности данных неясно, возникнет ли разница в затратах в зависимости от частоты острой обработки при условии еженедельного посещения клиники всеми участниками. Острая обработка независимо от частоты приемлема для пациентов и осуществима. По причине ограниченности доказательств мы не можем рекомендовать определенную частоту обработки. Таким образом, частоту острой обработки следует определять врачу на основе клинической необходимости.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ПОВЯЗКИ

Клинический вопрос 2: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвой(-ами) стопы при диабете повязки или аппликации с поверхностными антимикробными свойствами, мёдом или же повязки и аппликации, влияющие на биологические характеристики хронической язвы/раны, более эффективны для заживления язв/ран по сравнению с базовыми контактными повязками и оптимальным стандартным лечением?

Мы обнаружили 50 опубликованных РКИ, связанных с разновидностями терапевтических вмешательств, с сообщениями о значимых с точки зрения настоящего Руководства исходах. Все рассмотренные исследования, за исключением 4, признаны подверженными высокому или умеренному риску предвзятости. Продолжительность лечения и период последующего наблюдения в рассмотренных исследованиях существенно различались (от 24 часов до 34 недель), и во многих исследованиях содержится лишь краткое описание параметров язв и пациентов; чаще всего участниками становились пациенты с поверхностными или неинфицированными язвами стопы. Кроме того, в большинстве исследований участниками были пациенты без заболевания периферических артерий (ЗПА) или с его легкой формой, определяемой по величине лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) от 0,7 до 0,9, транскутанному давлению кислорода (TcPO₂) от 30 до 50 мм рт. ст. Вследствие вышеизложенного было затруднительно определить достоверность доказательств и дать оценку баланса эффекта в пользу рассматриваемого вмешательства. Кроме того, мы отметили существенную неполноту описаний стандартов медицинской помощи, включая характер и качество выполненной разгрузки, тип и воздействие каких-либо дополнительных поддерживающих методов терапии, таких как реваскуляризация.

Учитывая, что указанная группа видов терапевтических вмешательств достаточно обширна, мы разбили основные рекомендации на более мелкие подразделы на основе групп и типов продуктов и аппликаций, доступных в настоящее время.

МЕСТНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ИЛИ АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ ПОВЯЗКИ

Рекомендация 6: Не использовать местные антисептические или противомикробные повязки для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Средний).

Обоснование: Мы нашли 12 исследований (27–38), в которых оцениваются антисептические или противомикробные повязки или местные антисептические аппликации. В 5 исследованиях оценивалось использование импрегнированных серебром повязок по сравнению со стандартным лечением (27–30, 37), однако все исследования были признаны подверженными высокому или умеренному риску предвзятости. В 4 исследованиях не удалось показать существенного улучшения в плане полного заживления (27–30) или процентного сокращения площади раны.

Мы обнаружили 3 исследования, в которых изучалось использование пропитанных йодом повязок (31–33). Все исследования, за исключением одного (32), были подвержены высокому риску предвзятости.



В упомянутом единственном исследовании с заслеплением в отношении оценки исходов не была показана разница в частоте значимых исходов по сравнению с обычным лечением. Вследствие вышеизложенного ко всем положительным исходам, о которых сообщалось в других исследованиях, следует относиться с осторожностью.

Установлено 1 исследование по дипероксохлорной кислоте (34), оценивавшее воздействие такого вмешательства на госпитализированных пациентов. Несмотря на двойной слепой дизайн исследования, отсутствует четкое определение протокола стандартного лечения, и клиническая значимость очевидно положительных результатов не вполне ясна.

Мы нашли 2 исследования в отношении местного применения гентамицина (35, 36), которые соответствовали нашим критериям включения, хотя оба они признаны подверженными высокому риску предвзятости; только в одном из них сообщалось о явном преимуществе вмешательства в отношении процесса заживления ран после малых ампутаций. Таким образом, данные о пользе этого метода для заживления ран обладают низкой достоверностью.

Мы обнаружили 1 незаслепленное исследование в отношении суперокисленного раствора (superoxidised solution) (38). Несмотря на то что о различиях в плане полного заживления ран не сообщалось, для группы вмешательства по истечении 6 месяцев сообщалось о более коротком сроке заживления и снижении частоты повторного инфицирования. При этом исследование было подвержено высокому риску предвзятости, вследствие чего мы не считаем описанный результат достоверным.

Таким образом, доказательства, подтверждающие положительное воздействие поверхностных антисептиков или противомикробных препаратов на процесс заживления ран, непоследовательны, а при наличии доказательств степень эффекта была незначительной с низким уровнем ДД. Отмечена существенная неоднородность в характеристиках и размерах язв стопы при диабете, отобранных для исследования, а также в стандартах выполненных терапевтических процедур, что затрудняло проведение сравнительного анализа исследований, в которых изучались повязки (аппликации) одного типа. Таким образом, мы сочли, что баланс эффектов не склоняется в пользу рассматриваемого вмешательства. Несмотря на то что затраты признаны умеренными или низкими, а принципы равенства, осуществимости и приемлемости – ненарушенными, вследствие низкой ДД мы не рекомендуем использовать какое-либо из перечисленных средств с единственной целью облегчения заживления язв(-ы) стопы при диабете.

ПРЕПАРАТЫ МЁДА ИЛИ ПРОДУКТЫ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЧЕЛ

Рекомендация 7: Не использовать мёд (или продукты жизнедеятельности пчел) для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы нашли 6 РКИ (28, 39–43) по терапии с местным применением препаратов, содержащих мёд или продукты жизнедеятельности пчел, с наличием информации относительно некоторых из интересующих нас исходов.



Все исследования были признаны подверженными высокому риску предвзятости, и к полученным положительным результатам заживления ран следует относиться с осторожностью. В единственном заслепленном исследовании в отношении маточного молочка не обнаружено разницы в заживлении в течение 12 недель (40). Не установлено ни одного исследования, в котором содержались бы данные по ампутации, экономической эффективности или качеству жизни.

Вследствие сказанного достоверность доказательств практической пользы от местного применения мёда или продуктов жизнедеятельности пчел очень низкая. Хотя о побочных эффектах сообщалось редко, по результатам исследований в группах показано, что какие-либо нежелательные эффекты будут, вероятно, незначительными. При этом баланс эффектов не мог быть признан склоняющимся в пользу группы вмешательства или контрольной группы. Использование ресурсов признано аналогичным таковому при стандартном лечении, однако формальных данных об эффективности затрат найдено не было. Несмотря на то что вмешательство признано осуществимым и приемлемым для пациентов без нарушения принципа равенства, мы пришли к выводу, что при отсутствии уверенности в пользе указанного метода мы не можем рекомендовать использование какого-либо из перечисленных продуктов для облегчения заживления язв(-ы) стопы при диабете.

КОЛЛАГЕН ИЛИ АЛЬГИНАТ

Рекомендация 8: Не использовать повязки с коллагеном или альгинатами для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы нашли 12 РКИ (29, 44–54) в отношении коллагена или альгината (или их сочетания), используемых как компонент терапии, направленной на улучшение заживления ран, которые соответствовали нашим критериям включения. Всем исследованиям присущ умеренный или высокий риск предвзятости, и большинство из них не были заслепленными. В 4 исследованиях коллаген сравнивался исключительно с влажной терапией ран (45, 47, 48, 52); в 1 исследовании (46) использовался коллаген-альгинат; в 1 – альгинат кальция (51); в 1 исследовании обработка коллагеном/окисленной регенерированной целлюлозой/серебром сравнивалась с обработкой пеной (29); в 1 – обработка коллагеном/окисленной регенерированной целлюлозой, но без серебра, сравнивалась с обработкой пеной (54); в 1 исследовании обработка коллагеном сравнивалась с терапией ран отрицательным давлением (50); в 1 – обработка коллагеном сравнивалась с марлевыми или гидроколлоидными повязками (49); в 2 исследованиях (51, 53) в рамках вмешательства использовался исключительно альгинат. По результатам 9 из 12 исследований (29, 45–47, 49, 51–54) не сообщалось о разнице в заживлении ран или сокращении площади язв(-ы) на момент завершения исследования. Таким образом, к любым сообщениям о положительных результатах следует относиться с осторожностью.

Члены рабочей группы согласились с тем, что ввиду известной низкой частоты нежелательных эффектов баланс эффектов, возможно, склоняется в пользу рассматриваемого вмешательства, несмотря на очень низкую достоверность результатов.



Стоимость описанных вмешательств признана умеренной, хотя наличия исследований по формальной экономической эффективности не установлено, вследствие чего достоверность изложенных результатов признана низкой. Признано, что принципы равенства, приемлемости и осуществимости, вероятно, не будут нарушены. Тем не менее, учитывая неопределенность пользы и возможные финансовые последствия, мы не рекомендуем использовать ни один из этих продуктов для содействия заживлению язв(-ы) стопы при диабете.

ОКТАСУЛЬФАТ САХАРОЗЫ

Рекомендация 9: Рассмотреть возможность применения повязки, пропитанной октасульфатом сахарозы, в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению неинфицированных нейроишемических язв стопы при диабете, если в течение по меньшей мере 2 недель оптимальное стандартное лечение, включая надлежащую разгрузку, не привело к существенному сокращению площади язв(-ы) (Условная; Средний).

Обоснование: Мы обнаружили 1 крупное двойное заслепленное международное РКИ (55), оцениваемое как подверженное низкому риску предвзятости, в котором изучается использование повязок, пропитанных октасульфатом сахарозы, при обработке неинфицированных нейроишемических язв стопы, признанных трудноизлечимыми к концу 2-недельного вводного периода исследования. Было отмечено существенное улучшение процесса полного заживления ран на 20 неделе, существенное сокращение расчетного срока заживления и большее (в процентном соотношении) сокращение площади по сравнению с повязкой плацебо; мы сочли опубликованные доказательства высокодостоверными. На основании вышеизложенного мы пришли к выводу, что, если при нейроишемических язвах стопы наблюдалось недостаточное сокращение их площади по результатам применения оптимального стандарта лечения (включая соответствующую разгрузку), имеются достаточные доказательства в пользу использования повязки, пропитанной октасульфатом сахарозы. Данных о побочном действии этого метода немного, и мы пришли к выводу, что баланс риска и пользы свидетельствует в пользу указанного терапевтического вмешательства. Использование ресурсов при этом признано низким или умеренным, и мы знаем, что в настоящее время в ходе модельных исследований получены данные об эффективности затрат для различных систем здравоохранения в западных странах, подтверждающие изложенное (56–59). Признано, что при таком вмешательстве принцип равенства не будет нарушен, и оно считается осуществимым и приемлемым для пациентов во всех медицинских учреждениях. При этом оптимальные сроки начала лечения еще предстоит установить. Кроме того, описанная работа была единственным исследованием такого типа вмешательства, вследствие чего, несмотря на качество данных в указанном исследовании, уровень доказательств признан средним, а сила рекомендации установлена как условная.

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНИТОИНА

Рекомендация 10: Не использовать местные препараты с содержанием фенитоина для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).



Обоснование: Несмотря на то что было проведено 12 РКИ (60–71) с целью изучения использования местных препаратов с содержанием фенитоина для заживления язв(-ы) стопы при диабете, причем продемонстрирована определенная польза от использования указанных препаратов в плане времени заживления и сокращения площади язвы, достоверность доказательств в подтверждение какой-либо пользы была низкой, поскольку все исследования подвержены умеренному или высокому риску предвзятости, а большинство из них были открытыми. Несмотря на то что терапевтическое вмешательство, вероятно, не будет дорогостоящим и едва ли приведет к нарушению принципов равенства и осуществимости, уровень достоверности имеющихся доказательств таков, что мы не можем рекомендовать описанное вмешательство.

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ПРЕПАРАТОВ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Рекомендация 11: Не использовать повязки или иные местные средства, пропитанные препаратами лекарственных трав, непосредственно в целях улучшения исходов при заживлении язв(-ы) стопы при диабете (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 9 РКИ по местному применению растительных или традиционных лекарственных препаратов, соответствовавшие нашим критериям включения (72–80). Все 7 исследований, в которых сообщалось о полном заживлении ран (72–77, 79), были подвержены умеренному или высокому риску предвзятости, и любые положительные эффекты с точки зрения заживления следует интерпретировать с осторожностью. Кроме того, о сокращении площади язв сообщалось в 6 исследованиях (72, 74, 75, 77, 79, 80), причем только в 2 из них (72, 77) наблюдалось явное улучшение по сравнению с контрольной группой. Эти исследования также подвержены высокому риску предвзятости. О различиях в частоте ампутаций (74) или смертности (78) не сообщалось. Ни в одном исследовании не было сведений о качестве жизни, новых инфекциях, использовании ресурсов или поддержании органических функций.

Таким образом, найдено 9 исследований, в которых оценивается воздействие традиционных препаратов или растительных средств, однако все они признаны подверженными высокому риску предвзятости. Несмотря на то что в некоторых исследованиях сообщалось о положительном воздействии на процесс заживления ран (включая сокращение площади язв), низкая достоверность результатов, а также отсутствие двух исследований, в которых оценивалось бы одно и то же средство, означает, что баланс эффектов не может быть признан склоняющимся в пользу группы вмешательства или группы сравнения. Кроме того, выявлена существенная неоднородность в типах язв и характеристиках участников; во многих исследованиях неясным остается аспект соблюдения стандарта лечения и не найдено каких-либо данных по эффективности затрат. Вследствие вышеизложенного, учитывая низкое качество доказательств, в настоящее время мы не рекомендуем использовать ни одно из указанных средств с единственной целью содействия заживлению трудноизлечимых язв стопы при диабете.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: КИСЛОРОД И ДРУГИЕ ГАЗЫ

Клинический вопрос 3: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвой(-ами) стопы при диабете гипербарическая оксигенотерапия (ГБО), местная оксигенотерапия или применение других газов более эффективны для заживления ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

Кислород – это критически важный элемент основных процессов заживления ран, включая ангиогенез, депонирование коллагена и эпителизацию. ГБО подразумевает вдыхание 100%-ного кислорода в герметизированном объеме при давлении 2АТА или выше (т.е. в 2 раза большем, чем атмосферное давление на уровне моря), что увеличивает парциальное давление кислорода в тканях с гипоксией или ишемией. Описанная методика предложена в качестве важного средства в целях улучшения процесса заживления ран у пациентов с язвами стопы при диабете, сопровождающихся ишемией или гипоксией. В предыдущем Руководстве (6) на основе нескольких РКИ применение ГБО условно рекомендовано в качестве дополнительного лечения. В рамках составления данного Руководства мы изучили 18 РКИ, посвященных применению ГБО (81–98), причем за последние 4 года сведений о новых исследованиях не поступало.

Местное применение кислорода – относительно новый вид терапии, предусматривающий локальное введение этого газа в ткани путем непрерывной диффузии или посредством систем поддержания давления с использованием механических изделий (99). При том что в 2019 г. доказательств, позволяющих рекомендовать использование этой методики для лечения язв(-ы) стопы при диабете (6), было недостаточно, спектр доказательств в отношении локального применения кислорода за последние 4 года существенно расширился в результате публикации нескольких новых РКИ (100–103), и в общей сложности 10 из них были включены в систематический обзор, представляющий собой часть настоящего Руководства (100–109).

Мы также нашли 1 исследование по оксиду азота (NO) (110), 3 по озонотерапии (111–113), 2 по низкотемпературной атмосферной плазме (114, 115) и 1 по CO₂ (116). Поскольку все эти исследования характеризовались либо высоким риском предвзятости, либо отсутствием доказанного эффекта, они объединены в одну группу под рубрикой «Применение других газов».

Рекомендация 12: Рассмотреть возможность гипербарической оксигенотерапии (ГБО) в качестве вспомогательной терапии при лечении нейроишемических или ишемических язв стопы при диабете, если оптимальное стандартное лечение в качестве монотерапии оказалось неэффективным и существуют ресурсы для применения оксигенотерапии (Условная; Низкий).

Обоснование: Из 18 исследований по оценке использования гипербарического кислорода в качестве вспомогательной терапии для улучшения заживления язв(-ы) стопы при диабете только 3 были двойными заслепленными РКИ (87, 89, 91). В одном из них не обнаружено разницы в критическом исходе заживления ран (87), а в двух других показано улучшение их заживления (89, 91). В целом доказательства противоречивы, однако в исследованиях с наименьшим риском предвзятости предполагается потенциал определенной пользы от применения этого метода в целях улучшения заживления ран и сокращения площади язв.



При этом отсутствуют убедительные доказательства пользы в плане предотвращения ампутации. Различающиеся контрольные периоды времени (от 30 дней до 12 месяцев), степени ишемии и определение заживления затрудняют сравнение исследований.

В целом доказательства в исследованиях с низким риском предвзятости в пользу использования ГБО были ограниченными. Большинству исследований был присущ высокий риск предвзятости, однако было 1 исследование хорошего качества, в котором приведены доказательства пользы в отношении критических исходов заживления и его сроков. В целом степень ДД была низкой, и несмотря на наличие умеренных желаемых эффектов с наличием пользы в плане показателей абсолютного заживления ран и сокращения площади язв, доказательств сокращения частоты ампутаций не найдено. Пациенты с диабетом должны подвергаться оценке на приемлемость ГБО, а в отношении пациентов с общей астенизацией и сопутствующими заболеваниями данный метод лечения, возможно, необходимо будет исключить вследствие повышенного риска побочных эффектов. При этом в отношении тех пациентов, для которых такая терапия признана подходящей, сообщалось о незначительности нежелательных эффектов. В итоге эксперты рабочей группы сочли, что баланс эффектов, скорее всего, будет склоняться в пользу применения гипербарического кислорода по сравнению со стандартным лечением. Однако гипербарическая оксигенотерапия требует значительных затрат, и, хотя в ходе некоторых исследований невысокого качества продемонстрирована экономия средств при использовании рассматриваемого метода, в таких расчетах не учитывались затраты на строительство гипербарических кислородных установок. Тем не менее в учреждениях, где уже существуют такие установки, применяемые при лечении других заболеваний, может быть обеспечена экономическая эффективность, обосновывающая применение такого типа вмешательства в случаях, когда желаемые эффекты в виде улучшения заживления ран достижимы. Несмотря на то что гипербарические кислородные процедуры требуют много времени, было признано, что метод приемлем для большинства пациентов и врачей. Таким образом, поскольку использование гипербарического кислорода ограничивается категорией пациентов, для которых такая процедура признана подходящей и которые проживают в непосредственной близости от отделений с гипербарическими установками, имея возможность уделить продолжительное время (недели) интенсивному лечению, мы признаем, что данная условная рекомендация, вероятно, нарушает принцип равенства.

Наши оценки согласуются с предыдущими рекомендациями, и поскольку за последние 4 года не было опубликовано новых качественных доказательств, мы по-прежнему условно рекомендуем применять ГБО в качестве вспомогательной терапии в случаях, когда стандартное лечение в виде монотерапии оказалось неэффективным, но при этом мы признаем, что необходимо выполнить оценку в отношении категорий пациентов, которым такое лечение, вероятно, принесет пользу.

МЕСТНАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

Рекомендация 13: Рассмотреть возможность местной оксигенотерапии в качестве дополнения (адьювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению язв стопы при диабете, если оптимальное стандартное лечение в качестве монотерапии оказалось неэффективным и существуют ресурсы для применения оксигенотерапии (Условная; Низкий).



Обоснование: Мы нашли 3 двойных заслепленных РКИ (100, 104, 105) и 7 открытых исследований (101–103, 106–109) по местной оксигенотерапии. Одно из двойных заслепленных исследований было прекращено досрочно и в нем были установлены неравномерные исходные характеристики между контрольной группой и группой вмешательства (100). Двум двойным заслепленным исследованиям был присвоен низкий риск предвзятости, но только в рамках одного из них были получены статистически значимые результаты по полному заживлению ран в пользу местной оксигенотерапии по прошествии 12 недель (104), а в другом исследовании показано отсутствие разницы между местной оксигенотерапией и стандартным лечением в плане заживления (105). Польза от местной оксигенотерапии относительно снижения числа ампутаций не продемонстрирована, вероятно, вследствие короткого периода последующего наблюдения в большинстве исследований. Мы не обнаружили сведений об использовании ресурсов, данных же о побочных эффектах недостаточно.

Доказательства пользы от применения местной оксигенотерапии при язвах стопы у пациентов с диабетом имели низкую достоверность; при этом общие желаемые эффекты оценены как умеренные с пользой в плане достижения абсолютного заживления ран и сокращения площади язв, однако отсутствовали доказательства снижения числа ампутаций за 12 недель. В доступных исследованиях нежелательные эффекты описаны неудовлетворительно, но на основе экспертных мнений таковые признаны незначительными. В целом эксперты рабочей группы пришли к выводу, что баланс эффектов склоняется в пользу применения местной оксигенотерапии, но при этом достоверность доказательств в отношении различных изделий, предназначенных для местной оксигенотерапии, оценивается как низкая, и в настоящее время трудно утверждать, какие изделия в данном случае могут быть признаны наилучшими. Отсутствуют также сведения об эффективности затрат или опубликованные данные по использованию ресурсов, однако эксперты согласились с мнением об умеренной величине затрат; при этом для лечения требовалось несколько одноразовых изделий для местной оксигенотерапии. В отличие от ГБО местная оксигенотерапия может проводиться у пациентов на дому и, вероятно, будет осуществимой и приемлемой как для пациентов, так и для врачей, но вследствие (умеренных) затрат может оказаться нарушенным принцип равенства. В итоге, несмотря на то что баланс эффектов склонялся в пользу вмешательства, относительно использования местной оксигенотерапии дана условная рекомендация по причине связанных с применением метода затрат и их влияния на принцип равенства.

ПРИМЕНЕНИЕ ДРУГИХ ГАЗОВ

Рекомендация 14: Не использовать другие газы (например, низкотемпературную атмосферную плазму, озон, оксид азота (NO), CO₂) вместо оптимального стандартного лечения для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Сильная; Низкий).

Обоснование: Доказательства в поддержку использования других газов, таких как оксид азота (NO), озон, CO₂ и низкотемпературная атмосферная плазма, низкого качества, и ни одному из исследований не был присущ низкий риск предвзятости (110–116). В целом как желаемые, так и нежелательные эффекты были признаны незначительными, хотя в отношении нежелательных эффектов такое предположение обусловлено отсутствием в исследованиях формальных данных о нежелательных явлениях.



Ввиду высокого риска предвзятости достоверность доказательств оценивается как очень низкая, и баланс эффектов едва ли будет склоняться в пользу использования других газов по сравнению со стандартным лечением. Эксперты оценили стоимость терапии как умеренную также по причине отсутствия в исследованиях данных об эффективности затрат. Таким образом, использование других газов по сравнению со стандартным лечением, вероятно, нерентабельно. Вследствие ограниченной доступности и недостатка информации по хранению и применению перечисленных газов указанные методы лечения едва ли станут приемлемыми или осуществимыми в плане широкого использования. Таким образом, мы не можем рекомендовать вмешательство такого типа для улучшения заживления язв(-ы) стопы при диабете.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ФИЗИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ РАНЕВОГО ЛОЖА

Клинический вопрос 4: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвами стопы при диабете применение методов физического изменения раневого ложа более эффективно для заживления ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

Мы обнаружили ряд исследований, касающихся использования методов физического изменения раневого ложа, включая теплые аппликации, ультразвуковую терапию, компрессию, электрическую или электромагнитную стимуляцию (ЭС/ЭМ), световую и лазерную терапию, экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ЭУВТ), ишемическое preconditionирование, магнитно-резонансную терапию и манипуляции с соединительной тканью.

Поскольку исследований по каждому из этих вмешательств в отдельности мало, а обнаруженным публикациям присущ либо высокий, либо умеренный риск предвзятости и/или в них не показана польза от терапии, при формулировании рекомендации мы объединили все описанные методы в одну группу.

Рекомендация 15: Не использовать какие-либо процедуры физиотерапии в целях улучшения исходов при заживлении язв(-ы) стопы при диабете (Сильная; Низкий).

Обоснование: Доказательства в поддержку использования теплых аппликаций для лечения язв(-ы) стопы при диабете недостаточны и получены по результатам 3 небольших открытых РКИ (117–119), которым присущ высокий риск предвзятости, а в одном из них (117) частота заживления в контрольной группе оказалась намного ниже ожидаемой для включенного в исследование типа язв. Мы нашли всего 2 исследования по ультразвуковой терапии (120, 121), только одно из которых было методологически обоснованным (120), и при этом показатели заживления в контрольной группе также оказались ниже ожидаемых.

В 3 исследованиях (122–124) компрессия оценивалась по некоторым из важных исходов. Всем исследованиям был присущ умеренный или высокий риск предвзятости.

Мы нашли 6 исследований, в которых ЭС/ЭМ изучалась в контексте некоторых важных исходов (125–130).



Установлено 8 исследований по использованию световой и лазерной терапии (131–138). Только в трех из них (131–133) содержались данные о полном заживлении или сроках заживления, в остальных сообщалось только о сокращении площади очага язвенного поражения. Результаты были противоречивыми, возможно, вследствие разнородности протоколов лечения.

Мы нашли 4 исследования по ЭУВТ (139–142). Из важных исходов в них сообщалось только о полном заживлении (139–141), сроках заживления (139, 141) и процентном сокращении площади язвы (142).

Доказательства, доступные в единственном исследовании (143) по ишемическому прекондиционированию, не подтверждают использование этой методики по причине высокого риска предвзятости.

Мы обнаружили единственное исследование по магнитно-резонансной терапии (144) с умеренным риском предвзятости, в котором не было установлено каких-либо различий в терапевтических результатах между двумя группами.

Мы также нашли единственное исследование по манипуляциям с соединительной тканью (145), в котором сообщалось лишь о процентном сокращении площади язвы без свидетельств пользы от такого терапевтического вмешательства.

Анализ исследований, посвященных различным физиотерапевтическим методам, предложенным для лечения язв стопы у пациентов с диабетом, предоставил ограниченные доказательства, позволяющие предположить, что указанные лечебные методы могут быть полезны для улучшения исходов при диабетических язвах стопы у пациентов с диабетом. При том что только небольшой части исследований был присущ низкий риск предвзятости, ни в одном из них не было показано наличие какого-либо эффекта. В целом желаемый эффект физиотерапии в отношении заживления ран был признан несущественным, и в большинстве случаев не выявлено значимых различий по сравнению со стандартным лечением. Поскольку в рамках исследований изучались несколько терапевтических методов и результаты не были убедительными, было решено рассмотреть их как составные части одной группы «физиотерапевтических методов», а не анализировать их по отдельности. Также было отмечено, что о нежелательных эффектах сообщалось редко и не было описано серьезных побочных эффектов. Вследствие вышеизложенного признано, что баланс эффектов не будет склоняться ни в пользу исследуемого вмешательства, ни в пользу стандартного лечения, однако такое утверждение основывалось на доказательствах с низкой степенью достоверности. Кроме того, признано, что большинство методов лечения (а возможно, все они) могут быть связаны со значительными дополнительными расходами и ресурсами. При том что формальные исследования по экономической эффективности не обнаружены, такая эффективность признана маловероятной по причине малого числа регистрируемых эффектов. Также отмечается, что некоторые методы лечения могут привести к нарушению принципов приемлемости и равенства для пациентов, а, следовательно, и осуществимости. По изложенным причинам мы в настоящее время не рекомендуем использовать какие-либо физиотерапевтические процедуры как методы терапии первой линии или как вспомогательные методы лечения язв стопы при диабете.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ЗАМЕНИТЕЛИ КОЖИ

Клинический вопрос 5: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвами стопы при диабете применение заменителей кожи более эффективно для заживления ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

Заменители кожи — это группа продуктов для терапии ран, включающая подгруппы клеточных, неклеточных и аутологичных кожных трансплантатов. Такие продукты накладываются на незаживающие раны с целью обеспечения структурного и/или биологического воздействия на пораженный участок. Обычно эти средства закрепляются швами, клейкими полосками и/или вторичной повязкой. Продукты указанной группы внешнего происхождения обычно используются для искусственной стимуляции заживления ран и в наибольшей степени имитируют состав и функцию человеческой кожи.

Мы нашли 28 РКИ по широкой категории заменителей кожи. Объем исследований в этой области за последнее десятилетие существенно расширился, и сегодня в них участвует значительное число пациентов с язвами стопы при диабете; обзор такого объема исследований представляет собой сложную задачу с учетом разнородности продуктов, высокой частоты исключения пациентов из исследования, непоследовательного заслепления и анализа, который часто проводился с целью соблюдения протокола, а не для определения результатов лечения. Полезный способ категоризации и сравнения заменителей кожи — разделение их на группы клеточных (содержащих клетки) и неклеточных (не содержащих клеток) продуктов. Примером клеточного заменителя кожи может быть продукт, содержащий человеческие клетки, такие как фибробласты или кератиноциты. К неклеточным заменителям относятся, например, человеческий бесклеточный дермальный матрикс и бычий коллагеновый дермальный матрикс, в которых клетки удалены, а поддерживающая структура или матрица оставлены. Для систематического обзора (7) мы отобрали 10 РКИ (146–155) по клеточным продуктам, 13 РКИ (150, 156–167) по неклеточным продуктам и 5 РКИ (168–172) — по аутологичным кожным трансплантатам.

КЛЕТОЧНЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ КОЖИ

Рекомендация 16: Мы предлагаем не использовать клеточные заменители кожи в качестве рутинного дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).

Обоснование: Несмотря на то что данные 10 РКИ (146–155) свидетельствуют о том, что клеточные заменители кожи могут улучшить заживление язв стопы и сократить его сроки у пациентов с диабетом, будучи предусмотрены в качестве дополнения к стандартному лечению, все исследования были подвержены высокому риску предвзятости вследствие того, что не применялся метод заслепления, пациенты часто исключались из исследования, а анализ ограничивался соблюдением протокола. Кроме того, отсутствуют доказательства, достаточные для установления того, какие именно клеточные заменители кожи могут быть более эффективными. Доказательства, подтверждающие сокращение частоты ампутаций при использовании клеточных заменителей, ограничены.



При их применении сообщалось о минимальных нежелательных эффектах, и хотя общий баланс эффектов, вероятно, склоняется в пользу вмешательства, использование клеточных заменителей кожи, скорее всего, требует умеренных затрат (ресурсов). Несмотря на низкий уровень ДД в отношении ресурсов, при отсутствии формальных данных по эффективности затрат умеренность необходимых ресурсов означает, что эффективность затрат не будет обеспечивать клеточным заменителям кожи преимущество по сравнению со стандартным лечением. Изложенное вызывает сомнения в отношении соблюдения принципа равенства, и хотя методика, вероятно, приемлема для общего использования, возможность соблюдения принципа осуществимости незначительна вследствие необходимости экспертных знаний и затрат при применении указанных продуктов.

НЕКЛЕТОЧНЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ КОЖИ

Рекомендация 17: Мы предлагаем не использовать неклеточные заменители кожи в качестве рутинного дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).

Обоснование: На основании обзора 13 найденных РКИ (150, 156–167) в отношении неклеточных заменителей кожи мы пришли к выводу, что эти виды терапии могут повысить частоту заживления язв стопы и сократить его сроки у пациентов с диабетом, если такие вмешательства проводятся в дополнение к стандартному лечению. При этом все исследования признаны имеющими высокий риск предвзятости, поскольку в рамках протоколов большинства из них не предусматривалось заслепление, и только 3 исследования (158, 160, 166) следовали принципу заслепления с целью оценки исходов. Таким образом, ко всем положительным эффектам следует относиться с осторожностью. Кроме того, отсутствуют доказательства, позволяющие определить, какие конкретно неклеточные заменители кожи можно признать оптимальными, равно как и достаточные доказательства экономической эффективности указанного метода. Получены ограниченные доказательства, свидетельствующие о том, что неклеточные заменители кожи связаны со снижением частоты ампутаций: в 2 исследованиях сообщается о таком исходе при противоречивости результатов (156, 159). Кроме того, отсутствие отрицательных результатов исследований может указывать на определенную степень предвзятости публикаций, с учетом того что большинство исследований спонсировались отраслевыми организациями. Таким образом, даже при наличии определенных доказательств того, что баланс эффектов, вероятно, склоняется в пользу вмешательства, достоверность таких доказательств низкая. Были установлены данные по использованию ресурсов, указывающие на умеренность затрат в отношении одного медицинского учреждения, однако экспертной группой был согласован вывод о том, что указанные продукты в действительности имеют достаточно высокую стоимость. Последнее вызывает сомнения в соблюдении принципов равенства и доступности, несмотря на имеющиеся ограниченные данные по эффективности затрат. Члены группы согласились с мнением, что рассматриваемые продукты будут приемлемы для общего использования, но осуществимость процедур будет, вероятно, низкой по причине необходимой квалификации медицинского персонала и необходимых затрат.



АУТОЛОГИЧНЫЕ КОЖНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ И ЗАМЕНИТЕЛИ КОЖИ

Рекомендация 18: Не использовать аутологичные кожные трансплантаты и заменители кожи в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению язв(-ы) стопы при диабете (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили всего 5 РКИ (168–172) в предметной области, опубликованных в период с 2003 по 2021 г. Все они были подвержены высокому риску предвзятости, и поэтому к положительным результатам двух из них следует относиться с осторожностью. Доказательств, позволяющих определить эффективность или экономическую целесообразность таких вмешательств, недостаточно. В целом мы пришли к выводу, что баланс эффектов едва ли склоняется в пользу аутологичных заменителей кожи по сравнению со стандартным лечением. Несмотря на ограниченность подтверждающих доказательств, объем необходимых ресурсов умеренный, вследствие чего экономическая эффективность не станет преимуществом аутологичных заменителей кожи перед стандартным лечением. Высказываются сомнения относительно соблюдения принципов равенства и доступности наряду с дополнительной проблемой забора аутологичных тканей у пациента. Несмотря на приемлемость для общего использования, осуществимость рассматриваемой методики, вероятно, окажется низкой вследствие необходимости соответствующей квалификации персонала и затрат.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: АУТОЛОГИЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Клинический вопрос 6: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвами стопы при диабете применение аутологичных и других клеточных продуктов, включая факторы роста и плацентарные продукты, более эффективно для заживления ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

Один из возможных вариантов лечения незаживающих язв состоит в проведении вмешательств, которые либо способствуют высвобождению цитокинов и факторов роста, участвующих в восстановлении тканей, ангиогенезе и подавлении воспаления либо напрямую доставляют указанные факторы в раневое ложе.

С учетом вышеизложенного в рамках нескольких исследований изучалось использование аутологичных клеток, включая аутологичные тромбоциты, имеющие основополагающее значение для координации нормального заживления ран. Большинство клеток, включая адипоциты, получаемые из стволовых клеток, и фибробласты, требуют для их получения от донора применения относительно инвазивных методов. Хотя инвазивные процедуры ограничены венепункцией, сложность получения объема крови, необходимого для выделения достаточного количества тромбоцитов, препятствовала более широкому применению метода, при том что использование обогащенного лейкоцитами фибрина и тромбоцитарного пластыря позволило в значительной степени преодолеть проблемы заживления ран.



Было также апробировано нанесение непосредственно на рану отдельных факторов роста, включая тромбоцитарные факторы (при том что это только один из многих типов цитокинов, высвобождаемых тромбоцитами), причем исследователи отметили, что объем отдельно взятых ростовых факторов может оказаться недостаточным для активации каскада цитокинов, способствующих заживлению раны.

Плацентарные ткани человека содержат комбинацию факторов роста, богатый коллагеном внеклеточный матрикс и клетки (включая мезенхимальные стволовые клетки, неонатальные фибробласты и эпителиальные клетки), которые обеспечивают реализацию механизмов для координированного заживления ран. Было разработано несколько продуктов, получаемых из различных компонентов плаценты и пуповины. Криоконсервированные препараты содержат живые клетки и ростовые факторы, тогда как дегидратированные продукты, которые легче хранить и обрабатывать, содержат факторы роста, а не живые клетки.

Мы разделили эту группу вмешательств на подгруппы аутологичных клеток, человеческих/рекомбинантных факторов роста и продуктов, полученных из плаценты человека.

В отношении аутологичных клеток было проведено несколько исследований, изучавших использование тромбоцитов в составе различных препаратов, однако доказательства в поддержку применения каких-либо иных препаратов с содержанием тромбоцитов или других аутологичных клеток (за исключением аутологичных лейкоцитов, фибрина и тромбоцитарного пластыря), как подробно описано в нашем систематическом обзоре (7), были ограниченными. По этой причине мы рассмотрели данный тип вмешательства отдельно, однако сгруппировали методы, связанные с использованием тромбоцитов, поскольку доказательства в поддержку какого-либо конкретного препарата в рамках данного вмешательства были менее определенными.

Подобным образом мы изучили другие аутологичные клетки, факторы роста и плацентарные продукты как отдельные группы вмешательств.

АУТОЛОГИЧНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНЫХ ЛЕЙКО- И ТРОМБОЦИТАРНЫХ ЗАПЛАТ (ПАТЧЕЙ)

Рекомендация 19: Мы рекомендуем не применять терапию аутологичными тромбоцитами (включая консервированные тромбоциты) в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению, за исключением аутологичных лейко-, тромбоцитарных и фибриновых заплат (патчей) (Условная; Низкий).

Обоснование: Мы включили в систематический обзор 15 РКИ (173–187) по применению тромбоцитарных продуктов для лечения язв стопы при диабете. В большинстве исследований изучалось использование тромбоцитарного геля с присущей этому методу проблемой, а именно необходимостью умеренных объемов аутологичной венозной крови для получения продукта.



Все исследования, в которых изучалось полное заживление ран, были подвержены риску предвзятости, и только 1 исследование тромбоцитарного геля было заслепленным по исходам (174), однако положительный исход в указанном исследовании имел низкую достоверность вследствие проведения анализа исключительно на соответствие протоколу. Проблема объемов аутологичной крови была преодолена в 1 исследовании посредством использования банка тромбоцитов (179), но очевидный отличный исход заживления был сопряжен с проведением оценки незаслепленных исходов, а, следовательно, был признан подверженным высокому риску предвзятости. В ряде упомянутых публикаций оценивались также процентное сокращение площади раны, а также абсолютное заживление ран, однако все такие исследования были подвержены высокому риску предвзятости или же в них не сообщалось о различиях между группами. Только в 1 исследовании сообщалось о явной пользе в плане ампутации, но полученные доказательства обладали низкой достоверностью (176). Единственное исследование, в котором сообщалось об использовании ресурсов (182), было ограничено включением только госпитализированных пациентов. Различные временные рамки выбранных исходов затрудняли проведение сравнения различных типов вмешательств.

Несмотря на наличие 15 РКИ, включенных в систематический обзор, они в основном были подвержены высокому риску предвзятости: только 1 было заслепленным по исходам и 1 – заслепленным по пациентам, но не по исходам. В рамках исследований с наиболее низким риском предвзятости продемонстрировано незначительное улучшение исходов заживления, что ставит под сомнение значимость эффекта, изучавшегося в большинстве исследований. На этом основании мы оценили выраженность потенциального положительного эффекта как незначительную, хотя достоверность такого утверждения оставалась низкой. В нескольких исследованиях были опубликованы сведения о побочных эффектах, но эксперты сошлись во мнении, что нежелательные эффекты были малозначительными. В целом трудно сделать вывод о том, что наблюдаемое в клинической практике положительное воздействие на процесс заживления будет существенно превышать ожидаемое воздействие в случае оптимального стандарта лечения. Расходы на описанные вмешательства признаны умеренно высокими, хотя формальный анализ эффективности затрат не обнаружен. Ввиду вышеизложенного признано, что использование таких вмешательств приведет к нарушению принципа равенства с учетом связанных с этим расходов и необходимости отбора венозных образцов для подготовки аутологичного тромбоцитарного геля, и, следовательно, уровень осуществимости в некоторых странах с низким уровнем дохода снизится. Однако при наличии соответствующих ресурсов систем здравоохранения применение этих вмешательств может быть осуществимым и приемлемым для пациентов.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие уверенности в эффективности описанных вмешательств, объем необходимых ресурсов и возможную неосуществимость в большинстве систем здравоохранения, мы пришли к выводу о невозможности рекомендовать такие типы вмешательства в качестве дополнения (адьювантной терапии) к оптимальному стандарту лечения.



ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ, ФИБРИНОВЫЕ И ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ЗАПЛАТЫ (ПАТЧИ)

Рекомендация 20: Рассмотреть возможность использования аутологичных лейко-, тромбоцитарных и фибриновых заплат (патчей) для лечения язв(-ы) стопы при диабете в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению, если последнее как монотерапия оказалось неэффективным и имеются ресурсы и опыт для проведения необходимой регулярной венопункции (Условная; Средний).

Обоснование: Было найдено 1 многоцентровое заслепленное по исходу РКИ (188) с низким риском предвзятости, в котором показаны значительные улучшения в заживлении, его сроках и сокращении площади ран на 20 и 26 неделях после еженедельной терапевтической процедуры у пациентов с трудноизлечимыми язвами при указанном вмешательстве в дополнение к оптимальному стандарту лечения. Участники в группе вмешательства еженедельно посещали клинику для проведения венопункций с последующим изготовлением заплаты. Каких-либо различий в исходах в плане новых инфекций, больших или малых ампутаций или смертности не выявлено. Несмотря на то что для создания одной заплаты в условиях палаты требовалось 18–36 мл венозной крови еженедельно, не наблюдалось увеличения частоты вновь возникшей анемии и не сообщалось о других дополнительных нежелательных эффектах. На основании вышеизложенного сделан вывод о том, что баланс эффектов склоняется в пользу вмешательства, однако результаты одного одноцентрового исследования свидетельствовали, что уровень ДД был в лучшем случае средним. Мы не обнаружили опубликованных формальных данных по эффективности затрат, однако признано, что еженедельная венопункция предусматривает соответствующие расходы и что в некоторых системах здравоохранения возможен дефицит квалифицированного персонала для проведения такой процедуры. Если изложенное подтвердится, это может оказать негативное влияние на соблюдение принципов равенства и осуществимости в некоторых системах здравоохранения. Однако в отношении систем с достаточными ресурсами признано, что использование такого вмешательства будет приемлемым для пациентов. Вследствие этого мы пришли к выводу, что использование аутологичных лейко-, тромбоцитарных и фибриновых заплат (патчей) можно условно рекомендовать к использованию в случаях трудноизлечимых язв в дополнение к оптимальному стандарту лечения, если последнее как монотерапия, включая разгрузку (где это применимо), оказалось неэффективным. Тем не менее мы указываем, что процедура может быть неосуществимой в случае отсутствия необходимой квалификации персонала, а также ресурсов для проведения регулярной венопункции.

ДРУГИЕ ВИДЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Эта группа вмешательств включает иные методы клеточной терапии, способствующие заживлению язв стопы при диабете, включая адипоциты (189–193), фибробласты (194), кератиноциты (195, 196), стволовые клетки, полученные из костного мозга (197), аллогенные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (allo-hBM MSC) и культивированные производные аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (культивированные allo-hBM MSC) (198).



Рекомендация 21: Мы предлагаем не использовать другие методы клеточной терапии в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).

Обоснование: Всего обнаружено 10 исследований в данной предметной области. К их числу относятся исследования, в которых изучались аутологичные адипоциты (189–193), фибробласты (194), кератиноциты (195, 196), стволовые клетки, полученные из костного мозга (197), аллогенные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (allo-hBM MSC) и культивированные производные аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (культивированные allo-hBM MSC) (198).

Только 2 из исследований адипоцитов или стволовых клеток, в которых сообщалось о полном заживлении, были заслепленными по исходам. Имела место неоднородность результатов, при этом в некоторых исследованиях не наблюдалось улучшения процесса заживления, а сообщавшие о положительном эффекте были подвержены высокому риску предвзятости. Аналогично, отдельные исследования по аутологичным фибробластам или кератиноцитам были признаны подверженными высокому риску предвзятости, и ни одно из них не было заслепленным. Единственное исследование по околораневому использованию аутологичных стволовых клеток костного мозга в отношении пациентов с критической ишемией (нижней) конечности было заслепленным по исходам, однако у него имелся существенный недостаток в виде отсутствия последующего наблюдения, тогда как анализ был проведен исключительно в отношении соблюдения протокола. Второе исследование allo-hBM MSC и культивированных allo-hBM MSC было подвержено высокому риску предвзятости, и, следовательно, отсутствовала возможность сделать однозначные выводы.

Только в 1 исследовании с умеренным риском предвзятости (197) сообщалось о большой ампутации на 12 неделе без указания какой-либо разницы между группами. Аналогично, лишь 1 исследование содержало описание использования ресурсов (192), однако это, впрочем, не был полный фармакоэкономический анализ, и данное исследование было признано подверженным высокому риску предвзятости.

Таким образом, доказательств в поддержку улучшенного заживления ран, сокращения площади раны или сроков заживления при использовании культивированных кератиноцитов, фибробластов, адипоцитов (в виде пересадки жировой ткани или после липоаспирации), и клеток, полученных из костного мозга, в настоящее время недостаточно, причем большинству исследований присущ умеренный или высокий риск предвзятости.

Имеющиеся доказательства предполагали умеренное благоприятное воздействие на процесс заживления, хотя степень достоверности оставалась низкой. В некоторых исследованиях публиковались данные о побочных эффектах (в том числе серьезных). В единственном исследовании, содержащем сведения по качеству жизни, сделано предположение о его небольшом улучшении. В целом признано, что баланс эффектов может склоняться в пользу вмешательства, однако такое предположение основано на ограниченных исследованиях с высоким риском предвзятости. Также признается, что использование ресурсов, связанных с такими видами вмешательства, было значительным, поскольку терапия сопряжена с необходимостью получения клеточной культуры и возможностью забора клеток у пациентов.



Таким образом, описанные методы могут привести к нарушению принципов равенства и осуществимости, особенно в системах здравоохранения стран с низким уровнем доходов.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие уверенности в эффективности описанных вмешательств, а также учитывая необходимые затраты и невозможность осуществления в некоторых системах здравоохранения, мы сочли невозможным рекомендовать указанные виды вмешательства в качестве дополнительной терапии к оптимальному стандарту лечения.

ФАКТОРЫ РОСТА

В данную категорию мы включили методики применения следующих факторов: тромбоцитарного фактора роста (PDGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (GCSF), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста фибробластов (FGF), а также использование комбинаций факторов роста.

Рекомендация 22: Мы предлагаем не использовать терапию факторами роста в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом (Условная; Низкий).

Обоснование: Мы нашли 7 исследований (199–205), изучавших использование PDGF. Только 2 из них были двойными заслепленными (200), и только 1 признано подверженным низкому риску предвзятости; в нем, как и в одном из других крупных исследований (202), не обнаружено разницы в заживлении между двумя группами. В более раннем крупном исследовании показана разница в заживлении и его сроках (204), однако исследованию был присущ умеренный риск предвзятости, что снизило уверенность в результатах. Другие исследования, в которых сообщалось о положительных исходах для тех, кто подвергался процедуре вмешательства, признаны подверженными высокому риску предвзятости, вследствие чего к любым положительным результатам следует относиться с осторожностью.

Ни в одном из исследований не сообщалось об исходах в виде стойкого заживления, ампутации, использования ресурсов, поддержания функциональности или смертности (смерти); следовательно, доказательства в поддержку использования PDGF были недостаточными, при этом большинство исследований оценивались как подверженные высокому риску предвзятости.

Было обнаружено 3 исследования, изучавших применение GCSF (206–208). Ни в одном из них не было выявлено преимуществ в плане заживления ран, ампутации или любого другого важного исхода; при этом выявленные исследования были в основном посвящены лечению инфекций.

Мы нашли 4 исследования по использованию EGF (209–212), в которых сообщалось о заживлении язв стопы при диабете через 6 и 12 недель. За исключением 1 исследования (210), в котором изучался EGF-содержащий спрей для местного применения, все остальные были подвержены высокому риску предвзятости.



В единственном исследовании с низким риском предвзятости сообщалось об улучшении процесса заживления через 12 недель, хотя степень эффекта была умеренной.

В 2 двойных заслепленных исследованиях FGF (213, 214) также сообщалось о заживлении. Небольшая выборка в одном исследовании и высокий риск предвзятости в другом приводят к выводу, что к полученным положительным результатам следует относиться с осторожностью.

В рамках одноцентрового исследования (215) изучалась комбинация факторов роста (EGF и FGF), однако оно признано подверженным высокому риску предвзятости. В исследовании также не была показана разница между 4 группами в сроках заживления.

Ни в одном из исследований факторов роста не сообщалось об исходах в виде стойкого заживления, ампутации, повышения качества жизни, новых инфекциях, использования ресурсов или смертности (смерти).

В нескольких исследованиях, посвященных одному из ростовых факторов, опубликованы сведения о неблагоприятных эффектах, но эксперты согласились с предположением, что такие эффекты будут незначительными. С учетом вышеизложенного признано, что баланс эффектов склоняется не в пользу терапии PDGF или GCSF и, возможно, в пользу EGF, хотя изложенное основано на доказательствах с очень низкой достоверностью. Использование ресурсов в случае применения каждого из факторов роста признано умеренным, хотя формальные данные об эффективности затрат не найдены. Таким образом, несмотря на то что такие вмешательства осуществимы, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, особенно в странах с низкими доходами, где использование ресурсов ограничено.

Таким образом, отсутствие достоверных подтверждений эффективности описанных вмешательств, а также необходимые затраты и возможная неосуществимость в некоторых системах здравоохранения не позволяют рекомендовать эти методы в качестве дополнительной терапии к оптимальному стандарту лечения.

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ПРОДУКТЫ

Рекомендация 23: Рассмотреть возможность использования плацентарных продуктов в качестве дополнения (адъювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом, если стандартное лечение в качестве монотерапии оказалось неудачным (Условная; Низкий).

Обоснование: Мы нашли 10 исследований по плацентарным продуктам (153, 203, 216–223). Из них в 1 описано использование дегидрированного амниотического/хорионального трансплантата (221); в 7 – использование дегидрированной человеческой амниотической мембраны (dHAM) (153, 203, 216, 218, 219, 222, 223), в 1 – криоконсервированной плацентарной мембраны (217) и в 1 – дегидрированной человеческой пуповины (220).



Во всех публикациях продемонстрировано абсолютное заживление ран в промежутки времени от 4 до 20 недель, при этом только 3 исследования были оценены как имеющие низкий риск предвзятости (219, 220, 223), и только 1 небольшое пилотное исследование (исследование реализуемости) (223) было двойным заслепленным. Во всех исследованиях предполагалось улучшение процесса заживления и его сроков. Сообщения о процентном сокращении площади язвы в 5 исследованиях (203, 216, 217, 221, 223) предполагали улучшения, свидетельствующие в пользу вмешательства, хотя 2 из них были с высоким риском предвзятости, и поэтому к положительным результатам следует относиться с осторожностью. В 1 исследовании (219) сообщалось о новых инфекциях, но ни в одном исследовании не сообщалось об эффекте относительно ампутаций.

В 2 работах содержались сведения о стоимости вмешательства в пересчете на одну излеченную язву (219, 220). Ни одно исследование не включало оценки стоимости контрольных вмешательств; при этом средняя стоимость в пересчете на одну излеченную язву составила >2000 долл. США для dNAM и >3000 долл. США – для дегидрированного пуповинного продукта. Данные по эффективности затрат были опубликованы только в 1 ретроспективном анализе исследования с высоким риском предвзятости (224).

Не обнаружено исследований, в которых бы сообщалось об изменении качества жизни пациентов или сохранности функций.

Несмотря на то что большинство исследований были признаны подверженными высокому риску предвзятости и ни одно из окончательных исследований не было заслепленным для пациента или лица, осуществляющего процедуру, в исследованиях с низким риском предвзятости высказано предположение, что использование плацентарных продуктов (и особенно амниотической мембраны) связано с лучшими показателями абсолютного заживления в период до 20 недель и сокращением сроков заживления. Мы не нашли доказательств, позволяющих предположить наличие влияния на новые случаи инфекции, а краткосрочный характер большинства исследований и невключение пациентов со значимой ЗПА означает отсутствие доказательств улучшения в отношении частоты ампутаций. Формальных данных об эффективности затрат обнаружено не было, но данные об использовании ресурсов позволяют предположить, что вмешательства в зависимости от учреждения могут быть менее дорогостоящими по сравнению с применением других заменителей кожи.

Эксперты рабочей группы пришли к выводу, что баланс эффектов склоняется в пользу вмешательства, хотя уровень ДД остается низким. Несмотря на отсутствие формальных данных об эффективности затрат (в одном исследовании использование ресурсов признано более низким, чем в случае других заменителей кожи), был сделан вывод, что использование вмешательств будет сопряжено с умеренными затратами. Вследствие вышеизложенного мы считаем, что принцип равенства может быть нарушен в некоторых системах здравоохранения, особенно в странах с низким уровнем дохода. Однако для систем без дефицита ресурсов было признано, что за исключением вмешательств с криоконсервированными продуктами, требующими временных затрат на хранение и размораживание, принципы приемлемости и осуществимости не будут нарушены в большинстве учреждений.



ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Клинический вопрос 7: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвами стопы при диабете фармакологическая терапия более эффективна для заживления ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

Рассматриваемая терапия представляет собой системное введение препаратов природного или фармакологического происхождения, назначаемых пациентам с язвами стопы при диабете и предназначенных для улучшения исходов заживления ран. К таким препаратам могут относиться так называемые безрецептурные средства (например, витамины и минералы) или средства, назначаемые врачом, включая традиционные китайские лекарственные препараты растительного происхождения. Мы включили в систематический обзор 18 полноценных публикаций, описывающих рандомизированные исследования фармакологических терапевтических вмешательств, способствующих заживлению ран и очагов язвенного поражения.

СРЕДСТВА УВЕЛИЧЕНИЯ ПЕРФУЗИИ И АНГИОГЕНЕЗА

Рекомендация 24: Не использовать фармакологические средства, способствующие улучшению перфузии и ангиогенеза, для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы нашли 9 исследований (225–233) в отношении средств, способствующих перфузии и ангиогенезу. В исследования, содержащие сравнение применения пентоксифиллина (225), ресвератрола (226), эритропоэтина в низкой дозе (ЭПО) (227), подкожных инъекций далтепарина (228), инсулина в сочетании с сулодексидом и инсулина в сочетании с плацебо (229), двухкомпонентных препаратов традиционной китайской медицины (232) и внутривенного нативного растительного экстракта ангипарса (230), было включено слишком мало пациентов, чтобы быть уверенными в результатах, и только в рамках последнего исследования был проведен анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства. Вследствие этого к любому очевидному улучшению процесса заживления следует относиться с осторожностью. Одно исследование (231), в котором изучались инъекции производного ДНК – полидезоксирибонуклеотида, хотя и было двойным заслепленным, признано подверженным умеренному риску предвзятости. Второе исследование по полидезоксирибонуклеотиду было недостаточно большим, чтобы продемонстрировать какую-либо разницу между двумя группами (233). В целом имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что определенные фармакологические вмешательства, способствующие перфузии и ангиогенезу, могут улучшить процесс заживления ран, однако качество доказательств низкое, и результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Ни в одном из обнаруженных исследований не содержалось данных об эффективности затрат.



Таким образом, в исследованиях продемонстрированы лишь незначительные положительные эффекты в отношении заживления ран с незначительными нежелательными эффектами, при том что уровень достоверности остается очень низким. Вследствие вышеизложенного мы пришли к выводу, что баланс эффектов свидетельствует о небольшом различии между группой вмешательства и контрольной группой. Также вероятно, что терапевтическое вмешательство будет сопряжено с умеренными затратами ресурсов, однако ввиду отсутствия опубликованных данных уровень достоверности оценок необходимых ресурсов был низким. С учетом дополнительных ресурсов, требующихся для введения лекарственных средств, способствующих перфузии и ангиогенезу, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, особенно в регионах с низким уровнем дохода, но вмешательство, вероятно, будет приемлемым для пациентов и осуществимым. Ввиду ограниченности доказательств мы не можем рекомендовать использование фармакологических средств, способствующих перфузии и ангиогенезу, вместо стандартного лечения.

СРЕДСТВА ОБОГАЩЕНИЯ ВИТАМИНАМИ И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

Рекомендация 25: Не использовать фармакологические средства, способствующие обогащению тканей витаминами и микроэлементами, для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 4 исследования, в которых применялись системные добавки в виде витаминов и микроэлементов (234–237), причем всем был присущ умеренный или высокий риск предвзятости. Исследованные вмешательства заключались в ежедневном пероральном приеме витаминов E и C (с местно наносимым обогащенным тромбоцитами плазменно-фибриновым клеем) (237), еженедельном пероральном приеме витамина D (234), ежедневном приеме пробиотиков (235) и пероральном приеме омега-3 жирных кислот (236). Несмотря на то что 2 последних исследования были двойными слепленными, измеряемый исход в виде абсолютного сокращения площади язв, а также отсутствие подробного описания исходных характеристик язв и разгрузки означают, что к полученным положительным результатам следует относиться с осторожностью. Мы не нашли исследований по указанным вмешательствам, в которых сообщалось бы об исходах в виде полного заживления ран, сроков заживления, стойкого заживления, ампутации, изменения качества жизни, поддержания функциональности и способности выполнять повседневные действия, новых инфекций, использования ресурсов и смертности (смерти). Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что определенные фармакологические вмешательства, а именно применение добавок с пробиотиками или омега-3 жирными кислотами, могут способствовать сокращению площади язв без итоговой разницы в плане полного заживления; при этом уровень ДД низкий, и результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Исследованиям был присвоен средний или высокий уровень риска предвзятости, данные об эффективности затрат отсутствовали. В исследованиях показаны незначительные желаемые эффекты в отношении исходов заживления ран с незначительными нежелательными эффектами, однако изложенное основано на доказательствах с низким уровнем достоверности. Учитывая вышесказанное, мы считаем, что баланс эффектов не склоняется ни в пользу групп вмешательства, ни в пользу контрольных групп.



Вероятно, что вмешательство влечет за собой ресурсные последствия в виде умеренных затрат, однако достоверность такого утверждения низкая, поскольку формальных оценок найдено не было. Вследствие ограниченности данных неясно, будут ли понесенные затраты компенсированы незначительными желаемыми эффектами. Ввиду дополнительных ресурсов, необходимых для обеспечения витаминными и микроэлементными добавками, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, особенно в регионах с низким уровнем дохода, однако при этом вмешательство, вероятно, будет приемлемым для пациентов и осуществимым. По причине ограниченности доказательств мы не можем рекомендовать средства, способствующие обогащению витаминами и микроэлементами, вместо оптимального стандартного лечения.

СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА ИЛИ ОБОГАЩЕНИЯ ТКАНЕЙ БЕЛКОМ

Рекомендация 26: Не использовать фармакологические средства, стимулирующие образование эритроцитов или обогащение тканей белком, для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 1 исследование в отношении средства, стимулирующего образование эритроцитов или обогащение тканей белком, соответствующее предустановленным критериям включения (238). Указанное исследование признано подверженным умеренному риску предвзятости. Никаких различий в исходах заживления ран, если группа рассматривалась как целое, не установлено, хотя установлено небольшое желаемое воздействие на заживление ран с незначительными нежелательными эффектами у пациентов с низким уровнем альбумина. В целом баланс эффектов не склоняется ни в пользу группы вмешательства, ни в пользу контрольной группы. Вероятно, что вмешательство повлечет ресурсные последствия в виде умеренных затрат с низким уровнем ДД в отношении необходимых ресурсов. Вследствие ограниченности данных неясно, будут ли понесенные затраты компенсированы незначительными желаемыми эффектами для пациентов с низким уровнем альбумина. Ввиду дополнительных ресурсов, необходимых для обеспечения обогащения тканей белком, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, но при этом вмешательство, вероятно, окажется приемлемым для пациентов и осуществимым. С учетом ограниченности доказательств мы не можем рекомендовать средства, которые стимулируют образование эритроцитов или обогащение тканей белком, вместо оптимального стандартного лечения.

ДРУГИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Рекомендация 27: Не использовать другие фармакологические средства для улучшения исходов заживления язвы/раны вместо оптимального стандартного лечения (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 4 публикации в отношении других фармакологических средств (239–242): всем исследованиям был присущ умеренный или высокий риск предвзятости. В одном исследовании (240) высказано предположение о сокращении срока заживления при использовании флуконазола на ранах с инвазивными грибковыми инфекциями, однако достоверность описанных результатов признана очень низкой. В другом исследовании по применению китайского препарата растительного происхождения (239) не установлено различия в исходах в виде заживления ран по сравнению со стандартным лечением.



Одно исследование, посвященное стимуляции высвобождения стволовых клеток костного мозга, хотя и было подвержено низкому риску предвзятости, не предусматривало демонстрации разницы в плане заживления (242). В последнем из рассмотренных исследований не было продемонстрировано разницы в сокращении площади язв при использовании нанокуркуминовых добавок по сравнению с плацебо (241).

Таким образом, баланс эффектов не был признан склоняющимся ни в пользу группы вмешательства, ни в пользу контрольной группы. Вероятно, что вмешательство повлечет ресурсные последствия в виде умеренных затрат с низким уровнем ДД в отношении необходимых ресурсов. Вследствие ограниченности данных неясно, будут ли понесенные затраты компенсированы незначительными желаемыми эффектами. Ввиду дополнительных ресурсов, требующихся для обеспечения другими фармакологическими средствами, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, но при этом вмешательство, вероятно, окажется приемлемым для пациентов и осуществимым. С учетом ограниченности доказательств мы не можем рекомендовать указанные фармакологические средства вместо стандартного лечения.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ТЕРАПИЯ РАН ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (ТРОД)

Клинический вопрос 8: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвами стопы при диабете терапия ран отрицательным давлением (ТРОД) более эффективна для заживления язв/ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

ТРОД подразумевает контролируемое приложение к ране субатмосферного давления посредством герметичной раневой повязки, соединенной с вакуумным насосом. Субатмосферное давление может прилагаться непрерывно или периодически. Механизм действия ТРОД был описан как включающий макро- и микродеформацию раневой ткани, дренирование внеклеточной жидкости на фоне воспаления и стабилизацию раневой среды (243).

Рекомендация 28: Рассмотреть возможность терапии ран отрицательным давлением (ТРОД) в качестве дополнения (адьювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению для улучшения исходов заживления постоперационных ран стопы при диабете (Условная; Низкий).

Рекомендация 28a: Не использовать терапию ран отрицательным давлением в качестве дополнения (адьювантной терапии) к оптимальному стандартному лечению нехирургических ран стопы при диабете (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы обнаружили 19 публикаций, которые соответствовали нашим критериям включения (50, 152, 244–260). Все исследования признаны подверженными умеренному или высокому риску предвзятости.

Среди всех исследований только 3 (244, 250, 256) были проведены на нехирургических ранах, 2 из них проводились в отношении смешанной категории пациентов, включавшей лиц с постоперационными и нехирургическими ранами (244, 256).



Единственное исследование на полностью нехирургических ранах было подвержено высокому риску предвзятости, а анализ ограничивался соблюдением протокола, вследствие чего к заявленным положительным результатам следует относиться с осторожностью (250). Первое исследование в отношении смешанной категории пациентов (256), хотя и было подвержено риску предвзятости, предусматривало заслепленные исходы, но при этом о разнице в плане заживления или его сроков между двумя группами не сообщалось. Последнее исследование было открытым с высоким риском предвзятости (244). Вследствие вышеизложенного уровень ДД в поддержку использования ТРОД на нехирургических ранах низкий.

В рамках остальных исследований изучалось применение ТРОД исключительно на постоперационных ранах. В 2 исследованиях, которые считаются подверженными умеренному риску предвзятости, сообщалось о положительном результате после частичной ампутации стопы (257) и благоприятных эффектах в аспекте заживления (255), при том что такие исходы не были заслепленными. В другом исследовании с умеренным риском предвзятости не сообщалось о разнице в исходах заживления после иссечения мягких тканей и дренирования раны (258).

Об ампутации в качестве исхода сообщалось в 9 публикациях (244, 246, 247, 249, 254–258). В исследованиях с наиболее низким риском предвзятости не отмечено разницы в исходах с ампутацией или без нее; при этом исследования были относительно короткими по продолжительности. Только в 1 исследовании с высоким риском предвзятости (244) отмечено определенное улучшение качества жизни, хотя к этому результату следует относиться с осторожностью. О новых инфекциях сообщалось в 5 исследованиях без установления разницы между группами; всем указанным исследованиям был присущ умеренный или высокий риск предвзятости (244, 245, 255, 257, 258).

В 3 исследованиях использование ресурсов документировано как исход (259, 261, 262). Первые 2 из них представляли собой ретроспективный анализ ранее опубликованных исследований (255, 257), и только в одном сообщалось об использовании ресурсов (259). Во всех 3 исследованиях сообщалось либо о более низком уровне использования ресурсов, либо о повышении экономической эффективности в сравнении с компаратором, хотя уровень достоверности был признан низким вследствие применения метода ретроспективного анализа. Мы не обнаружили исследований, в которых были бы документированы смерть/смертность в качестве исхода. Таким образом, ТРОД может сократить срок заживления постоперационных ран, если процедура проводится в дополнение к стандартному лечению. В отношении хронических язв доказательств, позволяющих установить, сокращает ли ТРОД срок их заживления, если процедура проводится в дополнение к стандартному лечению, недостаточно.

Таким образом, уровень ДД, послуживших основой для применения ТРОД, остается низким. Отмечались умеренные желаемые эффекты, заключающиеся в том, что ТРОД при проведении процедуры в дополнение к стандартному лечению может сократить срок заживления постоперационных, но не хронических ран. Наши выводы согласуются с таковыми предыдущих Руководств, поскольку за последние 4 года не опубликовано новых качественных доказательств.



В регионах, где ТРОД – это широкодоступный и недорогой метод, нежелательные эффекты признаны незначительными, вследствие чего вполне вероятно, что применение ТРОД будет предпочтительным в качестве дополнения к оптимальному стандарту лечения. ТРОД может потребовать умеренных или высоких затрат, а в регионах, где она широко доступна, экономическая эффективность может служить обоснованием применения этого метода. При этом уровень достоверности результатов низкий. ТРОД в целом признана приемлемой для большинства пациентов и врачей. Мы признаем, что данная рекомендация может привести к нарушению принципа равенства с учетом ограниченности доступа к процедуре и финансовой обременительности ее внедрения в регионах, где этот метод пока не получил широкого распространения.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО: ОБУЧЕНИЕ И ПРОГРАММЫ КОРРЕКЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Клинический вопрос 9: Можно ли утверждать, что у пациентов с язвами стопы при диабете обучение и коррекция образа жизни более эффективны для заживления ран по сравнению с оптимальным стандартным лечением?

Рекомендация 29: Мы не рекомендуем каких-либо конкретных программ обучения или коррекции образа жизни вместо оптимального стандартного лечения для заживления язв/ран стопы при диабете (Сильная; Низкий).

Обоснование: Мы нашли 1 РКИ в отношении программ обучения и коррекции образа жизни, которое соответствовало предустановленным критериям включения, но было оценено как подверженное высокому риску предвзятости (263). Доказательства для этого единственного исследования свидетельствовали о незначительных желаемых эффектах в контексте сокращения площади раны. Вследствие этого уровень ДД оценивается как низкий. Реализация программ обучения и коррекции образа жизни влечет умеренные затраты, однако представлено очень мало доказательств в отношении необходимых ресурсов. Ввиду ограниченности данных неясно, будут ли компенсироваться понесенные затраты незначительными желаемыми эффектами. По причине дополнительных ресурсов, необходимых для реализации программ обучения и коррекции образа жизни, принцип равенства, вероятно, будет нарушен, хотя программа, вероятно, приемлема для пациентов и осуществима. Вследствие отсутствия доказательств мы не можем рекомендовать какие-либо конкретные программы обучения и коррекции образа жизни вместо установленных стандартов лечения, которые должны включать постоянные консультации на предмет состояния стоп. Необходимы дополнительные высококачественные доказательства воздействия программ обучения и коррекции образа жизни на значимые клинические исходы.



ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАССМОТРЕНИЕ

Настоящий документ представляет собой обновление рекомендаций 2019 г. по видам терапевтических вмешательств, направленных на способствование заживлению язв стопы у пациентов с диабетом (6). Однако мы не ограничились обновлением систематического обзора, выполненного в 2019 г., но полностью пересмотрели опубликованную литературу, поскольку поставленные клинические вопросы и рассматриваемые исходы претерпели изменения после консультаций с приглашенными экспертами и лицами с личным опытом заболевания. Кроме того, для включения в наш систематический обзор (7) мы рассматривали исключительно РКИ. Вследствие этого некоторые ранее поддерживаемые виды вмешательств в составе данного Руководства не были рекомендованы, особенно в случаях, когда в рамках более поздних исследований не были продемонстрированы положительные результаты, наблюдавшиеся в более ранних контролируемых, но нерандомизированных исследованиях. Кроме того, для анализа доказательств и разработки рекомендаций мы в полной мере применили методологию GRADE (8), что в случае нескольких видов вмешательств привело к изменению уровня ДД.

Рабочая группа приняла решение не выполнять метаанализы, поскольку в отношении большинства методов терапии было признано, что гетерогенность характеристик пациентов, последующего наблюдения и клинических условий окажется высокой. Однако в случаях обнаружения высококачественных метаанализов мы принимали их во внимание в ходе наших обсуждений.

В рамках описанного процесса мы разработали 29 рекомендаций, основанных на проведенном систематическом обзоре (7). В последнем описан ряд различных вмешательств, которые экспертная клиническая группа разделила на 9 отдельных комплексных групп, как изложено выше.

Учитывая изменение количества публикаций, обнаруженных в отношении некоторых видов терапевтических вмешательств, и отсутствие новых данных по другим видам мы перегруппировали некоторые категории вмешательств по сравнению с последней редакцией Руководства. В частности, хирургическая обработка раны отнесена к одной группе с другими вмешательствами по обработке, заменители кожи и плацентарные продукты сгруппированы вместе, хотя и с отдельными рекомендациями; также мы впервые рассмотрели образовательные и поведенческие программы, по которым сообщалось о значимых исходах.

Следует отметить, что с момента проведения последнего систематического обзора наблюдался значительный рост исследовательской активности в рассматриваемой области: обнаружено более 400 публикаций, описывающих РКИ по важным для нас видам вмешательств, по сравнению с 284 контролируемыми (но не всегда рандомизированными) исследованиями, рассмотренными в рамках нашего предыдущего обзора (264).



Однако, несмотря на количество опубликованных РКИ, многие из них подвержены высокому риску предвзятости, а в отношении многих широко используемых вмешательств, направленных на заживление ран, полностью отсутствуют РКИ с низким риском предвзятости, которые могли бы помочь практикующим врачам установить целесообразность применения того или иного метода. Кроме того, во многие исследования по-прежнему включаются типы язв, которые следует лечить исключительно в рамках оптимального стандарта лечения (1), при том что последний либо недостаточно хорошо описан, либо не реализуется должным образом. Верно и то, что в условиях многих систем здравоохранения соматический статус пациентов с язвами стоп(-ы) при диабете продолжает ухудшаться; они могут иметь множественные сопутствующие заболевания (265). Эта категория пациентов часто исключается из клинических исследований, а неопределенность в выборе метода лечения, как следствие, растет.

Вследствие ограниченности доступных доказательств мы смогли условно рекомендовать использование только 6 вмешательств или типов вмешательств. В некоторых случаях мы не смогли принять решение по конкретному вмешательству в рамках групп либо по причине отсутствия сравнительных данных, либо вследствие различий в когортах пациентов, либо по причине того, что в отношении большинства вмешательств у нас имелось недостаточно информации об использовании ресурсов. К сожалению, лишь в малом числе обнаруженных исследований рассматривался вопрос об использовании связанных с вмешательством ресурсов; сожаление вызывает и тот факт, что информация часто происходит из ретроспективного моделирования. Кроме того, большинство исследований по-прежнему проводятся за пределами стран или регионов с недостаточными ресурсами здравоохранения, и поэтому в отношении многих вмешательств рабочей группе сложно делать выводы относительно осуществимости и соблюдения принципа равенства. По изложенным причинам применимость методов терапевтических вмешательств в определенных условиях, в частности там, где ограничены кадровые и финансовые ресурсы, и где климат, влажность и другие экологические проблемы могут выступать факторами заживления язв/ран, остается неизученной.

ПОВЕСТКА БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При составлении настоящего Руководства, основой для которого послужил выполненный нами систематический обзор, мы положительно оценили рост числа РКИ со времени последнего рассмотрения нами данной группы вмешательств. Тем не менее качество исследований остается низким, риск предвзятости большинства из них оценивается как умеренный или высокий, исходы описаны неудовлетворительно, отсутствуют заслепление или даже попытки заслепления экспертов по оценке исходов; часто исследования проводятся с размерами выборки, которые либо не определены заранее, либо слишком малы для того, чтобы послужить основанием для уверенной оценки положительных результатов. Мы неоднократно призывали исследователей и редакторов журналов изучить стандарты МРГДС/EWTA (Европейской ассоциации по лечению ран) относительно составления отчетов по исследованиям рассматриваемого типа (5) и с готовностью повторяем этот совет.



В то же время во многие из представленных исследований были включены типы язв, которые, согласно результатам международных и национальных аудитов, уже были бы излечены при заблаговременном установлении оптимальных стандартов лечения, как изложено в Практических рекомендациях МРГДС (1). Тот факт, что лишь в немногих публикациях оптимальный стандарт лечения (включая соответствующую разгрузку) описан адекватно, означает, что мы не можем быть уверены в том, что отдельные вмешательства обеспечивают не только эффективное, но и экономически рентабельное улучшение исходов.

Информация о нежелательных эффектах (таких как побочные эффекты, ухудшение качества жизни и затраты), принципах равенства, приемлемости и осуществимости имеет решающее значение при принятии клинического решения относительно применения того или иного терапевтического вмешательства. Благодаря использованию в Руководстве 2023 г. (8) методологии GRADE мы уделили указанным исходам большее внимание, чем в предыдущих версиях Руководства. Однако лишь немногие исследования включают сообщения о перечисленных исходах. Как и ранее, мы призываем будущих исследователей обеспечить наличие сообщений обо всех исходах, как положительных, так и отрицательных.

Во многих исследованиях также не уделено должное внимание затратам и их эффективности. Признавая, что эффективность затрат различается в разных системах здравоохранения и в разных учреждениях, вызывает сожаление тот факт, что сообщения о затратах очень редки и малоинформативны с учетом давления фактора затрат на системы здравоохранения во всем мире.

Несогласованность временных параметров для измерения (оценки) критически важных исходов также ограничила возможность выполнения значимых сравнений между исследованиями. В значительной части исследований сообщалось об очень коротких периодах последующего наблюдения, тогда как в других – об исходах в течение периодов продолжительностью до 12 месяцев. Консенсус относительно минимальных или рекомендуемых временных рамок для измерения (оценки) исходов в рамках исследований, посвященных заживлению ран или другим вмешательствам при язвах стопы при диабете, снизит неоднородность между исследованиями и, следует надеяться, приведет в будущем к выполнению более качественных метаанализов.

Наконец, мы осознаем, что заживление ран представляет собой каскад физиологических процессов и что вмешательства в ход заживления ран могут не соответствовать определенным его этапам. Вследствие этого могут потребоваться более инновационные подходы к дизайну исследований, что позволит гарантировать соответствие протокола терапии всем этапам процесса заживления ран; при этом соответствующие исходы должны будут пройти разработку, согласование и объективное измерение (оценку).



БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы признательны доктору Хьюго Йе (Hugo Ye) и доктору Олегу Удовиченко (Oleg Udovichenko) за помощь в переводе статей с китайского и русского языков соответственно на английский. Авторы также выражают благодарность библиографам Жанетт Бантинг (Jeanette Bunting) и Мелиссе Де Клерк (Melissa De Klerk) за помощь в получении полных текстов статей для рабочей группы.

Приглашенные эксперты внесли весомый вклад в рассмотрение клинических вопросов и критических результатов/исходов, а также предоставили отзывы на проект Руководства: Пол Рэйт (Paul Wraight), Глайнис Битон (Glynis Beaton), Тереза Ке (Teresa Que), Томислав Новинчак (Tomislav Novinčak), Иоан Вересиу (Ioan Veresiu), Сю Цзюнь (Xu Jun), Никки Фрескос (Nikki Frescos), Луин Тонгсон (Luin Tongson), Роберт Фрикберг (Robert Frykberg), Мохамед Эль-Макки Ахмед (Mohamed El-Makki Ahmed), Харикришна Наир (Harikrishna Nair), Мариам Ботрос (Mariam Botros), Николаос Папанас (Nikolaos Papanas), Хермелинда Педроса (Hermelinda Pedrosa) и Ирина Гурьева (Irina Gurieva).

Авторы также признательны представителям сообщества пациентов Шейле Бэрстон (Sheila Burston) и Пенни Рэкхэм (Penny Rackham) за вклад в рассмотрение клинических вопросов и критических результатов/исходов.

ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ (КИ)

МРГДС привержена принципам надежных клинических руководств, стремясь к прозрачности и полному раскрытию соответствующей задачам информации лицами, которые участвовали в разработке Руководства. Во избежание серьезного конфликта интересов (КИ) членам группы по разработке Руководства не разрешалось занимать должности сотрудников, членов советов директоров, попечителей, владельцев или ответственных сотрудников компаний, напрямую или косвенно вовлеченных в деятельность, соответствующую теме настоящего Руководства. Перед первым и последним заседаниями рабочей группы по разработке Руководства участники обязаны были сообщить о любых КИ в письменной форме. К сфере КИ относился доход, полученный от биомедицинских компаний, производителей приборов и устройств, фармацевтических компаний или иных предприятий, выпускающих продукцию, связанную с предметной областью. Кроме того, участники должны были во время каждой встречи раскрывать отраслевые связи, в том числе факты владения акциями/опционами или облигациями компаний; любые консультации, членство в научно-консультативных комитетах или лекторство в интересах компаний; исследовательские гранты, доход от патентов и т. д. Такие доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым связан участник рабочей группы.

Членам рабочей группы было дополнительно предложено заявить о КИ и воздержаться от риска предвзятости в процессе оценки или голосования по конкретным вопросам, если у них было профессиональное взаимодействие с кем-либо из соавторов рассматриваемой статьи.



Издание Руководств МРГДС 2023 г. осуществлено при поддержке неограниченных грантов, предоставленных компаниями Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. В период составления Руководств указанные спонсоры не взаимодействовали с членами рабочей группы в отношении систематических обзоров литературы или руководящих принципов и не имели доступа к материалам Руководств или документам, связанным с таковыми, до их публикации.

Сведения о конфликте интересов в отношении каждого из авторов настоящего Руководства доступны по ссылке: www.iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рабочую группу возглавляла Fran Game (от имени МРГДС). Pam Chen выступала в качестве научного секретаря. Все авторы Руководства были вовлечены в обобщение доступных доказательств в систематических обзорах, которые опубликованы отдельно (7), и в написание текста Руководства. Все члены рабочей группы были назначены ответственными за отдельные разделы Руководства, и все авторы рассматривали и обсуждали на собраниях группы полученные доказательства, формулировки по пунктам принятия решений в соответствии с методологией GRADE и каждой рекомендацией (более подробная информация доступна в разделе «Методы»). Все авторы рассмотрели и согласились с окончательным текстом Руководства перед внешним рецензированием. Список авторов и их вклад в создание Руководства приведен в конце этого документа. Все члены рабочей группы прошли обучение по методологии GRADE уровня 1, а Fran Game и Pam Chen дополнительно прошли обучение по методологии создания руководств уровня 2 (Университет МакМастера).



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3657.
- (2) Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care.* 2014;37(3):651–8.
- (3) Greenidge AR, Quimby KR, Rose AMC, Speede A, Hambleton IR, Anderson SG, et al. Direct healthcare services cost of non-healing diabetic foot wounds in an African origin population in Barbados. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2022;39(6):e14773.
- (4) Jeffcoate W, Kerr M. The costs of foot disease in diabetes in resource poor countries. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2022;39(9):e14900.
- (5) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016;4(9):781–8.
- (6) Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3283.
- (7) Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (8) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;353:i2089.
- (9) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–6.
- (10) Bus SA, Van Netten JJ, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Schaper NC. Standards for the development and methodology of the 2019 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3267.
- (11) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3268.
- (12) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes – IWGDF 2023 update. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3647.
- (13) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; in press.
- (14) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (15) Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed).* 2019;366:l4898.
- (16) Jimenez JC, Agnew PS, Mayer P, Clements JR, Caporusso JM, Lange DL, et al. Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds.* 2017;29(5):133–9.



- (17) Motley TA, Caporusso JM, Lange DL, Eichelkraut RA, Cargill DI, Dickerson JE. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Advances in Wound Care*. 2018;7(10):339–48.
- (18) Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Dickerson JE, Waycaster C, Slade HB, et al. Clinical and Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase: Results of a Randomized Controlled Study. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(11):1805–20.
- (19) Galperin RC, Lange DL, Ramsay SJ, Shi L, Weedon KA, Hudson NM, et al. Anti-inflammatory Effects of Clostridial Collagenase Results from In Vitro and Clinical Studies. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2015;105(6):509–19.
- (20) Lantis IJ, Gordon I. Clostridial Collagenase for the Management of Diabetic Foot Ulcers: Results of Four Randomized Controlled Trials. *Wounds*. 2017;29(10):297–305.
- (21) Lazaro-Martinez JL, Alvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalán I, Garcia-Morales E. Cellular proliferation, dermal repair, and microbiological effectiveness of ultrasound-assisted wound debridement (UAW) versus standard wound treatment in complicated diabetic foot ulcers (DFU): An open-label randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2020;9(12):1–13.
- (22) Amini S, ShojaeeFard A, Annabestani Z, Hammami MR, Shaiganmehr Z, Larijani B, et al. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Osteomyelitis. *Wounds*. 2013;25(7):193–8.
- (23) Michailidis L, Bergin SM, Haines TP, Williams CM. Healing rates in diabetes-related foot ulcers using low frequency ultrasonic debridement versus non-surgical sharps debridement: a randomised controlled trial. *BMC research notes*. 2018;11(1):732.
- (24) Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(5):412–7.
- (25) Nube VL, White JM, Brewer K, Veldhoen D, Meler C, Frank G, et al. A Randomized Trial Comparing Weekly With Every Second Week Sharp Debridement in People With Diabetes-Related Foot Ulcers Shows Similar Healing Outcomes: Potential Benefit to Resource Utilization. *Diabetes Care*. 2021.
- (26) Nube VL, Alison JA, Twigg SM. Frequency of sharp wound debridement in the management of diabetes-related foot ulcers: exploring current practice. *Journal of foot and ankle research*. 2021;14(1):52.
- (27) Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(3):280–8.
- (28) Tsang KK, Kwong E-Y, To T-S, Chung J-Y, Wong T-S. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:5294890.
- (29) Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2013;21(2):216–25.
- (30) Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ricci A, Dugall M, Pellegrini L, et al. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. *Panminerva Medica*. 2010;52(2 Suppl 1):37–42.
- (31) Gwak HC, Han SH, Lee J, Park S, Sung KS, Kim HJ, et al. Efficacy of a povidone-iodine foam dressing (Betafoam) on diabetic foot ulcer. *International Wound Journal*. 2020;17(1):91–9.



- (32) Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009;13(54):1–86, iii-iv.
- (33) Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Acta Dermato-Venereologica*. 1996;76(3):231–5.
- (34) Bal A, Jain SK, Jagannath, Mohapatra KC, Rao S, Deshpande N, et al. Efficacy and Safety of Topical Solution of Diperoxochloric Acid for Neuropathic Diabetic Foot Ulcer: Results from a Phase 3, Multicentre, Randomized, Active-controlled, Parallel-group Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022;15347346221076625.
- (35) Varga M, Sixta B, Bem R, Matia I, Jirkovska A, Adamec M. Application of gentamicin-collagen sponge shortened wound healing time after minor amputations in diabetic patients – a prospective, randomised trial. *Archives of Medical Science*. 2014;10(2):283–7.
- (36) Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, Portela M, Alwan H, Vuagnat H, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118773950.
- (37) Yahia EA, El-Sharkawey AE, Bayoumi MM. Quantitative evaluation of diabetic foot wound healing using hydrogel composite nanosilver based dressing vs. traditional dressing: a prospective randomized control study. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021;15(6):2043–7.
- (38) Iacopi E, Abbruzzese L, Goretti C, Riitano N, Piaggese A. The Use of a Novel Super-Oxidized Solution on Top of Standard Treatment in the Home Care Management of Postsurgical Lesions of the Diabetic Foot Reduces Reinfections and Shortens Healing Time. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2018;17(4):268–74.
- (39) Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan: JCPSP*. 2015;25(10):721–5.
- (40) Siavash M, Shokri S, Haghighi S, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *International Wound Journal*. 2015;12(2):137–42.
- (41) Yakoot M, Abdelatif M, Helmy S. Efficacy of a new local limb salvage treatment for limb-threatening diabetic foot wounds – a randomized controlled study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;12:1659–65.
- (42) Afkhamizadeh M, Aboutorabi R, Ravari H, Fathi Najafi M, Ataei Azimi S, Javadian Langaroodi A, et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Natural Product Research*. 2018;32(17):2096–9.
- (43) Mujica V, Orrego R, Fuentealba R, Leiva E, Zúñiga-Hernández J. Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019:2507578.
- (44) Djavid GE, Tabaie SM, Tajali SB, Totouchi M, Farhoud A, Fateh M, et al. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomised control trial. *Journal of Wound Care*. 2020;29(Sup 3):S13–8.



- (45) Blume P, Driver VR, Tallis AJ, Kirsner RS, Kroeker R, Payne WG, et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2011;19(3):302–8.
- (46) Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, Giurini JM, Habershaw GM, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. Adv Wound Care. 1998;11(3):114–9.
- (47) Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg (Chicago, Ill: 1960). 2002;137(7):822–7.
- (48) Park KH, Kwon JB, Park JH, Shin JC, Han SH, Lee JW. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. Diabetes Res Clin Pract. 2019;156:107861.
- (49) Stupin VA, Silina EV, Gorskiy VA, Gorjunov SV, Zhidkih SY, Komarov AN, et al. [Efficacy and safety of collagen biomaterial local application in complex treatment of the diabetic foot syndrome (final results of the multicenter randomised study)]. Khirurgiia. 2018(6):91–100 (In Russ.).
- (50) Zaitseva EL, Tokmakova AY, Shestakova MV, Galstyan GR, Doronina LP. [The Study of Influence of Different Methods of Local Treatment on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers]. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2016;71(6):466–71 (In Russ.).
- (51) Lalau JD, Bresson R, Charpentier P, Coliche V, Erlher S, Ha Van G, et al. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. Diabetes Metab. 2002;28(3):223–9.
- (52) Tiwari S. Study to Assess the Efficacy of Collagen Dressing in Diabetic Foot Ulcer Patients. European Journal of Molecular and Clinical Medicine. 2022;9(3):10929–35.
- (53) Chitrambalam TG, Christopher PJ, Sundaraj J, Paladugu R, Selvamuthukumaran S. Comparison of Efficacy of Alginate Filler Dressings with Conventional Saline Dressings for Cavity Wounds in Diabetic Foot Ulcer – A Prospective Cohort Study. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2020;14(11):PC1–4.
- (54) Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R. Expression of matrix-metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2011;119(5):286–90.
- (55) Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018;6(3):186–96.
- (56) Maunoury F, Oury A, Fortin S, Thomassin L, Bohbot S, Explorer S. Cost-effectiveness of TLC-NOSF dressings versus neutral dressings for the treatment of diabetic foot ulcers in France. PLoS One. 2021;16(1):e0245652.
- (57) National Institute for Health and Care Excellence. UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers. Medical technologies guidance [MTG42]. Published: 31 January 2019. www.nice.org.uk/guidance/mtg42. Accessed 28/02/2023.
- (58) Wen J, Jin X, Al Sayah F, Johnson JA, Paulden M, Ohinmaa A. Economic Evaluation of Sucrose Octasulfate Dressing for Treatment of Diabetic Foot Ulcers in Patients with Type 2 Diabetes. Can J Diabetes. 2022;46(2):126–33.



- (59) Lobmann R, Augustin M, Lawall H, Tigges W, Potempa C, Thiem H, et al. Cost-effectiveness of TLC-sucrose octasulfate versus control dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*. 2019;28(12):808–16.
- (60) Ahmed A, Ahmed MI. A comparison of efficacy of topical use of phenytoin and vaseline gauze dressing with vaseline gauze dressing alone in healing of diabetic foot ulcers. *J Postgrad Med Inst*. 2014;28(3):297–302.
- (61) Hajong R, Naku N, Hajong D, Anand M, Singh KL, Majumdar N. Effect of topical phenytoin on wound healing. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(9):161–4.
- (62) Jayalal JA, Kumar SJ, Thambithurai DD, Kadar JMA. Efficiency of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcer: a randomized control trial. *International Journal of Scientific Study*. 2015;3(3):84–9.
- (63) Kalyani R, Rajachidambaram K. Effect of local insulin vs topical phenytoin in diabetic foot ulcer. *Neuroquantology*. 2022;20(17):1870–2.
- (64) Motawea A, El-Gawad H, El-Gawad AH, Borg T, Motawea M, Tharshoby M. The impact of topical phenytoin loaded nanostructured lipid carriers in diabetic foot ulceration. *The Foot*. 2019.
- (65) Nagaraj J, Subbiah V. The efficacy of local insulin vs topical phenytoin or normal saline in diabetic foot ulcer management: a prospective comparative study. *Cureus*. 2022;14(10).
- (66) Prasad S, Prakash A, Patel S, Lunawat A, Mahore D. A comparative analysis of the efficacy of topical phenytoin with conventional wound dressing in healing of diabetic foot ulcers. *International Surgery Journal*. 2017;4(4):1389–93.
- (67) Soundarapandiyan R, Srikanth R, Udhayasankar V. Role of topical phenytoin in diabetic foot ulcer care - a randomized control trial. *J Evolution Med Dent Sci*. 2017;6(4):264–8.
- (68) Sudhir S, Ganashree MH, Naik D, Dilip DK. To compare the efficacy of topical phenytoin over conventional wound care (5% povidone-iodine) in diabetic ulcer. *International Journal of Surgery Science*. 2020;4(1):122–8.
- (69) Pai MR, Sitaraman N, Kotian MS. Topical phenytoin in diabetic ulcers: a double blind controlled trial. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2001;55(11):593–9.
- (70) Patil V, Patil R, Kariholu PL, Patil LS, Shahapur P. Topical phenytoin application in grade i and ii diabetic foot ulcers: A prospective study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(10):2238–40.
- (71) Shaw J, Hughes CM, Lagan KM, Stevenson MR, Irwin CR, Bell PM. The effect of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(10):1154–7.
- (72) Fallah Huseini H, Yaghoobi M, Fallahi F, Boroumand F, Ezzati MH, Tabatabaei SM, et al. Topical Administration of Teucrium polium on Diabetic Foot Ulcers Accelerates Healing: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Study. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021.
- (73) Li FL, Deng H, Wang HW, Xu R, Chen J, Wang YF, et al. Effects of external application of chinese medicine on diabetic ulcers and the expressions of beta-catenin, c-myc and K6. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2011;17(4):261–6.
- (74) Li S, Zhao J, Liu J, Xiang F, Lu D, Liu B, et al. Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcers: a preliminary report. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133(2):543–50.
- (75) Tonaco LAB, Gomes FL, Velasquez-Melendez G, Lopes MTP, Salas CE. The Proteolytic Fraction from Latex of *Vasconcellea cundinamarcensis* (P1G10) Enhances Wound Healing of Diabetic Foot Ulcers: A Double-Blind Randomized Pilot Study. *Adv Ther*. 2018;35(4):494–502.



- (76) Jacobs AM, Tomczak R. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*. 2008;21(10):461–5.
- (77) Aybar JNA, Mayor SO, Olea L, Garcia JJ, Nisoria S, Kolling Y, et al. Topical Administration of *Lactiplantibacillus plantarum* Accelerates the Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers through Modifications of Infection, Angiogenesis, Macrophage Phenotype and Neutrophil Response. *Microorganisms*. 2022;10(3):14.
- (78) Viswanathan V, Kesavan R, Kavitha KV, Kumpatla S. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. *The Indian Journal of Medical Research*. 2011;134(2):168–73.
- (79) Chokpaisarn J, Chusri S, Voravuthikunchai SP. Clinical randomized trial of topical *Quercus infectoria* ethanolic extract for the treatment of chronic diabetic ulcers. *Journal of Herbal Medicine*. 2019.
- (80) Verdu-Soriano J, de Cristino-Espinar M, Luna-Morales S, Dios-Guerra C, Caballero-Villarraso J, Moreno-Moreno P, et al. Superiority of a Novel Multifunctional Amorphous Hydrogel Containing *Olea europaea* Leaf Extract (EHO-85) for the Treatment of Skin Ulcers: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):19.
- (81) Chen CY, Wu RW, Hsu MC, Hsieh CJ, Chou MC. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing*. 2017;44(6):536–45.
- (82) Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2008;47(6):515–9.
- (83) Nik Hisamuddin NAR, Wan Mohd Zahiruddin WN, Mohd Yazid B, Rahmah S. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound – a randomised trial. *The Medical Journal of Malaysia*. 2019;74(5):418–24.
- (84) Semadi NI. The role of VEGF and TNF-alpha on epithelialization of diabetic foot ulcers after hyperbaric oxygen therapy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(19):3177–83.
- (85) Salama SE, Eldeeb AE, Elbarbary AH, Abdelghany SE. Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy Enhances Healing of Nonischemic Diabetic Foot Ulcers Compared With Standard Wound Care Alone. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;18(1):75–80.
- (86) Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2378–82.
- (87) Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(3):392–9.
- (88) Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, Reekers JA, Van Dortmont LMC, Oomen A, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: Results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(1):112–9.
- (89) Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):998–1003.
- (90) Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabetic Medicine*. 2011;28(2):186–90.
- (91) Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2003;25(6):513–8.



- (92) Li G, Hopkins RB, Levine MAH, Jin X, Bowen JM, Thabane L, et al. Relationship between hyperbaric oxygen therapy and quality of life in participants with chronic diabetic foot ulcers: data from a randomized controlled trial. *Acta Diabetologica*. 2017;54(9):823–31.
- (93) Li N, Meng XE, Guo DZ, Fan DF, Pan SY. Wound healing process and related laboratory indexes in patients with type 2 diabetes mellitus after hyperbaric oxygen intervention. *Biomedical Research (India)*. 2017;28(20):8838–43.
- (94) Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Management*. 2013;59(3):18–24.
- (95) Dhamodharan U, Karan A, Sireesh D, Vaishnavi A, Somasundar A, Rajesh K, et al. Tissue-specific role of Nrf2 in the treatment of diabetic foot ulcers during hyperbaric oxygen therapy. *Free Radical Biology & Medicine*. 2019;138:53–62.
- (96) Perren S, Gatt A, Papanas N, Formosa C. Hyperbaric oxygen therapy in ischaemic foot ulcers in type 2 diabetes: a clinical trial. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2018;12(1):80–5.
- (97) Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *Journal of Postgraduate Medicine*. 1992;38(3):112–4, 1.
- (98) Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1338–43.
- (99) Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*. 2021;57(9):917.
- (100) Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, Brantley JN, Téot L, Wild T, et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(3):616–24.
- (101) Serena TE, Bullock NM, Cole W, Lantis J, Li L, Moore S, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *Journal of wound care*. 2021;30(Sup 5):S7–14.
- (102) Wang S, Pan LF, Gao L, Qin XY, Wang JN. Randomized research on the mechanism of local oxygen therapy promoting wound healing of diabetic foot based on RNA-seq technology. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(2):973–83.
- (103) He S, Liang C, Yi C, Wu M. Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;174:108743.
- (104) Niederauer MQ, Michalek JE, Liu Q, Papas KK, Lavery LA, Armstrong DG. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *Journal of Wound Care*. 2018;27(Sup 9):S30–45.
- (105) Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J, French M. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Management*. 2017;63(4):12–28.



- (106) Yu J, Lu S, McLaren AM, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2016;24(6):1066–72.
- (107) Anirudh V, Kamath DY, Ghosh S, Bhuvana KB, Sharma S, Maruthy K, et al. Topical Controlled Warm Oxygen Therapy Delivered Through a Novel Device (KADAM (TM)) to Treat Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled, Open, Pilot Trial. Indian Journal of Surgery.
- (108) Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 1988;11(2):111–5.
- (109) Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014;2014:273475.
- (110) Edmonds ME, Bodansky HJ, Boulton AJM, Chadwick PJ, Dang CN, D'Costa R, et al. Multicenter, randomized controlled, observer-blinded study of a nitric oxide generating treatment in foot ulcers of patients with diabetes – ProNOx1 study. Wound Repair and Regeneration. 2018;26(2):228–37.
- (111) Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Technology & Therapeutics. 2011;13(12):1255–60.
- (112) Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2019;13(1):822–5.
- (113) Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. European Journal of Pharmacology. 2005;523(1-3):151–61.
- (114) Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, Larijani B, Ghoranneviss M, Mohajeri Tehrani M, et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. Scientific Reports. 2020;10(1):10440.
- (115) Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. JAMA network open. 2020;3(7):e2010411.
- (116) Macura M, Ban Frangez H, Cankar K, Finžgar M, Frangez I. The effect of transcutaneous application of gaseous CO(2) on diabetic chronic wound healing – a double-blind randomized clinical trial. International Wound Journal. 2020;17(6):1607–14.
- (117) Alvarez O, Patel M, Rogers R, Booker J. Effect of non-contact normothermic wound therapy on the healing of diabetic neuropathic foot ulcers. Journal of Tissue Viability. 2006;16(1):8–11.
- (118) McCulloch J, Knight CA. Noncontact normothermic wound therapy and offloading in the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. Ostomy Wound Management. 2002;48(3):38–44.
- (119) Petrofsky JS, Lawson D, Berk L, Suh H. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times per week. Journal of Diabetes. 2010;2(1):41–6.
- (120) Rastogi A, Bhansali A, Ramachandran S. Efficacy and Safety of Low-Frequency, Noncontact Airborne Ultrasound Therapy (Glybetac) For Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Sham-Control Study. The International Journal of Lower Extremity Wounds. 2019;18(1):81–8.



- (121) Ennis WJ, Foremann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Management*. 2005;51(8):24–39.
- (122) Armstrong DG, Nguyen HC. Oedema reduction by mechanical compression improved the healing of foot infection in patients with diabetes mellitus. *Evidence-Based Medicine*. 2001;6(4):122.
- (123) Mars M, Desai Y, Gregory MA. Compressed air massage hastens healing of the diabetic foot. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2008;10(1):39–45.
- (124) Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2007;44(5):631–6.
- (125) Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2001;82(6):721–5.
- (126) Baker LL, Chambers R, DeMuth SK, Villar F. Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers. *Diabetes Care*. 1997;20(3):405–12.
- (127) Asadi MR, Torkaman G, Hedayati M, Mohajeri-Tehrani MR, Ahmadi M, Gohardani RF. Angiogenic effects of low-intensity cathodal direct current on ischemic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:147–55.
- (128) Mohajeri-Tehrani MR, Nasiripoor F, Torkaman G, Hedayati M, Annabestani Z, Asadi MR. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2014;51(5):815–24.
- (129) Zulbaran-Rojas A, Park C, El-Refaei N, Lepow B, Najafi B. Home-Based Electrical Stimulation to Accelerate Wound Healing-A Double-Blinded Randomized Control Trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2021.
- (130) Kwan R-C, Wong WC, Yip SL, Chan KL, Zheng YP, Cheing G-Y. Pulsed electromagnetic field therapy promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *Advances in Skin & Wound Care*. 2015;28(5):212–9.
- (131) Haze A, Gavish L, Elishoov O, Shorka D, Tsohar T, Gellman YN, et al. Treatment of diabetic foot ulcers in a frail population with severe co-morbidities using at-home photobiomodulation laser therapy: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Lasers in Medical Science*. 2021.
- (132) Kaviani A, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, et al. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29(2):109–14.
- (133) Landau Z, Migdal M, Lipovsky A, Lubart R. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers: a placebo-controlled double-blind study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29(6):399–404.
- (134) Wadee AN, Aref MHF, Nassar AA, Aboughaleb IH, Fahmy SM. The influence of low- intensity laser irradiation versus hyperbaric oxygen therapy on transcutaneous oxygen tension in chronic diabetic foot ulcers: a controlled randomized trial. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2021;20(2):1489–97.
- (135) Srilestari A, Nareswari I, Simadibrata C, Tarigan TJE. Effectiveness of combined laser-puncture and conventional wound care to accelerate diabetic foot ulcer healing. *Medical Journal of Indonesia*. 2017;26(1):26–34.



- (136) Mathur RK, Sahu K, Saraf S, Patheja P, Khan F, Gupta PK. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Lasers in Medical Science*. 2017;32(2):275–82.
- (137) Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S. Efficacy of Low Level Laser Therapy on Wound Healing in Patients with Chronic Diabetic Foot Ulcers-A Randomised Control Trial. *Indian Journal of Surgery*. 2012;74(5):359–63.
- (138) de Alencar Fonseca Santos J, Campelo MBD, de Oliveira RA, Nicolau RA, Rezende VEA, Arisawa E. Effects of Low-Power Light Therapy on the Tissue Repair Process of Chronic Wounds in Diabetic Feet. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2018;36(6):298–304.
- (139) Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC musculoskeletal disorders*. 2009;10:54.
- (140) Snyder R, Galiano R, Mayer P, Rogers LC, Alvarez O. Diabetic foot ulcer treatment with focused shockwave therapy: two multicentre, prospective, controlled, double-blinded, randomised phase III clinical trials. *Journal of Wound Care*. 2018;27(12):822–36.
- (141) Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK, Al-Askar AB. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):548–54.
- (142) Jeppesen SM, Yderstraede KB, Rasmussen BS, Hanna M, Lund L. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised trial. *Journal of Wound Care*. 2016;25(11):641–9.
- (143) Shaked G, Czeiger D, Abu Arar A, Katz T, Harman-Boehm I, Sebbag G. Intermittent cycles of remote ischemic preconditioning augment diabetic foot ulcer healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(2):191–6.
- (144) Piaggese A, Sambataro M, Nicoletti C, Goretti C, Lacopi E, Coppelli A. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *Journal of Wound Care*. 2016;25(12):704–11.
- (145) Joseph LH, Paungmali A, Dixon J, Holey L, Naicker AS, Htwe O. Therapeutic effects of connective tissue manipulation on wound healing and bacterial colonization count among patients with diabetic foot ulcer. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2016;20(3):650–6.
- (146) Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2009;8(1):11–8.
- (147) Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1996;19(4):350–4.
- (148) Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2002;41(5):291–9.
- (149) Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: Results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1701–5.
- (150) Tchanque-Fossuo CN, Dahle SE, Lev-Tov H, West KIM, Li CS, Rocke DM, et al. Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: Interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019;13(8):1430–7.
- (151) Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24(2):290–5.



- (152) Binienko MA, Kotslova AA, Davydenko VV, Vlasov TD. Application of Graftskin to Accelerate Healing of Ulcers in Diabetic Foot Syndrome. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2016;175(5):63–8 (In Russ.).
- (153) Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. *International Wound Journal*. 2015;12(6):724–32.
- (154) Lipkin S, Chaikof E, Isseroff Z, Silverstein P. Effectiveness of bilayered cellular matrix in healing of neuropathic diabetic foot ulcers: results of a multicenter pilot trial. *Wounds*. 2003;15(7):230–6.
- (155) Gould LJ, Orgill DP, Armstrong DG, Galiano RD, Glat PM, Zelen CM, et al. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *Int Wound J*. 2022;19(4):811–25.
- (156) Campitiello F, Mancone M, Della Corte A, Guerniero R, Canonico S. To evaluate the efficacy of an acellular Flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Updates in Surgery*. 2017;69(4):523–9.
- (157) Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, Dutra TG, Dove CR, Kotsis SV, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2015;23(6):891–900.
- (158) Zelen CM, Orgill DP, Serena TE, Galiano RE, Carter MJ, DiDomenico LA, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. *International Wound Journal*. 2018;15(5):731–9.
- (159) Lantis JC, Snyder R, Reyzelman AM, Van Gils CC, Sigal F, Vayser D, et al. Fetal bovine acellular dermal matrix for the closure of diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *Journal of Wound Care*. 2021;30(Sup 7):S18–27.
- (160) Lullove EJ, Liden B, Winters C, McEneaney P, Raphael A, Lantis li JC. A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Omega-3-Rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2021;33(7):169–77.
- (161) Cetinkalp S, Gokce EH, Simsir I, Tuncay Tanriverdi S, Dogan F, Biray Avci C, et al. Comparative Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Collagen Laminin-Based Dermal Matrix Combined With Resveratrol Microparticles (Dermalix) and Standard Wound Care for Diabetic Foot Ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021;20(3):217–26.
- (162) Cazzell S, Vayser D, Pham H, Walters J, Reyzelman A, Samsell B, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2017;25(3):483–97.
- (163) Reyzelman A, Crews RT, Moore JC, Moore L, Mukker JS, Offutt S, et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multicentre study. *International Wound Journal*. 2009;6(3):196–208.
- (164) Brigido SA. The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study. *International Wound Journal*. 2006;3(3):181–7.



- (165) Hahn HM, Lee DH, Lee IJ. Ready-to-Use Micronized Human Acellular Dermal Matrix to Accelerate Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Randomized Pilot Study. *Advances in Skin & Wound Care*. 2021;34(5):1–6.
- (166) Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, et al. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *Int Wound J*. 2022;19(5):1197–209.
- (167) Montanaro M, Meloni M, Anemona L, Giurato L, Scimeca M, Izzo V, et al. Macrophage Activation and M2 Polarization in Wound Bed of Diabetic Patients Treated by Dermal/Epidermal Substitute Nevelia. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2020.
- (168) Armstrong DG, Orgill DP, Galiano R, Glat PM, Didomenico L, Reyzelman A, et al. A multicentre, randomised controlled clinical trial evaluating the effects of a novel autologous, heterogeneous skin construct in the treatment of Wagner one diabetic foot ulcers: Interim analysis. *Int Wound J*. 2022;19(1):64–75.
- (169) Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Sommara M, Dalla Noce S, Faglia E, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2853–9.
- (170) Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, Ciavarella A, Grimaldi MS, Piaggese A, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2011;10(2):80–5.
- (171) Manning L, Ferreira IB, Gittings P, Hiew J, Ryan E, Baba M, et al. Wound healing with "spray-on" autologous skin grafting (ReCell) compared with standard care in patients with large diabetes-related foot wounds: an open-label randomised controlled trial. *International Wound Journal*. 2021.
- (172) Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, et al. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2022;19(4):932–44.
- (173) Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;38:206–11.
- (174) Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52(6):68–70, 72, 74 passim.
- (175) Elsaid A, El-Said M, Emile S, Youssef M, Khafagy W, Elshobaky A. Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers. *World Journal of Surgery*. 2020;44(4):1294–301.
- (176) Gude W, Hagan D, Abood F, Clausen P. Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Advances in Skin & Wound Care*. 2019;32(9):416–26.
- (177) Gupta A, Channaveera C, Sethi S, Ranga S, Anand V. Efficacy of Intralesional Platelet-Rich Plasma in Diabetic Foot Ulcer. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2021;111(3).
- (178) Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Wang Y, He L, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2015;23(4):495–505.



- (179) Jeong SH, Han SK, Kim WK. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;125(3):944–52.
- (180) Singh SP, Kumar V, Pandey A, Pandey P, Gupta V, Verma R. Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study. *Journal of Wound Care*. 2018;27(9):550–6.
- (181) Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Malone JM, Bunt TJ, Webster MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1598–604.
- (182) Xie J, Fang Y, Zhao Y, Cao D, Lv Y. Autologous Platelet-Rich Gel for the Treatment of Diabetic Sinus Tract Wounds: A Clinical Study. *The Journal of Surgical Research*. 2020;247:271–9.
- (183) Alamdari NM, Sha A, Mirmohseni A, Besharat S. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome – Clinical Research & Reviews*. 2021;15(2):621–6.
- (184) Yang L, Gao L, Lv Y, Wang JN. Autologous platelet-rich gel for lower-extremity ischemic ulcers in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(9):13796–801.
- (185) Hosseini SE, Molavi B, Goodarzi A, Alizadeh A, Yousefzadeh A, Sodeifi N, et al. The efficacy of platelet gel derived from umbilical cord blood on diabetic foot ulcers: A double-blind randomized clinical trial. *Wound Medicine*. 2020;28 (no pag.) (100178).
- (186) Volpe P, Marcuccio D, Stilo G, Alberti A, Foti G, Volpe A, et al. Efficacy of cord blood platelet gel application for enhancing diabetic foot ulcer healing after lower limb revascularization. *Seminars in Vascular Surgery*. 2017;30(4):106–12.
- (187) Orban YA, Soliman MAE, Hegab YH, Alkilany MM. Autologous Platelet-rich Plasma vs Conventional Dressing in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2022;34(2):36–42.
- (188) Game F, Jeffcoate W, Tarnow L, Jacobsen JL, Whitham DJ, Harrison EF, et al. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(11):870–8.
- (189) Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2010;18(4):342–8.
- (190) Lonardi R, Leone N, Gennai S, Borsari GT, Covic T, Silingardi R. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF). *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10.
- (191) Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, et al. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes*. 2019;68(4):837–46.
- (192) Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *International Wound Journal*. 2020;17(6):1578–94.
- (193) Kesavan R, Sheela Sasikumar C, Narayanamurthy VB, Rajagopalan A, Kim J. Management of Diabetic Foot Ulcer with MA-ECM (Minimally Manipulated Autologous Extracellular Matrix) Using 3D Bioprinting Technology – An Innovative Approach. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2021.



- (194) You HJ, Han SK, Rhie JW. Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*. 2014;23(11):521–2, 4, 6–30.
- (195) You HJ, Han SK, Lee JW, Chang H. Treatment of diabetic foot ulcers using cultured allogeneic keratinocytes – a pilot study. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2012;20(4):491–9.
- (196) Bayram Y, Deveci M, Imirzalioglu N, Soysal Y, Sengezer M. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study. *British Journal of Plastic Surgery*. 2005;58(7):988–96.
- (197) Dubsky M, Husakova J, Bem R, Jirkovska A, Nemcova A, Fejfarova V, et al. Comparison of the impact of autologous cell therapy and conservative standard treatment on tissue oxygen supply and course of the diabetic foot in patients with chronic limb-threatening ischaemia: a randomized controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:10.
- (198) Arango-Rodríguez ML, Solarte-David VA, Becerra-Bayona SM, Callegari E, Paez MD, Sossa CL, et al. Role of mesenchymal stromal cells derivatives in diabetic foot ulcers: a controlled randomized phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. 2022;24(10):1035–48.
- (199) Landsman A, Agnew P, Parish L, Joseph R, Galiano RD. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2010;100(3):155–60.
- (200) Ma C, Hernandez MA, Kirkpatrick VE, Liang LJ, Nouvong AL, Gordon, II. Topical platelet-derived growth factor vs placebo therapy of diabetic foot ulcers offloaded with windowed casts: a randomized, controlled trial. *Wounds*. 2015;27(4):83–91.
- (201) Samuel A, Mahajan A, Mam MK, Prakash JS. Platelet derived growth factor in diabetic lower extremity ulcer: A randomized, double blind, placebo controlled study in Indian condition. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016;7(9):3887–92.
- (202) Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999;7(5):335–46.
- (203) Tofigh AM, Tajik M. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:6.
- (204) Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21(5):822–7.
- (205) Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, Dhillon MS, Das S, Agrawal A. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):e13–6.
- (206) Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9081):855–9.



- (207) de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M, Martini Z, Du Jardin G, Lora L, et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45(4):1094–8.
- (208) Kästenbauer T, Hörnlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2003;46(1):27–30.
- (209) Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, et al. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2014;22(4):497–503.
- (210) Park KH, Han SH, Hong JP, Han SK, Lee DH, Kim BS, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;142:335–44.
- (211) Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1856–61.
- (212) Hanft JR, Pollak RA, Barbul A, van Gils C, Kwon PS, Gray SM, et al. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*. 2008;17(1):30–2, 4–7.
- (213) Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 1995;18(1):64–9.
- (214) Uchi H, Igarashi A, Urabe K, Koga T, Nakayama J, Kawamori R, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *European Journal of Dermatology*. 2009;19(5):461–8.
- (215) Xu J, Min D, Guo G, Liao X, Fu Z. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(6):5365–70.
- (216) Zelen CM, Serena TE, Denozieri G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 2013;10(5):502–7.
- (217) Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *International Wound Journal*. 2014;11(5):554–60.
- (218) Snyder RJ, Shimozaiki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcer. *Wounds*. 2016;28(3):70–7.
- (219) Tettelbach W, Cazzell S, Reyzelman AM, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: a prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *International Wound Journal*. 2018.
- (220) Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS, Hanft J, et al. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 2018.



- (221) DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, Serena TE, Carter MJ, Kaufman JP, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *International Wound Journal*. 2018;15(6):950–7.
- (222) Thompson P, Hanson DS, Langemo D, Anderson J. Comparing Human Amniotic Allograft and Standard Wound Care When Using Total Contact Casting in the Treatment of Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*. 2019;32(6):272–7.
- (223) Game F, Gray K, Davis D, Sherman R, Chokkalingam K, Connan Z, et al. The effectiveness of a new dried human amnion derived membrane in addition to standard care in treating diabetic foot ulcers: A patient and assessor blind, randomised controlled pilot study. *International Wound Journal*. 2021;18(5):692–700.
- (224) Zelen CM, Serena TE, Gould L, Le L, Carter MJ, Keller J, et al. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. *International Wound Journal*. 2016;13(2):272–82.
- (225) Al-Nimer M, Ratha R, Mahwi T. Pentoxifylline improves the quality of life in type-2 diabetes foot syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35(5):1370–5.
- (226) Bashmakov YK, Assaad-Khalil SH, Abou Seif M, Udumyan R, Megallaa M, Rohoma KH, et al. Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients. *ISRN Endocrinology*. 2014;2014 (no pag.) (816307).
- (227) Chatzikyrkou C, Bahlmann FH, Sushakova N, Scurt FG, Menne J, Nawroth P, et al. Low-dose erythropoietin promotes wound-healing of ulcers in diabetics: Evidence from a phase-IIa clinical study. *Diabetes Metab*. 2016;42(6):466–70.
- (228) Kalani M, Apelqvist J, Blombäck M, Brismar K, Eliasson B, Eriksson JW, et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2575–80.
- (229) Koblik T, Sieradzki J, Sendur R, Biernat J, Czarnobilski K, Gryz E, et al. The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2001;15(2):69–74.
- (230) Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Ranjbar Omrani G, Mohammad K, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARS™) on diabetic foot ulcers healing: a multicenter clinical trial. *Daru*. 2008;16(SUPPL. 1):35–40.
- (231) Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, Arcoraci V, De Caridi G, De Feo ME, et al. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(5):E746–53.
- (232) Ko CH, Yi S, Ozaki R, Cochrane H, Chung H, Lau W, et al. Healing effect of a two-herb recipe (NF3) on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Diabetes*. 2014;6(4):323–34.
- (233) Kim S, Kim J, Choi J, Jeong W, Kwon S. Polydeoxyribonucleotide improves peripheral tissue oxygenation and accelerates angiogenesis in diabetic foot ulcers. *Archives of Plastic Surgery*. 2017;44(6):482–9.



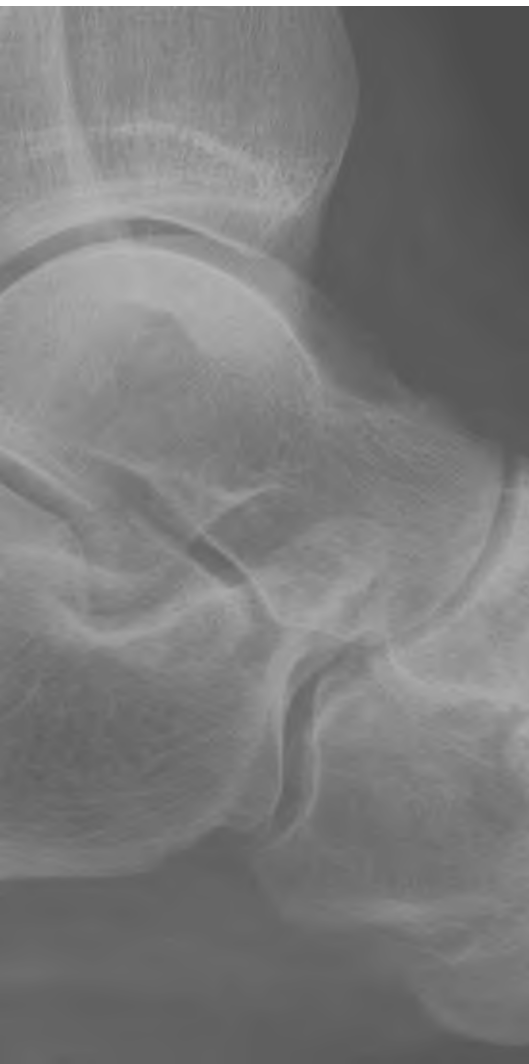
- (234) Kamble A, Ambad RS, Padamwar M, Kakade A, Yeola M. To study the effect of oral vitamin d supplements on wound healing in patient with diabetic foot ulcer and its effect on lipid metabolism. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020;11(2):2701–6.
- (235) Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, Bayani MA, Jafari P, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(3).
- (236) Soleimani Z, Hashemdokht F, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2017;31(9):1394–400.
- (237) Yarahmadi A, Saeed Modaghegh MH, Mostafavi-Pour Z, Azarpira N, Mousavian A, Bonakdaran S, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021;21(5):687–96.
- (238) Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2014;31(9):1069–77.
- (239) Wong LY, Leung PC, Wong WN, Wong WC, Lau TW, Cheng KF. Clinical research on diabetic foot ulcers: Demonstration of a comprehensive methodology. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 2010;7(1) (no pag.) (54).
- (240) Chellan G, Neethu K, Varma AK, Mangalanandan TS, Shashikala S, Dinesh KR, et al. Targeted treatment of invasive fungal infections accelerates healing of foot wounds in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2012;29(9):e255–62.
- (241) Mokhtari M, Razzaghi R, Momen-Heravi M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research: PTR*. 2021;35(4):2099–107.
- (242) Bonora BM, Cappellari R, Mazzucato M, Rigato M, Grasso M, Menegolo M, et al. Stem cell mobilization with plerixafor and healing of diabetic ischemic wounds: A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stem Cells Translational Medicine*. 2020;9(9):965–73.
- (243) Normandin S, Safran T, Winocour S, Chu CK, Vorstenbosch J, Murphy AM, et al. Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):164–70.
- (244) Malekpour Alamdari N, Mehraneroodi B, Gholizadeh B, Zeinalpour A, Safe P, Besharat S. The efficacy of negative pressure wound therapy compared with conventional dressing in treating infected diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2021.
- (245) Campitiello F, Mancone M, Corte AD, Guerniero R, Canonico S. Expanded negative pressure wound therapy in healing diabetic foot ulcers: a prospective randomised study. *Journal of Wound Care*. 2021;30(2):121–9.
- (246) Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;66(2):564–71.



- (247) Hu X, Ni Y, Lian W, Kang L, Jiang J, Li M. Combination of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2020;40(2):290–5.
- (248) Karatepe O, Eken I, Acet E, Unal O, Mert M, Koc B, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot. *Acta Chirurgica Belgica*. 2011;111(5):298–302.
- (249) Lone AM, Zaroo MI, Laway BA, Pala NA, Bashir SA, Rasool A. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: A prospective case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2014;5 (no pag.).
- (250) Maranna H, Lal P, Mishra A, Bains L, Sawant G, Bhatia R, et al. Negative pressure wound therapy in grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: A randomized controlled study. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2021;15(1):365–71.
- (251) McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2000;46(8):28–32, 34.
- (252) Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *Journal of Surgical Technique and Case Report*. 2011;3(1):17–22.
- (253) Sajid MT, Mustafa Q, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan: JCPSP*. 2015;25(11):789–93.
- (254) Zhang X, Wan L, Yang R, Jin P, Xia W, Ye Y, et al. Expression of connective tissue growth factor and periostin of wound tissue in patients with diabetes who had vacuum sealing drainage. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(8):12942–50.
- (255) Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(4):631–6.
- (256) Seidel D, Storck M, Lawall H, Wozniak G, Mauckner P, Hochlenert D, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ open*. 2020;10(3):e026345.
- (257) Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9498):1704–10.
- (258) Lavery LA, Davis KE, La Fontaine J, Farrar JD, Bhavan K, Oz OK, et al. Does negative pressure wound therapy with irrigation improve clinical outcomes? A randomized clinical trial in patients with diabetic foot infections. *Am J Surg*. 2020;220(4):1076–82.
- (259) Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77:S525–9.
- (260) Lavery LA, La Fontaine J, Thakral G, Kim PJ, Bhavan K, Davis KE. Randomized clinical trial to compare negative-pressure wound therapy approaches with low and high pressure, silicone-coated dressing, and polyurethane foam dressing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(3):722–6.



- (261) Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, Boulton AJ. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *Am J Surg.* 2008;195(6):782–8.
- (262) Driver VR, Blume PA. Evaluation of wound care and health-care use costs in patients with diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy versus advanced moist wound therapy. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* 2014;104(2):147–53.
- (263) Subrata SA, Phuphaibul R, Grey M, Siripitayakunkit A, Piaseu N. Improving clinical outcomes of diabetic foot ulcers by the 3-month self- and family management support programs in Indonesia: A randomized controlled trial study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2020;14(5):857–63.
- (264) Vas P, Rayman G, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3284.
- (265) Yelland AC, Meace C, Knighton P, Holman N, Wild SH, Michalowski J, et al. Impact of case-mix adjustment on observed variation in the healing of diabetic foot ulcers at 12 weeks using data from the National Diabetes Foot Care Audit of England and Wales: A cohort study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2023;40(1):e14959.



Руководство по диагностике и лечению активной нейроостеоартропатии Шарко у пациентов с сахарным диабетом

Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете

АВТОРЫ

Dane K. Wukich¹, Nicolaas C. Schaper², Catherine Gooday³, Arun Bal⁴, Robert Bem⁵, Avneesh Chhabra⁶, Mary Hastings⁷, Crystal Holmes⁸, Nina L. Petrova⁹, Maria Gala Santini Araujo¹⁰, Eric Senneville¹¹, Katherine M. Raspovic¹, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

ИНСТИТУТЫ

¹ Department of Orthopaedic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

² Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands

³ Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk & Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norfolk, UK

⁴ Secretary, International Association of Diabetic Foot Surgeons, Mumbai, India

⁵ Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

⁶ Department of Radiology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

⁷ Program in Physical Therapy, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

⁸ The Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, The University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA

⁹ Department of Diabetes, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

¹⁰ Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

¹¹ Department of Infectious Diseases, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France





КРАТКИЙ ОБЗОР

Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС) публикует научно обоснованные рекомендации по профилактике и лечению поражений диабетической стопы с 1999 г. Это первое Руководство по диагностике и лечению активной нейроостеоартропатии Шарко (НОАШ) у лиц с диабетом, опубликованное МРГДС. Следуя методологии GRADE, мы разработали клинические вопросы в форматах PICO (Population, Assessment, Comparison, Outcome) и PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), провели систематический обзор литературы и разработали рекомендации с обоснованиями. Рекомендации основаны на доказательствах, полученных из нашего систематического обзора, экспертных мнениях в случае отсутствия доказательств с учетом взвешивания пользы и вреда, предпочтений пациентов, возможности использования того или иного вмешательства, его применимости и затрат, связанных с вмешательством. Здесь мы представляем Руководство 2023 г. по диагностике и лечению активной НОАШ у лиц с диабетом, а также предлагаем ключевые темы будущих исследований.

СОКРАЩЕНИЯ

ИПРП: Имobilизирующая полноконтактная разгрузочная повязка

НОАШ: Нейроостеоартропатия Шарко

КТ: Компьютерная томография

МРГДС: Международная рабочая группа по диабетической стопе

МРТ: Магнитно-резонансная томография

ПТГ: Паратиреоидный гормон (паратгормон)

CROW: Charcot Restraining Orthotic Walker



ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

ДИАГНОЗ

1. Всегда рассматривать вероятность активной нейроостеоартропатии Шарко (НОАШ) у пациента с диабетом, нейропатией и неповрежденным кожным покровом при наличии клинических признаков повышения локальной температуры кожи, отека мягких тканей и/или гиперемии стопы по сравнению с контралатеральной стопой (Принцип надлежащей практики).
2. Рассмотреть возможность использования инфракрасной термометрии для измерения локальной температуры кожи стоп у пациентов с диабетом и подозрением на НОАШ с неповрежденным кожным покровом, используя стандартизированный подход к измерению температуры, чтобы обеспечить более точное сравнение с повторными измерениями с течением времени (Рекомендация GRADE: Условная; уровень доказательности: Низкий).
3. При использовании инфракрасной термометрии для измерения локальной температуры кожи стоп у пациента с диабетом и подозрением на активную НОАШ с неповрежденным кожным покровом следует рассчитать разницу температур между обеими конечностями, используя самую высокую температуру на пораженной стопе или лодыжке по сравнению с той же анатомической областью на контралатеральной конечности (Условная; Низкий).
4. У пациента с диабетом и двусторонней (или односторонней при отсутствии контралатеральной конечности) активной НОАШ и с неповрежденным кожным покровом может быть полезным сравнение градиентов локальной температуры кожи в восходящем направлении (от пальцев ног до уровня колена) на определенном временном промежутке (Принцип надлежащей практики).
5. При подозрении на активную НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом следует незамедлительно начать иммобилизацию/разгрузку устройством высотой до уровня колена, пока проводятся дополнительные диагностические исследования для подтверждения или исключения активной НОАШ (Сильная; Низкий).
6. При подозрении на активную НОАШ у пациента с диабетом выполнить обзорную (простую) рентгенографию стопы и голеностопного сустава. В идеале по возможности следует выполнить рентгенографию обеих стоп и обоих голеностопных суставов для сравнения (Принцип надлежащей практики).
7. У пациентов с диабетом и подозрением на активную НОАШ выполнить (простую) рентгенографию в передне-задней, косой и боковой проекциях. Рентгенограммы стопы должны включать передне-заднюю, боковые проекции, а также прямую проекцию голеностопного сустава. В идеале следует выполнять рентгенографию в положении стоя (также известном как «под нагрузкой»). Если пациент не может перенести вес на конечность, альтернативой может быть рентгенография без нагрузки, однако при ней не видно дислокаций, которые более заметны в положении стоя (Принцип надлежащей практики).
8. При отсутствии изменений на (простых) рентгенограммах у пациента с диабетом и подозрением на активную НОАШ для диагностики или исключения данной патологии и определения ее активности следует провести магнитно-резонансную томографию (МРТ) (Сильная; Умеренный).



9. Если МРТ недоступна или противопоказана пациенту с диабетом и подозрением на активную НОАШ, рассмотреть возможность проведения радиоизотопного исследования (сцинтиграфии), компьютерной томографии (КТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), чтобы подтвердить или исключить диагноз активной НОАШ (Условная; Низкий).
10. Мы не рекомендуем использовать С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, щелочную фосфатазу или другие параметры исследования крови для диагностики или исключения НОАШ у пациента с диабетом, неповрежденным кожным покровом и подозрением на активную НОАШ (Условная; Низкий).

УСТАНОВЛЕНИЕ РЕМИССИИ

11. Для мониторинга активности НОАШ у пациентов с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом следует использовать повторное (при каждом визите) измерение локальной температуры кожи пораженной и непораженной конечностей (Условная; Низкий).
12. Мы не рекомендуем изолированно использовать такой показатель, как отек мягких тканей, для установления ремиссии активной НОАШ (Условная; Низкий).
13. Мы предлагаем учитывать результаты измерения локальной температуры кожи, наличие отека мягких тканей и результаты клинической визуализации при заключении о том, что активная НОАШ находится в стадии ремиссии (Условная; Низкий).
14. Мы считаем, что частота визитов к врачу для оценки активности НОАШ должна зависеть от конкретных факторов, таких как колебания выраженности отека, сопутствующие заболевания, риск, связанный с лечением и восстановлением, доступность помощи при необходимости домашнего лечения, а также динамика состояния и реконвалесценции пациента (Условная; Низкий).

ЛЕЧЕНИЕ

15. У пациента с активной НОАШ и неповрежденным кожным покровом с целью достижения ремиссии заболевания, а также предотвращения или прогрессирования деформации конечности использовать для иммобилизации и разгрузки стопы несъемное устройство высотой до уровня колена (Сильная; Низкий).
16. При лечении активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом у больных диабетом следует рассмотреть возможность использования иммобилизирующей полноконтактной разгрузочной повязки (ИПРП). В качестве второго варианта для иммобилизации и разгрузки стопы можно рассматривать преобразованный в несъемный иммобилизирующий ортез высотой до уровня колена (Условная; Низкий).
17. Съемное иммобилизирующее приспособление высотой до уровня колена, носимое постоянно, может рассматриваться как третий вариант лечения у пациентов с диабетом, активной НОАШ и с неповрежденным кожным покровом стопы при противопоказаниях для несъемной иммобилизирующей системы или ее непереносимости (Условная; Низкий).



18. Мы не рекомендуем использовать разгрузочные устройства ниже уровня лодыжки (например, хирургический ботинок, послеоперационную обувь, индивидуально изготовленную ортопедическую обувь или ИПРП до уровня лодыжки) при лечении активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом, учитывая недостаточную иммобилизацию пораженных костей и суставов и ограниченную разгружающую способность (Условная; Низкий).
19. Лечение с помощью разгрузочного устройства высотой до уровня колена должно быть рассмотрено как можно раньше при установлении диагноза активной НОАШ (Сильная; Низкий).
20. У пациентов с активной НОАШ, проходящих лечение с помощью иммобилизирующего устройства высотой до уровня колена, мы рекомендуем использовать вспомогательные устройства для уменьшения нагрузки на пораженную конечность (Условная; Низкий).
21. Не применять алендронат, памидронат, золедронат, кальцитонин, паратгормон или метилпреднизолон для лечения активной НОАШ у пациентов с диабетом и неповрежденным кожным покровом (Сильная; Умеренный).
22. Мы не рекомендуем использовать деносумаб для лечения активной НОАШ у пациентов с диабетом и неповрежденным кожным покровом (Условная; Низкий).
23. Мы предлагаем оценить необходимость приема витамина D и кальция у пациентов с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом на этапе заживления переломов в дозах, соответствующих международным или национальным рекомендациям по приему витамина D и/или кальция у лиц с риском их дефицита и/или недостаточного потребления (Условная; Низкий).
24. Мы предлагаем рассмотреть возможность хирургического вмешательства при сочетании активной НОАШ и отсутствии повреждений кожного покрова с нестабильностью суставов стопы и голеностопного сустава и/или деформации стопы с высоким риском развития язвы при ношении разгрузочного устройства, либо при болях, которые не могут быть достаточно стабилизированы посредством ИПРП или несъемного ортеза высотой до уровня колена (Условная; Низкий).

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОВТОРНОЙ АКТИВАЦИИ

25. Для предотвращения повторной активации НОАШ пациентам с диабетом с неповрежденным кожным покровом, лечившимся от активной НОАШ с помощью разгрузочного устройства и находящимся в стадии ремиссии, рекомендуются обувь и/или ортез, которые наилучшим образом соответствуют форме стопы и голеностопного сустава и поддерживают ее (Сильная; Умеренный).
26. При наличии деформации и/или нестабильности сустава для оптимизации распределения плантарного давления у пациентов с диабетом, с неповрежденным кожным покровом, лечившихся по поводу активной НОАШ и находящихся в стадии ремиссии, следует использовать индивидуальные приспособления ниже уровня колена для дополнительной защиты (Сильная; Умеренный).



ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, нейроостеоартропатия Шарко рассматривается как воспалительный процесс у пациентов с периферической полинейропатией, приводящий к поражению костей, суставов и мягких тканей. Чаще всего НОАШ возникает у пациентов с сахарным диабетом (далее – «диабет») и затрагивает стопу и голеностопный сустав, хотя заболевание может встречаться у любого пациента с периферической нейропатией. Травмы мягких тканей и костей у лиц с нейропатией могут привести к нарушению архитектоники стопы и голеностопного сустава и их долгосрочной деформации из-за переломов, вывихов и смещений при переломах. Истинная частота и распространенность НОАШ при диабете неизвестны, в основном вследствие того, что отсутствие боли при периферической нейропатии часто связано с отсроченным обращением к медицинским работникам. В предыдущих исследованиях, проведенных в нескольких популяциях, сообщалось о распространенности НОАШ от 0,04% среди пациентов с диабетом в 7 специализированных центрах по лечению стоп(-ы) в Англии (1) до 0,3% пациентов с диабетом в региональном центре в Ирландии (2) и до 0,53% всех пациентов с диабетом в исследовании по данным Датского Национального регистра (3). По оценкам Международного фонда по борьбе с сахарным диабетом, в 2021 г. в мире будет насчитываться 537 млн взрослых пациентов, страдающих диабетом. С учетом показателя распространенности 0,3% можно предположить, что ~1,6 млн человек в мире живут с НОАШ, а ежегодная заболеваемость составляет 160 тыс. новых случаев в год (4). Если рассматривать это в глобальной перспективе, то в 2020 г. предполагаемое число новых случаев меланомы в год (320 тыс.) лишь вдвое превышало таковое для НОАШ, а число новых случаев лимфомы Ходжкина в год (83 тыс.) составляло половину от соответствующего значения для НОАШ (5).

Многочисленные исследования показали, что, по мнению пациентов, НОАШ негативно влияет на качество жизни с точки зрения состояния здоровья (6–9). Кроме того, после разрешения воспалительной фазы НОАШ может привести к необратимой деформации стопы и/или голеностопного сустава. Деформации костей и суставов как следствие активной НОАШ предрасполагают к образованию язв и инфицированию, которые повышают риск высокой ампутации нижней конечности. Исследования показали, что риск последней в 6–12 раз выше у пациентов с язвой стопы вследствие деформации при НОАШ по сравнению с лицами, не имеющими язвы (10, 11). Высокая ампутация может оказать значительное воздействие на пациента, его семью и общество в целом. Во многих случаях лица, перенесшие высокую ампутацию, больше не могут работать, и это имеет финансовые последствия для пациентов и их семей (12). В недавней работе помимо влияния на качество жизни были собраны данные исследований в предметной области, опубликованных после 2007 г., и рассчитана общая средняя 5-летняя смертность пациентов с НОАШ на уровне 29% (13).

За последние 2 десятилетия понимание патофизиологии НОАШ улучшилось. Предполагается, что та или иная форма травмы, осознаваемая или неосознаваемая пациентом (14), провоцирует у пациентов с периферической нейропатией острую воспалительную реакцию в тканях стопы и/или голеностопного сустава. Диспропорциональное высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов приводит к активации ядерного фактора κ B (NF- κ B) через лиганд рецептора-активатора этого фактора (RANKL), что стимулирует остеокластогенез (15, 16).



В ответ на действие RANKL и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в воспаленной стопе происходят направленная миграция, пролиферация предшественников остеокластов и их дифференцировка в высокоагрессивные остеокласты с повышенной резорбтивной активностью (17, 18). Этот воспалительный процесс в сочетании с механическими силами, прикладываемыми во время ходьбы к нейропатической стопе, может привести к разрыву или ослаблению связок, вывихам суставов и/или переломам стопы/голеностопного сустава. Еще один важный компонент патофизиологии активной НОАШ связан с потенциальной ролью генетических факторов. Гены оси OPG/RANKL/RANK и их однонуклеотидные полиморфизмы, возможно, выступают дополнительными факторами риска развития НОАШ (19–21).

В настоящее время существует неопределенность в отношении диагностических критериев, оптимальных методов лечения, фармакологического вмешательства, мониторинга и установления ремиссии НОАШ. Цель данного нового Руководства МРГДС по НОАШ – это предоставление научно обоснованных рекомендаций по диагностике и лечению активной НОАШ стопы с неповрежденным кожным покровом у лиц с диабетом. Данное Руководство также включает в себя обоснование того, как мы пришли к каждой рекомендации на основе систематического обзора литературы, который опубликован параллельно (22), наряду с рассмотрением пользы и вреда, ценностей и предпочтений пациентов, а также затрат, связанных с каждым вмешательством. Мы также предлагаем программу будущих исследований. Данное Руководство по НОАШ образует часть Руководства МРГДС по профилактике и лечению диабетической стопы (23–29).

ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ И ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

Основная целевая популяция пациентов, для которой предназначено данное Руководство, – это лица с диабетом и активной НОАШ при наличии неповрежденного кожного покрова. Основная целевая аудитория данного Руководства – это все медицинские работники, участвующие в диагностике и лечении в отношении лиц с НОАШ и диабетом.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Этот раздел представляет собой краткое описание определений заболевания и терминологии, используемой в настоящем Руководстве. В связи с недостаточным количеством высококачественных доказательств данный раздел, посвященный определениям, основан главным образом на экспертных мнениях.

Нейроостеоартропатия Шарко (НОАШ): Воспалительный процесс в области стопы у пациентов с диабетом и нейропатией, приводящий к поражению костей, суставов и мягких тканей.

Активная НОАШ: Наличие при визуализации гиперемированной, отекающей стопы с повышением локальной кожной температуры, нарушениями структуры костей/суставов у пациента с диабетом и нейропатией. Предполагается, что НОАШ активна до тех пор, пока на пораженной стопе сохраняются локальные признаки воспаления.



НОАШ в стадии клинической ремиссии: Отсутствие клинических признаков воспаления (с деформацией или без нее) и рентгенографическая консолидация переломов при их наличии на предшествующих обычных (простых) рентгенограммах. Ремиссия – это синоним неактивной стадии НОАШ.

Повторная активация НОАШ: Повторный эпизод/возврат симптомов болезни в ипсилатеральной стопе после разрешения первоначального активного эпизода НОАШ. Если активная НОАШ развивается на контралатеральной стопе, это следует рассматривать как новый ее эпизод, а не как реактивацию.

Активная НОАШ 0 стадии: пациент с диабетом и нейропатией, у которого наблюдаются клинические признаки активной НОАШ и нормальная картина на простых рентгенограммах. На этой стадии простые рентгенограммы считаются нормальными, но при МРТ будут видны явные костные аномалии. (30, 31).

Разгрузка: Снятие механической нагрузки (давления) с костей и суставов пораженной стопы во время стояния или ходьбы. В рамках данного Руководства разгрузку не следует понимать, как полное отсутствие нагрузки.

Рекомендации, приведенные в настоящем Руководстве, ориентированы на пациентов с активной НОАШ и неповрежденным кожным покровом. На протяжении болезни, пока сохраняются признаки воспаления на пораженной стопе, предполагается, что НОАШ активна. Как будет сказано далее в этом документе, не существует теста – «золотого стандарта» для диагностики активной НОАШ. Поэтому для постановки окончательного диагноза необходимо наличие как клинических признаков воспаления, так и признаков поражения костей или суставов/отклонений от нормы при визуализационных исследованиях, таких как простая рентгенография или МРТ. Ремиссия – это синоним неактивной стадии НОАШ. Как будет сказано ниже, обычно требуется несколько месяцев разгрузки/иммобилизации, прежде чем клинические признаки активной НОАШ регрессируют и переломы консолидируются. Если на этом этапе разгрузка конечности прекращается, и пациент начинает ходить в неподходящей обуви, существует вероятность реактивации остеоартропатии с риском развития новых переломов или усугубления существующей деформации. По этой причине мы используем термин «ремиссия» вместо термина «излечение».



МЕТОДЫ

При составлении этих рекомендаций использовалась методология градаций рекомендаций, анализа, разработки и оценки данных (**G**radings of **R**ecommendations, **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuations (GRADE)). Система GRADE построена на разработке клинических вопросов в форматах PICO (**P**opulation, **A**ssessment, **C**omparison, **O**utcome – Популяция, Оценка, Сравнение, Исход) и PICO (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison, **O**utcome – Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исход), а также на данных систематического обзора и оценке имеющихся доказательств. После оценки последних разрабатываются рекомендации с их обоснованиями (32, 33). В отдельных случаях, когда рецензенты были авторами рассматриваемых публикаций, они брали самоотвод, чтобы снизить риск предвзятости при оценке и отборе статей.

Для начала этого процесса Редакционной коллегией МРГДС была создана международная междисциплинарная рабочая группа экспертов в данной области (авторы данного Руководства). Рабочая группа разработала клинические вопросы для исследования после консультаций с внешними экспертами из разных географических регионов, а также с представителями сообщества пациентов. Критически важные результаты/исходы для клинических вопросов в отношении вмешательств формулировались и выносились на голосование членов рабочей группы по мере необходимости. Впоследствии были сформированы положения PICO и PICO, которые были рассмотрены Редакционной коллегией МРГДС.

Затем был проведен систематический обзор литературы в соответствии с клиническими вопросами. Систематический обзор для данного Руководства опубликован в виде отдельного документа (22). Исследования, в которых сообщалось о пациентах с НОАШ с язвой(-ами) стопы, были исключены, поскольку это могло повлиять на диагностику и лечение, если только данные о пациентах, не имеющих язвы, не были представлены отдельно либо если это едва ли могло повлиять на результаты/исходы. Для каждого клинического вопроса оценивался уровень достоверности доказательств, который затем квалифицировался как высокий, умеренный или низкий (34).

Наконец, были сформулированы рекомендации для решения каждого клинического вопроса на основании данных, полученных в ходе систематического обзора. С использованием методологии GRADE было дано обоснование определения нами каждой рекомендации. Обоснование базировалось на данных систематического обзора (22) и экспертных мнениях, если соответствующие доказательства отсутствовали. Сила каждой рекомендации оценивалась как сильная или условная. Принципы надлежащей практики разрабатывались в тех случаях, когда уверенность в желаемом эффекте вмешательства явно перевешивала его нежелательные эффекты при косвенном характере имеющихся доказательств (35). Рекомендации и соответствующие обоснования рассматривались теми же международными внешними экспертами и Редакционной коллегией МРГДС, которые первоначально рассматривали положения PICO и PICO. Для каждой рекомендации по вмешательству была составлена Таблица итоговых суждений на основании методологии GRADE (34) (см. Приложение 1). Структура каждой таблицы включала критерии, суждения и влияния вмешательства. Более подробное описание методологии и составления данных рекомендаций приведено в документе по разработке и методологии Рекомендаций МРГДС (36).



ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Рабочая группа по разработке рекомендаций в отношении лечения НОАШ стремится к созданию надежных руководств по клинической практике посредством прозрачности и полного раскрытия информации лицами, которые участвуют в процессе разработки рекомендаций. Для предотвращения КИ членам рабочей группы не разрешалось занимать позиции сотрудника, должностного лица, члена совета директоров, попечителя, владельца или ответственного сотрудника компании, прямо или косвенно связанной с темой данного Руководства. Перед первым и последним заседаниями рабочей группы по разработке Руководства ее членов просили письменно сообщать о любом КИ. Кроме того, этот вопрос также задавался в начале каждого заседания, и в случае положительного ответа членам группы предлагалось представить форму КИ. К последнему относились доходы, полученные от биомедицинских компаний, производителей приборов и устройств, фармацевтических компаний или других предприятий, выпускающих продукцию, связанную с предметной областью. Кроме того, необходимо было каждый раз раскрывать информацию об отраслевых связях, которые включали: владение акциями/опционами или облигациями компании; любые консультации, членство в научно-консультативных комитетах или чтение лекций в интересах компании; исследовательские гранты; доходы от патентов. Эти доходы могли быть как личными, так и полученными учреждением, с которым связан участник рабочей группы. Все сведения о доходах были проверены председателями и секретарями рабочих групп, и их можно найти на сайте www.iwgdfguidelines.org. Ни одна компания не участвовала в разработке или пересмотре настоящих рекомендаций. Никто из участников разработки Руководства не получал никаких выплат, вознаграждений или компенсаций за какие-либо расходы, за исключением расходов на проезд и проживание во время очных заседаний рабочей группы.



РЕКОМЕНДАЦИИ

В данном Руководстве рекомендации по диагностике и лечению активной НОАШ у лиц с диабетом и неповрежденным кожным покровом обсуждаются в отношении следующих категорий: диагностика; установление ремиссии; лечение; профилактика реактивации. Вначале мы сформулировали клинические вопросы, а затем, используя форматы PICO и PICO, провели систематический обзор литературы, основанный на этих клинических вопросах (22). Мы выявили в общей сложности 37 исследований: 14 исследований, относящихся к диагностике, 18 – к лечению и 5 – к установлению ремиссии. Мы не обнаружили исследований, отвечающих критериям включения в систематический обзор, в контексте профилактики реактивации. После выполнения систематического обзора на основе имеющихся литературных данных были разработаны положения о доказательности (22). В итоге мы сформулировали следующие 26 рекомендаций.

ДИАГНОЗ

Клинический вопрос: Какова точность клинических данных для диагностики активной НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом, у которого предполагается активная НОАШ?

Рекомендация 1: Всегда рассматривать вероятность активной нейроостеоартропатии Шарко (НОАШ) у пациента с диабетом, нейропатией и неповрежденным кожным покровом при наличии клинических признаков повышения локальной температуры кожи, отека мягких тканей и/или гиперемии стопы по сравнению с контралатеральной стопой (Принцип надлежащей практики).

Рекомендация 2: Рассмотреть возможность использования инфракрасной термометрии для измерения локальной температуры кожи стоп у пациентов с диабетом и подозрением на НОАШ с неповрежденным кожным покровом, используя стандартизированный подход к измерению температуры, чтобы обеспечить более точное сравнение с повторными измерениями с течением времени (Рекомендация GRADE: Условная; уровень доказательности: Низкий).

Рекомендация 3: При использовании инфракрасной термометрии для измерения локальной температуры кожи стоп у пациента с диабетом и подозрением на активную НОАШ с неповрежденным кожным покровом следует рассчитать разницу температур между обеими конечностями, используя самую высокую температуру на пораженной стопе или лодыжке по сравнению с той же анатомической областью на контралатеральной конечности (Условная; Низкий).

Рекомендация 4: У пациента с диабетом и двусторонней (или односторонней при отсутствии контралатеральной конечности) активной НОАШ и с неповрежденным кожным покровом может быть полезным сравнение градиентов локальной температуры кожи в восходящем направлении (от пальцев ног до уровня колена) на определенном временном промежутке (Принцип надлежащей практики).



Рекомендация 5: При подозрении на активную НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом следует незамедлительно начать иммобилизацию/разгрузку устройством высотой до уровня колена, пока проводятся дополнительные диагностические исследования для подтверждения или исключения активной НОАШ (Сильная; Низкий).

Обоснование: Подозрение на активную НОАШ имеется всегда, если у пациента с диабетом и нейропатией выявлено одностороннее поражение в виде гиперемии и отека стопы с повышением локальной кожной температуры, без повреждений кожи и язв(-ы) в анамнезе. Без лечения НОАШ представляет собой фактор высокого риска переломов костей, вывихов, деформаций, язвообразования, инфекции стопы и даже ампутации с серьезными пожизненными последствиями (37, 38). Когда рассматривается диагноз активной НОАШ должны присутствовать такие клинические признаки воспаления, как гиперемия, повышение температуры кожи стопы и отек, при этом необходимо исключение других диагнозов, таких как инфекция, подагра и тромбоз глубоких вен. Боль может отсутствовать или быть относительно слабой вследствие сенсорной нейропатии (39). Однако некоторые пациенты испытывают относительно сильную боль, несмотря на наличие периферической нейропатии. Основываясь на этих аргументах, комитет по разработке рекомендаций сформулировал принцип наилучшей практики, а именно: всегда следует подозревать наличие нейроостеоартропатии Шарко у пациента с диабетом и гиперемией стопы с отеком и повышением локальной кожной температуры ввиду серьезных последствий, которые могут развиваться, если эту патологию не лечить, таких как перелом, вывих, деформации, язвообразование, инфекция и утрата конечности.

У здоровых людей температура кожи стоп симметрична, но при наличии воспаления эта симметрия утрачивается, и разница локальной температуры обеих стоп может быть более надежным показателем, чем изолированное одностороннее измерение (40). В одном ретроспективном исследовании у пациентов с активной НОАШ область максимальной разницы температуры кожи между пораженной и непораженной стопами коррелировала с рентгенографической картиной при постановке диагноза в 92% случаев (и во время наблюдения в 72% случаев) (35). При измерении с помощью количественной сцинтиграфии локального поглощения радиофармпрепарата костной тканью у пациентов с активной НОАШ степень поглощения коррелировала с разницей локальной температуры кожи (41). Эти данные позволяют предположить, что локальная температура кожи может рассматриваться как косвенный показатель активности процесса у пациентов с НОАШ (41). Изначально разница температуры оценивалась путем пальпации, но в последние десятилетия в нескольких исследованиях сообщалось об использовании ручных приборов для инфракрасной термометрии кожи при диагностике НОАШ. В ходе выполнения систематического обзора не удалось найти исследований, демонстрирующих диагностическую точность такого измерения при использовании рентгенологической визуализации и/или сцинтиграфии в качестве метода сравнения у лиц с активной НОАШ (22). Мы выявили 1 ретроспективную серию случаев у пациентов с диабетом, в которой сравнивались измерения температуры кожи стоп посредством кожной инфракрасной термометрии у больных с активной НОАШ и лиц с бессимптомной сенсорной нейропатией (42).



В качестве диагностического порога для констатации активной НОАШ в нескольких публикациях было использовано повышение локальной температуры кожи на 2°C или 4°F (что соответствует 2,2°C) на пораженной стопе по сравнению с той же областью на непораженной (контралатеральной) стопе (43). Наш систематический обзор не выявил исследований, демонстрирующих диагностическую точность такого измерения при использовании визуализации в качестве метода сравнения для диагностики активной НОАШ, однако имеются данные о том, что повышенная локальная кожная температура является чувствительным индикатором воспаления диабетической стопы и предиктором образования язвы (22). При отсутствии других признаков и симптомов воспаления (например, гиперемии и отека) изолированное повышение локальной кожной температуры стоп(-ы) не всегда может свидетельствовать об активной НОАШ и должно интерпретироваться в контексте других клинических данных (44, 45). Несмотря на то что обнаружение повышенной локальной температуры кожи стоп(-ы) – это важная часть диагностического обследования, изолированного повышения кожной температуры стоп(-ы) недостаточно для постановки диагноза или исключения активной НОАШ. Следовательно, одностороннее асимметричное повышение локальной кожной температуры является чувствительным, но не специфичным в диагностике активной НОАШ.

В настоящее время нет данных, позволяющих определить, какой метод/протокол инфракрасной термометрии кожи наиболее точен для диагностики активной НОАШ и где, т.е. в каких анатомических областях следует проводить эти измерения. Недавнее когортное исследование 32 лиц с активной НОАШ показало хорошую внутри- и межрейтинговую надежность параметра локальной температуры кожи стоп, измеренной с помощью инфракрасной термометрии, но не разрешило неопределенности в отношении диагностической точности этого метода (46). Существует также неопределенность относительно точности существующих термометров (47) и того, каким термометрическим устройствам (контактным или бесконтактным) следует отдавать предпочтение (48). Кроме того, недостаточно информации о нормативных значениях локальной температуры кожи нейропатической стопы, о пригодности существующих термометрических устройств для этих температурных диапазонов (45), а также о таких факторах, как влияние температуры окружающей среды и время акклиматизации, которое необходимо пациенту после снятия обуви и носков. Наличие сопутствующей язвы и/или инфекции также может ограничить пользу параметра локальной кожной температуры стопы для мониторинга НОАШ (35). Измерение температуры на непораженной стопе для сравнения, вероятно, может преодолеть некоторые, но не все проблемы, поскольку контралатеральная стопа может быть поражена заболеваниями, влияющими на температуру кожи. Наличие же двусторонней активной НОАШ снизит достоверность определения разницы температур.

Несмотря на неопределенность в отношении метода, инфракрасная термометрия в настоящее время представляется предпочтительной для оценки локальной температуры кожи стопы с целью расчета разницы температуры между обеими стопами, поскольку эта разница объективна и поддается измерению (49). При наличии двусторонней НОАШ или при отсутствии контралатеральной конечности (т.е. после ампутации) рассчитать такую разницу температуры практически невозможно.



В этих условиях повышение локальной температуры, вызванное воспалительным процессом, вероятно, можно определить, сравнив дистальную температуру кожи стопы с более проксимальной температурой кожи голени и бедра. В нашем систематическом обзоре мы не смогли найти ни одного исследования, в котором бы оценивались восходящие температурные градиенты. Поскольку выявление локального повышения кожной температуры является важным компонентом диагностики и последующего наблюдения, рабочая группа предлагает в охарактеризованных выше обстоятельствах измерять восходящие температурные градиенты (от пальцев ног до колена). Все члены рабочей группы используют такой подход, когда двусторонние измерения невозможны, однако подтверждающие его исследования отсутствуют, поэтому мы включили этот подход в список рекомендаций как принцип надлежащей практики. Инфракрасная термометрия – относительно простой, недорогой и объективный метод мониторинга изменений с течением времени, как обсуждается в разделе «Установление ремиссии». Для более точного сравнения мы советуем в промежутках между врачебными визитами использовать стандартизированный подход в отношении периода акклиматизации, количества и расположения участков кожи, подлежащих термометрии, а также метода измерения температуры. Наконец, в отсутствие доступа к количественным инструментам, оценивающим локальную кожную температуру стоп(-ы), клиницисты должны полагаться на ручную пальпацию для оценки разницы температуры. Преимущества оценки температуры с помощью ручных термометрических устройств или пальпации связаны с отсутствием риска нанесения вреда пациенту. Поскольку не все медработники, осуществляющие лечение пациентов с НОАШ, имеют доступ к портативным термометрам, мы признаем, что доступность этого метода может быть ограничена, что влияет на соблюдение принципа равенства в отношении таких пациентов. Принцип равенства применительно к настоящему Руководству означает справедливую возможность для каждого человека достичь оптимального уровня состояния здоровья вне зависимости от социальных, экономических, культурных и географических различий между людьми. Наконец, мы признаем, что в исследованиях, сообщающих об эффективности оценки температуры с помощью портативных термометрических устройств, может иметь место предвзятость отбора из-за неоднородности исследований.

При подозрении на активную НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом следует немедленно начать иммобилизацию/разгрузку устройством высотой до уровня колена. Показано, что раннее выявление, иммобилизация и уменьшение нагрузки на пораженную стопу сводят к минимуму развитие деформаций (37, 38). Уровень доказательности этой рекомендации низкий, однако отказ от разгрузки/иммобилизации у пациента с подозрением на активную НОАШ подвергает его неоправданному риску тяжелых последствий нелеченого заболевания, поэтому мы оценили рекомендацию как сильную. Иммобилизация высотой до уровня коленного сустава должна быть выполнена немедленно, пока проводятся дальнейшие диагностические исследования для подтверждения или исключения НОАШ.

В целом диагноз активной НОАШ можно поставить при наличии клинических признаков воспаления в сочетании с отклонениями от нормы при визуализационных исследованиях.



Если такие исследования недоступны, следует немедленно начать иммобилизацию/разгрузку с помощью разгрузочного устройства высотой до уровня колена в ожидании результатов дальнейших диагностических исследований (которые обсуждаются в следующем разделе данного Руководства), чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование остеоартропатии. Более подробно разгрузка рассмотрена в разделе «Лечение» данного Руководства. Первостепенное значение для распознавания и лечения активной НОАШ имеют тщательное клиническое обследование, высокий «индекс бдительности», визуализация и своевременная разгрузка.

Клинический вопрос: Какие методы визуализации обладают достаточной точностью для того, чтобы с большей вероятностью выявить активную НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом, у которого имеется подозрение на активную НОАШ?

Рекомендация 6: При подозрении на активную НОАШ у пациента с диабетом выполнить обзорную (простую) рентгенографию стопы и голеностопного сустава. В идеале по возможности следует выполнить рентгенографию обеих стоп и обоих голеностопных суставов для сравнения (Принцип надлежащей практики).

Рекомендация 7: У пациентов с диабетом и подозрением на активную НОАШ выполнить (простую) рентгенографию в передне-задней, косой и боковой проекциях. Рентгенограммы стопы должны включать передне-заднюю, боковые проекции, а также прямую проекцию голеностопного сустава. В идеале следует выполнять рентгенографию в положении стоя (также известном как «под нагрузкой»). Если пациент не может перенести вес на конечность, альтернативой может быть рентгенография без нагрузки, однако при ней не видно дислокаций, которые более заметны в положении стоя (Принцип надлежащей практики).

Рекомендация 8: При отсутствии изменений на (простых) рентгенограммах у пациента с диабетом и подозрением на активную НОАШ для диагностики или исключения данной патологии и определения ее активности следует провести магнитно-резонансную томографию (МРТ) (Сильная; Умеренный).

Рекомендация 9: Если МРТ недоступна или противопоказана пациенту с диабетом и подозрением на активную НОАШ, рассмотреть возможность проведения радиоизотопного исследования (сцинтиграфии), компьютерной томографии (КТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), чтобы подтвердить или исключить диагноз активной НОАШ (Условная; Низкий).

Обоснование: При подозрении на активную НОАШ для ее диагностики необходимо выполнить (простые) рентгенограммы стопы и голеностопного сустава, поскольку главную роль при этом заболевании играет поражение костей и/или суставов. Предпочтительна рентгенография «под нагрузкой», поскольку она может выявить динамические аномалии, такие как смещение сустава, его подвывих и/или смещение перелома, которые могут быть не видны при рентгенографии без опоры на конечность (50). Достаточную рентгенографическую оценку костной анатомии обеспечивают 3 стандартных проекции стопы (передне-задняя, медиальная косая и боковая) и 3 стандартных проекции голеностопного сустава (передне-задняя, прямая и боковая).



Используя такой стандартный подход, следует адекватно визуализировать все потенциально вовлеченные костные и суставные структуры для постановки точного диагноза. Основываясь на этих аргументах, мы сформулировали 2 принципа надлежащей практики (см. выше).

Мы признаем, что рентгенография под нагрузкой иногда невозможна либо из-за ограниченной подвижности пациента, либо когда риск дальнейшего смещения суставов и/или костей может быть чрезмерным. В таких случаях можно выполнить простые рентгеновские снимки без опоры на собственный вес. В Таблице 1 описаны типичные визуализационные изменения, которые могут наблюдаться при активной НОАШ при обычной (простой) рентгенографии, КТ и МРТ.

Таблица 1: Результаты (простой) рентгенографии, КТ и МРТ при НОАШ

Вид исследования	Активная стадия НОАШ	Стадия ремиссии НОАШ
Рентгенография	• Диффузный отек мягких тканей • Выпот в суставе (суставах) • Снижение плотности костной ткани • Эрозия кортикального слоя кости • Перелом (переломы) • Фрагменты костей/кальцификаты в мягких тканях • Могут присутствовать рентгенположительные образования • Подвывих (подвывихи) или вывих (вывихи) • Дезорганизация сустава или суставов • Могут присутствовать фоновые рентгеновские признаки стадии ремиссии	• Уменьшение или исчезновение отека мягких тканей • Улучшение/восстановление/повышение плотности костей • Кортикальные и субкортикальные кисты • Остеосклероз и консолидация костей • Костные фрагменты и кальцификаты в мягких тканях • Дезорганизация сустава или суставов • Может присутствовать рентгенпозитивное инородное тело
Компьютерная томография (КТ)	• Вышеописанные изменения при рентгенографии более заметны • Лучше виден суставной выпот в мелких суставах • В местах разрушения костей могут наблюдаться скопление жидкости или теносиновит • Возможно появление язвенных дефектов (кожи) стоп • Может наблюдаться жировая атрофия подошвенных мышц • Двухэнергетическая компьютерная томография показывает отек костного мозга в областях НОАШ	• Вышеописанные изменения при рентгенографии более заметны • Уменьшение выпота в суставе, теносиновита или скопления жидкости • Может наблюдаться жировая атрофия подошвенных мышц



МРТ

- Диффузный отек мягких тканей и фасциальный отек
- Денервационный отечно-подобный сигнал на жидкостно-чувствительных последовательностях визуализации (T2W или STIR – короткое тау-инверсионное восстановление) и/или жировое замещение мышц стопы при T1W-визуализации
- Повышенный сигнал в области заднего большеберцового нерва и/или его утолщение
- Суставной(ые) выпот(ы) и теносиновит
- Увеличение мозговой ткани жировой плотности, связанное с остеопенией
- Эрозии кортикального слоя в виде потери интенсивности сигнала T1W и отека костного мозга на жидкостно-чувствительных последовательностях. Часто встречаются эрозии вышележащего хряща
- Как правило, при поражениях заднего отдела стопы вовлекаются несколько (>2) костей
- Субхондральный перелом (в виде субхондрального темного сигнала в облаке отека на жидкостно-чувствительных последовательностях T2W или STIR) и другие кортикальные переломы
- Фрагменты перелома(ов) в мягких тканях
- Подвывих или вывих (вывихи)
- Дезорганизация сустава или суставов
- Язва кожи или девитализированная/гангренозная мягкая ткань, которая лучше видна как не усиливающая сигнал мягкая ткань при МРТ с контрастным усилением
- Повышенная перфузия мягких тканей и костей при МРТ с динамическим контрастным усилением
- Могут присутствовать фоновые изменения МРТ в стадии ремиссии
- Уменьшение или исчезновение отека мягких тканей
- Уменьшение отека костного мозга
- Кортикальные и субкортикальные кисты
- Более четкие костные гипоинтенсивные кортикальные границы
- Кальцификаты/фрагменты хронических переломов/некротически-склеротические костные фрагменты в виде гипоинтенсивного сигнала на всех последовательностях
- Дезорганизация сустава или суставов
- Разрывы пружинных связок/плантарных фасций/заднего большеберцового сухожилия и т. д.
- Повышенный сигнал и/или утолщение заднего большеберцового нерва
- Снижение перфузии мягких тканей и костей на МРТ с динамическим контрастным усилением



Как было показано в нескольких исследованиях, у пациентов с подозрением на активную НОАШ по клиническим признакам (например, гиперемизованная и отежная стопа) рентгенологические признаки остеоартропатии могут отсутствовать, однако при более чувствительной визуализации пораженной стопы выявляется вовлечение костей и/или суставов (37, 51–53). У таких пациентов впоследствии могут развиваться явные переломы (37) и прогрессирующие деформации. Таким образом, подобное вовлечение костей и/или суставов также служит достаточным основанием для постановки диагноза активной НОАШ после исключения других причин острого костного и/или суставного поражения. Наиболее изученная методика в рассматриваемой области – это МРТ (37, 51–54), и этот передовой метод визуализации способен выявить не только аномалии костей/суставов, но и признаки воспаления и/или ремиссии в костях/суставах и вокруг них с хорошей или отличной чувствительностью и специфичностью при различных стадиях НОАШ (55). В наш систематический обзор вошли публикации, продемонстрировавшие высокую чувствительность, но неизвестную специфичность МРТ для диагностики активной НОАШ у лиц с неповрежденным кожным покровом и нормальной рентгенологической картиной при наличии клинического подозрения на данную патологию, хотя эти исследования были одноцентровыми (37, 51–53). В связи с отсутствием данных о специфичности МРТ для выявления активной НОАШ, а также принимая во внимание высокие значения специфичности метода в отношении изменений при других воспалительных заболеваниях, мы оценили достоверность доказательств как умеренную. Учитывая, что отсутствие диагностики и лечения НОАШ может иметь пагубные последствия, мы дали сильную рекомендацию проводить МРТ в случае нормальной рентгенологической картины и клинического подозрения на активную НОАШ, чтобы диагностировать или исключить это заболевание.

Существует несколько клинических ситуаций, при которых не может быть проведена МРТ: исследование может быть противопоказано (например, пациенту с кардиостимулятором, при наличии которого МРТ небезопасна), недоступно в медицинском учреждении, или же оно может быть слишком дорогостоящим в отношении пациента с подозрением на активную НОАШ и отсутствием изменений при простой рентгенографии. В таких ситуациях для подтверждения диагноза активной НОАШ можно использовать другие современные методы визуализации, такие как радиоизотопное исследование (сцинтиграфия) или компьютерная томография (КТ) (56–58). В нашем систематическом обзоре мы выявили 3 исследования, в которых оценивались результаты радиоизотопной визуализации у лиц с подозрением на активную НОАШ и неповрежденным кожным покровом (56–58). В ретроспективном неконтролируемом когортном исследовании с прерывистым временным рядом 148 пациентам с подозрением на активную НОАШ была проведена 3-фазная сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc -гидроксиметилendisфосфатом, которая имела высокую (89%) чувствительность, но ограниченную (58%) специфичность (57). В неконтролируемом исследовании с использованием ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) у 25 пациентов с подозрением на активную НОАШ продемонстрировано повышенное поглощение радиофармпрепарата во всех (100%) случаях (58). Мы признаем, что ограниченная специфичность того или иного метода не подтверждает наличие или отсутствие активной НОАШ, однако отрицательные результаты сцинтиграфии костей, ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ служат убедительным доказательством против диагноза активной НОАШ. Диагностическая точность МРТ не сравнивалась с радиоизотопными исследованиями.



Мы выбрали МРТ в качестве первого варианта диагностики после обычной (простой) рентгенографии, поскольку этот метод визуализации дает большее количество информации для подтверждения или исключения НОАШ благодаря лучшему контрастированию мягких тканей и, по нашему мнению, обладает лучшей специфичностью.

Если МРТ недоступна или невозможна, для дальнейшей оценки мы рекомендуем другие методы, такие как радиоизотопная визуализация или КТ. Радиоизотопная визуализация в сочетании с КТ (ОФЭКТ/КТ) может оказаться полезнее, чем каждая из этих методик по отдельности благодаря улучшенному пространственному и контрастному разрешению, хотя это не изучалось конкретно при активной НОАШ в контролируемых исследованиях. Если заболевание не диагностировано из-за того, что не были проведены альтернативные исследования, а активная НОАШ не подвергается адекватному лечению, существует значительная вероятность прогрессирования болезни, что приведет к ухудшению имеющейся деформации и увеличению ущерба для здоровья. При подозрении на активную НОАШ, если данные (простой) рентгенографии у пациента нормальные, следует немедленно начать иммобилизацию/разгрузку с помощью предпочтительно несъемного разгрузочного устройства высотой до уровня колена, пока ожидаются результаты углубленного обследования. В случае если перечисленные выше исследования провести невозможно, пациента следует лечить как имеющего активную форму НОАШ до исчезновения всех симптомов, однако такой прагматичный подход может привести к ненужному лечению и увеличению финансового или иного бремени на пациентов, у которых в действительности это заболевание отсутствует. Возможные негативные последствия рентгеновского излучения, в том числе КТ, – это повышенное воздействие ионизирующего излучения на пациентов и окружающую среду. КТ-сканирование предполагает большее облучение, чем (простая) рентгенография, и повышенное/повторяющееся облучение в течение продолжительного времени может увеличить риск долгосрочных последствий для здоровья, однако конечности относительно устойчивы к действию радиоактивного излучения (59–61). Для выявления деформации стопы и голеностопного сустава также возможна КТ «под нагрузкой», хотя она не так доступна, как обычная КТ. Радиоизотопная визуализация с использованием радиоактивных меток имеет минимальные риски, которые ограничиваются очень редкими аллергическими реакциями и вероятностью облучения небольшими дозами ионизирующего излучения. Недостатки более сложных методов визуализации заключаются в том, что они менее доступны, требуют больших затрат по сравнению со стандартной (простой) рентгенографией и могут привести к значительному финансовому бремени для пациентов и системы здравоохранения. Однако в последнее время расширенная визуализация, включая МРТ, стала более доступной, особенно в странах с высоким уровнем дохода, что позволило повысить точность диагностики и исключения НОАШ. Несмотря на отсутствие данных о соотношении стоимости/эффективности, рекомендуется рассматривать эти методы визуализации (в частности, МРТ) в качестве первого варианта диагностики, когда на обычных рентгенограммах изменения не выявлены.

Клинический вопрос: Какие исследования крови обладают достаточной точностью, чтобы с большей вероятностью выявить НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом?



Рекомендация 10: Мы не рекомендуем использовать С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, щелочную фосфатазу или другие параметры исследования крови для диагностики или исключения НОАШ у пациента с диабетом, с неповрежденным кожным покровом и подозрением на активную НОАШ (Условная; Низкий).

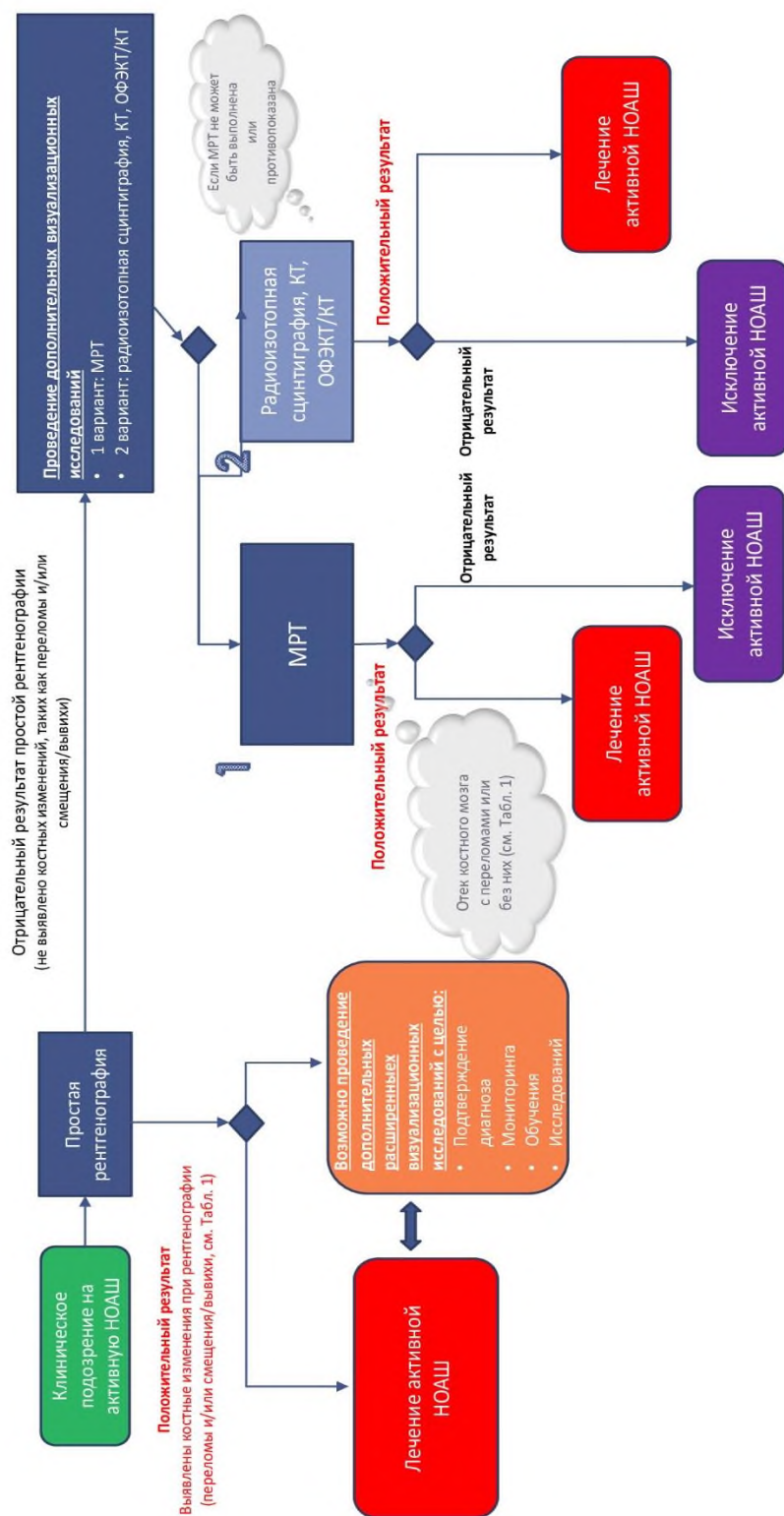
Обоснование: Исследования крови, такие как определение сывороточных маркеров воспаления (уровня СРБ, СОЭ и количества лейкоцитов) или активности щелочной фосфатазы, часто проводятся в учреждениях при диагностике активной НОАШ. Наш систематический обзор выявил 5 наблюдательных исследований, в которых измерялись уровень СРБ, СОЭ, количество лейкоцитов и/или активность щелочной фосфатазы у пациентов с активной НОАШ и интактным кожным покровом (22). Во всех выявленных исследованиях определялся уровень СРБ (62–66), в 3 – СОЭ (63, 64, 66), в 3 – количество лейкоцитов (63, 65, 66) и в 3 измерялась активность щелочной фосфатазы (62, 63, 67). Все исследования были низкого качества и с высоким риском предвзятости.

В исследованиях, включенных в систематический обзор, уровень сывороточного СРБ варьировал от нормального до превышающего верхнюю границу референсного диапазона (<5 мг/л) на 324% (62–66). Показатель СОЭ у пациентов с активной НОАШ и неповрежденным кожным покровом варьировал от слабого повышения (5%) до значения на 350% выше верхней границы референсного диапазона (<20 мм/ч) (63, 64, 66). Количество лейкоцитов было нормальным (63, 65) в 2 исследованиях (верхняя граница референсного диапазона $< 10^9$ /л) и умеренно повышенным (на 10% выше верхней границы референсного диапазона) – в 1 исследовании (66). В 2 исследованиях при активной НОАШ выявлена нормальная активность щелочной фосфатазы сыворотки крови (63, 67). Активность костно-специфической щелочной фосфатазы (остазы) в сыворотке была на 21% выше у пациентов с активной НОАШ по сравнению с контрольной группой больных с диабетом без этого заболевания, однако данное повышение не было статистически значимым (62).

В заключение следует отметить, что мы не нашли доказательств в пользу использования СРБ, СОЭ, количества лейкоцитов или щелочной фосфатазы для диагностики активной НОАШ. Наше заключение основано на широком диапазоне представленных в этих исследованиях значений указанных параметров с высокой степенью неточности. Качество доказательств было низким, и по этой причине мы оценили рекомендацию как условную. Хотя вышеупомянутые маркеры системного воспаления могут быть повышены при активной НОАШ (вероятно, из-за основного асептического воспаления в стопе), следует рассмотреть также и другие диагнозы (68). Рекомендации по диагностике активной НОАШ обобщены на Рис. 1.



Рисунок 1: Алгоритм диагностики активной НОАШ.





УСТАНОВЛЕНИЕ РЕМИССИИ

Клинический вопрос: Какие клинические обследования и методы визуализации могут быть использованы для констатации ремиссии НОАШ у пациента с диабетом и неповрежденным кожным покровом, лечившегося от этого заболевания?

Рекомендация 11: Для мониторинга активности НОАШ у пациентов с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом следует использовать повторное (при каждом визите) измерение локальной температуры кожи пораженной и непораженной конечностей (Условная; Низкий).

Рекомендация 12: Мы не рекомендуем изолированно использовать такой показатель, как отек мягких тканей, для установления ремиссии активной НОАШ (Условная; Низкий).

Рекомендация 13: Мы предлагаем учитывать результаты измерения локальной температуры кожи, наличие отека мягких тканей и результаты клинической визуализации при заключении о том, что активная НОАШ находится в стадии ремиссии (Условная; Низкий).

Рекомендация 14: Мы считаем, что частота визитов к врачу для оценки активности НОАШ должна зависеть от конкретных факторов, таких как колебания выраженности отека, сопутствующие заболевания, риск, связанный с лечением и восстановлением, доступность помощи при необходимости домашнего лечения, а также динамика состояния и реконвалесценции пациента (Условная; Низкий).

Обоснование: Наш систематический обзор выявил 5 исследований, в которых для определения ремиссии активной НОАШ оценивались различные методы мониторинга (49, 54, 69–71). Все исследования были наблюдательными с высоким риском предвзятости. В 2 исследованиях сообщалось о прогностической ценности инфракрасной термометрии для мониторинга и определения ремиссии на основании клинических признаков по одному и тому же протоколу, но с использованием разных термометрических устройств (49, 70). В 1 исследовании область максимальной разницы температуры кожи между пораженной и непораженной стопами коррелировала с данными простой рентгенографии при установлении диагноза в 92% случаев и при наблюдении в 72% случаев. (49). В другом проспективном наблюдательном исследовании был представлен описательный отчет, показывающий соответствие между разницей температуры кожи ($4^{\circ}\text{F}/2^{\circ}\text{C}$) и результатами простой рентгенографии стоп для установления ремиссии при активной НОАШ (70).

В 3 исследованиях, оценивавших использование МРТ для установления ремиссии при активной НОАШ, также сообщалось об оценках температуры кожи стоп (54, 69, 71). Первое из них было открытым когортным исследованием и сравнивало результаты МРТ с контрастированием препаратом гадолиния, выполняемой каждые 3 месяца, с клиническим выздоровлением, определяемым как сочетание разницы температуры кожи стоп $<1^{\circ}\text{C}$ и разницы в окружности стопы на уровне ее середины и лодыжки <1 см (как мера выраженности отека) (69). Авторы сообщили об уровне совпадения результатов клинической и МРТ-диагностики в 90%.



Однако у 23% пациентов клиническое выздоровление (отсутствие воспаления) предшествовало реконвалесценции по данным МРТ на 3–6 месяцев. Авторы не анализировали отдельно результаты оценки температуры кожи. К сожалению, второе и третье исследования МРТ не смогли предоставить доказательств, которые помогли бы ответить на поставленный клинический вопрос и поддержать последующие рекомендации (54, 71).

Мы рекомендуем врачам использовать инфракрасную термометрию для мониторинга активной НОАШ и установления ремиссии, основываясь на балансе рисков и потенциального вреда, уверенности в результатах, целесообразности, приемлемости и принципе равенства. Измерение температуры кожи не наносит вреда, не представляет риска для пациента и является безопасным, недорогим и относительно простым методом обследования. Чем выше разница кожной температуры между пораженной и непораженной стопами, тем выше вероятность продолжающейся активности НОАШ, и наоборот: чем ниже разница кожной температуры, тем выше вероятность того, что НОАШ переходит в стадию ремиссии. На данный момент нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать конкретную величину температурной разницы (точку отсечения), при которой наступает ремиссия. Поэтому при заключении о том, что НОАШ находится в стадии ремиссии, мы рекомендуем учитывать результаты измерения температуры кожи, клиническую выраженность отека мягких тканей и данные визуализации. И врач, и пациент должны понимать, что переход от активной НОАШ к ремиссии может занять много месяцев. Преимущества инфракрасного измерения температуры кожи перед рентгенологическими исследованиями для мониторинга активной НОАШ заключаются в том, что оно дешевле, быстрее в выполнении, доступнее, а также менее инвазивно и не связано с вопросами безопасности. Однако протоколы измерения температуры в указанных выше исследованиях предусматривали акклиматизацию в течение 15 минут, что требует достаточного количества времени.

Согласно некоторым данным, при разгрузке конечности с активной НОАШ выраженность отека нижней конечности/стопы уменьшается. В нашем систематическом обзоре мы выявили 2 исследования, в которых объективная оценка отека мягких тканей сравнивалась с рентгенологическими данными, а в другом исследовании выраженность отека мягких тканей оценивалась субъективно (54, 69, 71). На основании этих исследований не удалось определить, существует ли связь между клинической оценкой отека и рентгенологическими данными в плане определения ремиссии при активной НОАШ. Основываясь на экспертных мнениях, мы рекомендуем субъективно или объективно оценивать выраженность отека мягких тканей, с тем чтобы определение состояния пациента для установления ремиссии НОАШ было наиболее полным, и оценили эту рекомендацию как условную. Нет доказательств, подтверждающих рекомендацию по конкретному протоколу измерения выраженности отека мягких тканей при активной НОАШ. Однако мы рекомендуем стандартизированный подход к оценке отека, чтобы обеспечить более точное сравнение изменений с течением времени. Следует отметить, что потенциальные ограничения при оценке выраженности отека мягких тканей аналогичны таковым при измерении кожной температуры: наличие двусторонней НОАШ, отсутствие контралатеральной конечности или сопутствующая язва и/или инфекция стопы влияют на достоверность любых результатов и их интерпретацию.



Мы признаем, что ремиссия определяется как отсутствие клинических признаков воспаления и основывается на клиническом суждении, поскольку мы не можем дать абсолютные значения для определения отсутствия воспаления. Мы признаем, что в некоторых случаях незначительные признаки воспаления, такие как отек, могут сохраняться, несмотря на рентгенологическую консолидацию костных поражений.

Отсутствуют данные, подтверждающие рекомендацию о частоте проведения инфракрасной термометрии или других клинических измерений для мониторинга активности НОАШ. С учетом реальной клинической практики мы предлагаем измерять кожную температуру во время очередных врачебных визитов, совпадающих с визитами для смены иммобилизирующей полноконтактной разгрузочной повязки (ИПРП) или контроля состояния разгрузочных устройств. Обычно на ранней стадии заболевания требуется более короткий период между визитами, так как в связи с уменьшением выраженности отека мягких тканей необходимо модифицировать разгрузочное устройство. При быстром уменьшении отека и необходимости частой смены ИПРП может потребоваться еженедельная оценка статуса нижней конечности. По мере стабилизации признаков и симптомов заболевания время между осмотрами может быть увеличено до 3–5 недель. Мы предлагаем тщательный мониторинг ввиду обременительных и дорогостоящих последствий ненадлежащего лечения, способного привести к игнорированию опасных последствий (например, язв), которые могут возникнуть, если за пациентом, находящимся в состоянии ремиссии, не осуществляется тщательное наблюдение.

При разработке рекомендаций мы столкнулись с двумя основными трудностями. Во-первых, это отсутствие стандартизированного клинического или рентгенологического определения ремиссии НОАШ; во-вторых, в настоящее время не существует согласованного теста – «золотого стандарта» – для установления ремиссии активной НОАШ. Ни в одном из исследований, включенных в систематический обзор, не сообщалось о чувствительности или специфичности использования локальной температуры кожи стоп для установления ремиссии как изолированно, так и в сравнении с визуализацией (22). По этим причинам мы оценили силу наших рекомендаций как условную.

Остается неясным, насколько эффективна оценка локальной температуры кожи стоп для мониторинга активной НОАШ и влияют ли различные устройства и протоколы для измерения температуры на время достижения ремиссии. Были использованы различные точки отсечения: 4° F (что соответствует 2,2° C), 2° C и 1° C (49, 70). Необходимы высококачественные исследования для оценки диагностической точности оценки температуры для установления ремиссии при НОАШ. До тех пор, пока не будет определен и валидизирован диагностический «золотой стандарт» для выявления активной НОАШ, мы рекомендуем учитывать результаты измерения локальной температуры кожи стоп, клиническую выраженность отека мягких тканей и данные визуализации при заключении о том, что НОАШ находится в стадии ремиссии. Мы признаем, что иногда ремиссия наступает у лиц, ранее не получавших лечения.



ЛЕЧЕНИЕ

Клинический вопрос: Какой тип разгрузочного устройства следует рекомендовать пациенту с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом, и следует ли сопровождать это рекомендациями по отказу от нагрузки на стопу?

Рекомендация 15: У пациента с активной НОАШ и неповрежденным кожным покровом с целью достижения ремиссии заболевания, а также предотвращения или прогрессирования деформации конечности использовать для иммобилизации и разгрузки стопы несъемное устройство высотой до уровня колена (Сильная; Низкий).

Рекомендация 16: При лечении активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом у больных диабетом следует рассмотреть возможность использования ИПРП. В качестве второго варианта для иммобилизации и разгрузки стопы можно рассматривать преобразованный в несъемный иммобилизирующий ортез высотой до уровня колена (Условная; Низкий).

Рекомендация 17: Съёмное иммобилизирующее приспособление высотой до уровня колена, носимое постоянно, может рассматриваться как третий вариант лечения у пациентов с диабетом, активной НОАШ и с неповрежденным кожным покровом стопы при противопоказаниях для несъемной иммобилизирующей системы или ее непереносимости (Условная; Низкий).

Рекомендация 18: Мы не рекомендуем использовать разгрузочные устройства ниже уровня лодыжки (например, хирургический ботинок, послеоперационную обувь, индивидуально изготовленную ортопедическую обувь или ИПРП до уровня лодыжки) при лечении активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом, учитывая недостаточную иммобилизацию пораженных костей и суставов и ограниченную разгружающую способность (Условная; Низкий).

Рекомендация 19: Лечение с помощью разгрузочного устройства высотой до уровня колена должно быть рассмотрено как можно раньше при установлении диагноза активной НОАШ (Сильная; Низкий).

Рекомендация 20: У пациентов с активной НОАШ, проходящих лечение с помощью иммобилизирующего устройства высотой до уровня колена, мы рекомендуем использовать вспомогательные устройства для уменьшения нагрузки на пораженную конечность (Условная; Низкий).

Обоснование: Как показано ниже, существует несколько веских аргументов в пользу того, что пораженную воспаленную стопу при активной НОАШ следует иммобилизовать и разгрузить посредством несъемного устройства высотой до уровня колена. Иммобилизацию важно проводить даже при отсутствии переломов на обычных (простых) рентгенограммах, если другие методы визуализации (например, МРТ) указывают на активную НОАШ.



Иммобилизация должна быть начата сразу после установления диагноза активной НОАШ. Дополнительные данные указывают на то, что в качестве терапии первого выбора может рассматриваться индивидуальная иммобилизирующая полноконтактная разгрузочная повязка Total Contact Cast, а в качестве терапии второго выбора – несъемный ортез высотой до уровня колена. ИПРП обычно изготавливаются из парижского гипса или стекловолокна (полимерные бинты), которые плотно прилегают ко всей стопе и нижней конечности. Сопоставимая разгрузка стопы может быть достигнута с помощью готовых ортезов, которые иммобилизуют стопу и могут быть преобразованы в несъемные при помощи обматывания их рулоном полимерного бинта вокруг голенища устройства (72). Оба устройства и их стельки должны применяться таким образом, чтобы они максимально соответствовали любой (конкретной) деформации стопы и обеспечивали перераспределение давления на нижнюю конечность для предотвращения последующего образования язв. Постоянно носимый съемный ортез с соответствием между стопой и устройством для снижения пикового давления (23) может рассматриваться как третий вариант лечения у пациентов с диабетом, активной НОАШ и неповрежденным кожным покровом стопы, в отношении которых несъемное разгрузочное устройство высотой до уровня колена противопоказано или у которых имеется его непереносимость. Возможным преимуществом съемного разгрузочного устройства высотой до уровня колена следует считать то, что его можно снять для купания или осмотра кожного покрова. Основным недостатком и источником опасений при использовании таких устройств является возможность несоблюдения режима разгрузки/иммобилизации, что может привести к развитию/прогрессированию деформации и удлинению времени достижения ремиссии.

Как указано в нашем систематическом обзоре, существует ограниченное количество высококачественных доказательств, на которых можно основывать наши рекомендации (22). Рекомендации по разгрузке при активной НОАШ основаны на сочетании полученных в ходе исследований прямых и косвенных доказательств (если таковые имеются) и экспертных мнений в тех случаях, когда таких доказательств не существует. Потенциальные негативные последствия, которые могут возникнуть, если при подозрении на активную НОАШ не начать разгрузку как можно скорее, включают прогрессирующую деформацию и возможное развитие язвенных дефектов кожного покрова. Поэтому мы оценили рекомендацию по разгрузке при подозрении на активную НОАШ как сильную. Обоснование необходимости разгрузки стопы и нижней конечности при активной НОАШ заключается в том, что повышенная механическая нагрузка играет основополагающую роль в поддержании основного воспалительного процесса, приводящего к прогрессирующему разрушению костной ткани, развитию переломов и вывихов суставов. Хотя у пациентов с активной НОАШ на обычной (простой) рентгенограмме может быть виден только один перелом, более современные методы, такие как МРТ, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, обычно показывают, что поражены несколько костей и суставов стопы/голеностопный сустав (51, 56, 73). Именно по этой причине показана иммобилизация и разгрузка стопы и голеностопного сустава. Наши рекомендации согласуются с другими руководствами по ведению пациентов с несмещенными переломами костей стопы высокого риска независимо от наличия диабета в отношении оптимизации заживления перелома, предотвращения смещения, несращения и прогрессирующего вывиха (74–76).



При использовании разгрузочного устройства высотой до уровня колена плантарное давление (ПД) и силы, действующие при контакте стопы и поверхности опоры, перераспределяются более проксимально, что позволяет разгрузить воспаленную стопу (77). Такие устройства иммобилизируют голеностопный сустав и минимизируют деформирующее воздействие мышц нижней конечности на него и на суставы стопы. Клинические и биомедицинские/лабораторные исследования свидетельствуют о том, что иммобилизация и разгрузка обычно приводят к уменьшению клинических признаков воспаления, а с течением времени – также к снижению уровней циркулирующих провоспалительных маркеров (62, 64). Несмотря на то что для лечения НОАШ показаны иммобилизация и разгрузка всей стопы и голеностопного сустава, со стороны пациентов возможны трудности с восприятием и использованием разгрузочных устройств высотой до уровня коленного сустава, поскольку пациенты могут испытывать незначительную боль (либо не испытывать ее вовсе) и такие устройства могут оказывать негативное влияние на мобильность, автономность, вождение автомобиля, самооценку и восприятие окружающими (78). Более того, при неправильном применении у пациентов с утратой защитной чувствительности (УЗЧ) эти приспособления могут привести к возникновению повреждения кожного покрова в любом месте дистальнее уровня колена. В недавно проведенном исследовании новые эрозии или язвы, связанные с иммобилизацией, были отмечены у 14% пациентов с диабетом, которым накладывали ИПРП (79). Поэтому пациент должен быть хорошо информирован о рисках неадекватного лечения, его пользе и вреде и должен получать поддержку в интеграции этого лечения в повседневную жизнь.

В ходе составления систематического обзора мы не смогли найти интервенционных исследований, в которых бы сравнивалась эффективность несъемного и съемного разгрузочных устройств. Однако в общенациональном британском исследовании 219 пациентов с активной НОАШ медиана времени до ремиссии, определяемая как способность передвигаться в (терапевтической) обуви, была на 3 месяца больше у применявших съемное устройство по сравнению с теми, кто пользовался несъемным приспособлением (80). Аналогичным образом исследования у пациентов с диабетом и нейропатической язвой стопы показали, что, несмотря на интенсивное обучение, пациенты не носят съемные разгрузочные устройства так, как им рекомендовано, и это может способствовать замедленному заживлению язв(-ы) (55). Из-за отсутствия боли пациенты с активной НОАШ могут продолжать ходить на больной конечности и иногда обращаются за медицинской помощью только тогда, когда пораженная стопа деформируется или отекает настолько, что уже не помещается в обувь (34). Нам не удалось найти исследований, посвященных предпочтениям пациентов при активной НОАШ, но в одной из работ сообщалось, что пациенты с диабетической язвой стопы предпочитали несъемные устройства, когда им четко объясняли их преимущества (66). Таким образом, пациенты могут изначально предпочесть готовое съемное изделие, потому что они могут его снимать, например, на ночь, при вождении автомобиля, приеме ванны, однако их следует информировать о большей ожидаемой пользе несъемного приспособления высотой до уровня колена в отношении предотвращения деформации, сокращения периода лечения с последующим снижением краткосрочных и долгосрочных затрат на медицинское обслуживание (55, 61). По этим причинам мы оценили силу рекомендации по использованию несъемного устройства высотой до уровня колена, такого как ИПРП или несъемного готового ортеза, как сильную. Однако мы признаем, что для данного заболевания отсутствуют доказательства, основанные на клинических исследованиях.



Пораженная нижняя конечность может быть иммобилизована и разгружена либо с помощью ИПРП, либо с помощью готового ортеза высотой до уровня колена (23). В большинстве исследований, включенных в наш систематический обзор, в качестве предпочтительного метода разгрузки использовались ИПРП (22). Нам не удалось найти ни одного исследования, в котором бы рассматривался сформулированный нами клинический вопрос и сравнивалось лечение с помощью ИПРП или готового ортеза высотой до уровня колена в отношении исходов активной НОАШ. Как уже говорилось ранее, цель лечения заключается прежде всего в иммобилизации суставов стопы и, во-вторых, в ее разгрузке путем перераспределения плантарного давления, создаваемого силой, с которой пораженная стопа опирается на поверхность при стоянии или ходьбе. Именно необходимость иммобилизации привела к рекомендации, основанной на экспертных мнениях рабочей группы, о том, что ИПРП могут быть предпочтительнее готовых ортезов. Преимущество ИПРП заключается в том, что иммобилизация голеностопного сустава при помощи этого приспособления вероятно, более эффективна. Например, у пациентов с тяжелым растяжением связок голеностопного сустава применение ИПРП приводило к лучшим общим результатам, чем готовые ортезы (81). Кроме того, ИПРП соответствует форме конечности пациента, и каждая из них изготавливается индивидуально с учетом деформации или значительного отека мягких тканей стопы. Недостатки ИПРП заключаются в том, что она требует обновления при каждом визите (если только ее не сделать съёмной, но это может привести к менее эффективной иммобилизации), ее использование связано с более высокими затратами, требует специальных знаний и, следовательно, оказывает большее негативное влияние на доступность такого способа лечения. Вероятно, пациенты оценивают и ИПРП, и ортезы как одинаково субъективно негативные вмешательства, хотя в ходе составления систематического обзора мы не смогли найти исследований, посвященных влиянию различных методов лечения на качество жизни в соответствующей предметной области. Таким образом, существуют некоторые косвенные доказательства в пользу использования ИПРП в качестве первого выбора при лечении активной НОАШ и несъемного ортеза в качестве второго выбора. Готовый ортез, сделанный несъемным, может оказаться предпочтительнее, в частности, когда объем или доступность средств для иммобилизации играют важную роль, либо когда у врача отсутствует специальный опыт по наложению ИПРП, однако в этой области необходимы дальнейшие исследования. Поэтому мы оцениваем силу данной рекомендации как условную.

При подозрении на активную НОАШ для предотвращения возникновения деформаций должно быть немедленно начато лечение несъемным разгрузочным устройством высотой до уровня колена, которое должно продолжаться до установления альтернативного диагноза (82). Значение ранней иммобилизации и снижения нагрузки на пораженную стопу подчеркивается в 2 исследованиях Chantelau и соавт. В этих ретроспективных обсервационных исследованиях с высоким риском предвзятости авторы установили, что у пациентов с диагнозом НОАШ 0 стадии, которым было проведено раннее лечение (т.е. без перелома на простой рентгенограмме до наложения ИПРП), редко развивалась последующая деформация стопы в отличие от пациентов с диагнозом и лечением на 1 стадии (т.е. с переломом на простой рентгенограмме) (37). Во втором исследовании у пациентов с активной НОАШ время неограниченной ходьбы, а также интенсивность нагрузки на стопу до начала лечения были ассоциированы с развитием деформации (83).



Несмотря на отсутствие доказательств, основанных на клинических исследованиях, а также отсутствие информации о таких аспектах, как экономическая эффективность и соблюдение принципа справедливости, рабочая группа по разработке настоящего Руководства пришла к выводу, что иммобилизацию пораженной конечности следует начинать с момента возникновения активной НОАШ с учетом потенциально разрушительных последствий нелеченого заболевания.

Пациенты с активной НОАШ должны быть проинформированы о том, что может пройти много месяцев, прежде чем болезнь перейдет в стадию ремиссии. Наш опыт показывает, что разгрузку следует продолжать в течение 4–6 недель после того, как клинические признаки активной НОАШ регрессируют и у пациента будет констатирована ремиссия. Длительное лечение несъемным устройством высотой до уровня колена связано с риском осложнений и побочных эффектов. Только в нескольких исследованиях, включенных в наш систематический обзор, сообщалось о таких нежелательных событиях. Наиболее важными осложнениями были развитие язв(-ы) на стопе(-ах), иногда приводившее к ампутации (в 2 исследованиях) (84, 85); повреждения кожного покрова в результате его травматизации при снятии ИПРП, а также боль (86). Другие возможные побочные эффекты включали мышечную слабость и атрофию, падения и жалобы на состояние коленного или тазобедренного суставов из-за возникшего несоответствия длины конечности при ношении устройства, как описано в нашем Руководстве по разгрузке при диабетических язвах стопы (72). Чтобы минимизировать несоответствие длины конечности, можно рассмотреть возможность увеличения толщины подошвы обуви для контралатеральной конечности. Длительная потеря подвижности может иметь серьезные негативные последствия для психологического, физического здоровья и социально-экономического благополучия пациента вследствие повышенного риска социальной изоляции и потери работы. Кроме того, потеря подвижности может негативно сказаться на результатах контроля уровня глюкозы и степени воздействия других сердечно-сосудистых факторов риска (87).

Мы не рекомендуем использовать устройства ниже уровня лодыжки для лечения активной НОАШ. Мы не смогли найти исследований, оценивавших терапевтическую ценность таких устройств для лечения активной НОАШ, и поэтому дали условную рекомендацию. Однако существуют косвенные доказательства, полученные в ходе исследований у пациентов с язвой стопы при диабете, в пользу того, что устройства высотой ниже уровня лодыжки не иммобилизируют и не разгружают стопу так же эффективно, как устройства высотой до уровня колена (72).

Для снижения нагрузки на стопу мы предлагаем использовать вспомогательные устройства для уменьшения: 1) давления на пораженную конечность, 2) риска падений, 3) времени до достижения ремиссии и 4) риска травм опорно-двигательного аппарата и вероятности возникновения боли в пораженной или контралатеральной конечности. Рекомендация по использованию костылей (предпочтительно двусторонних) в дополнение к лечению с помощью иммобилизирующего устройства высотой до уровня колена основана на 1 ретроспективном исследовании, в котором пациенты были обучены частичному переносу веса иммобилизированной конечности с помощью двусторонних подмышечных костылей или ходунков (88).



По мнению лечащего хирурга-ортопеда, 72% пациентов не придерживались таких инструкций, и в этой группе среднее время заживления поражений было на 34 дня больше по сравнению с теми, кто соблюдал рекомендации (88). Во-вторых, постоянная ходьба с одной конечностью в ИПРП или ортезе может привести к осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата и возникновению боли в контралатеральной конечности, как описано выше. Баланс эффектов в отношении опоры на пораженную конечность, вероятно, сдвигается в пользу уменьшения нагрузки по сравнению с неограниченной ходьбой или полным отсутствием нагрузки, однако качество соответствующих доказательств очень низкое. Основываясь на этих аргументах, мы предлагаем рассмотреть возможность частичной опоры на пораженную конечность с использованием костылей, ходунков, ходунков с колесиками или других устройств, и этот выбор должен быть адаптирован к условиям жизни пациента, его мобильности и мотивации.

Хотя наши рекомендации согласуются с другими руководствами в предметной области (39, 82, 89), данные обсервационных исследований свидетельствуют о том, что выполнение наших рекомендаций может оказаться сложной задачей, поскольку многие пациенты, по-видимому, получают неоптимальное лечение с потенциально неоптимальными результатами. В ходе общенационального исследования, проведенного в Великобритании в 2005–2007 гг., около $\frac{1}{3}$ всех пациентов с активной НОАШ не получали лечения с помощью несъемного разгрузочного устройства высотой до уровня колена (80). Сопоставимые результаты были получены в ходе исследования 1999 г., проведенного членами Комитета по диабету Американского ортопедического общества стопы и голеностопного сустава, когда $\sim\frac{1}{2}$ пациентов с анамнезом поражения стопы при НОАШ изначально не получали лечения с помощью ИПРП (90). Такая вариабельность терапии, вероятно, связана с отсутствием рекомендаций по лечению, принятых различными участвующими в лечении этих пациентов специалистами, отсутствием основанной на клинических испытаниях доказательной базы, недостатком знаний, навыков и ресурсов для применения ИПРП, а также с факторами, связанными с пациентом, возмещением расходов и, возможно, клинической инертностью. Феномен клинической инертности определяется как нежелание начинать терапию или осуществлять ее интенсификацию/деинтенсификацию (когда это необходимо) у пациентов с таким заболеванием, как активная НОАШ (91).

Лечение пациентов с активной НОАШ, а также применение ИПРП и несъемных устройств высотой до уровня колена требуют специальной подготовки, навыков и опыта. Мы считаем, что медицинские работники, осуществляющие лечение таких больных, должны иметь доступ к высококачественному обучению в соответствии с национальными или региональными стандартами. Рекомендации по разгрузке для облегчения их выполнения должны соответствовать культурным особенностям, учитывать социально-экономический статус и соответствовать уровню медицинской грамотности пациента, а также его личным обстоятельствам, и быть частью процесса совместного принятия решений. Если перечисленные факторы будут приняты во внимание, это, вероятно, повысит их приемлемость и выполнимость. Поэтому невозможно дать глобально применимые рекомендации по оптимальному типу разгрузки с учетом разнообразия контекста и ситуаций, в которых находятся пациенты с активной НОАШ.



Финансовые ресурсы, необходимые для изготовления ИПРП или приобретения съемного разгрузочного устройства высотой до уровня колена, могут быть проблемой для медперсонала, а также для пациентов, которые вынуждены самостоятельно финансировать собственное лечение.

Клинический вопрос: Может ли медикаментозная терапия у пациента с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом привести к сокращению времени до достижения ремиссии и предотвратить осложнения?

Рекомендация 21: Не применять алендронат, памидронат, золедронат, кальцитонин, паратгормон или метилпреднизолон для лечения активной НОАШ у пациентов с диабетом и неповрежденным кожным покровом (Сильная; Умеренный).

Рекомендация 22: Мы не рекомендуем использовать деносуаб для лечения активной НОАШ у пациентов с диабетом и неповрежденным кожным покровом (Условная; Низкий).

Рекомендация 23: Мы предлагаем оценить необходимость приема витамина D и кальция у пациентов с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом на этапе заживления переломов в дозах, соответствующих международным или национальным рекомендациям по приему витамина D и/или кальция у лиц с риском их дефицита и/или недостаточного потребления (Условная; Низкий).

Обоснование: Патофизиология НОАШ связана с локальным усилением резорбции костной ткани, остеопенией и остеопорозом, которые могут привести к хрупкости костей. Поэтому использование некоторых фармакологических препаратов для лечения НОАШ направлено на восстановление баланса между формированием и резорбцией костной ткани. Цель лечения – сократить время до наступления ремиссии и/или предотвратить развитие деформаций стопы или их усугубление, если деформации уже присутствуют при первом осмотре.

Наш систематический обзор выявил 8 публикаций, посвященных нескольким различным фармакологическим вмешательствам, используемым для лечения активной НОАШ (22). Было проведено 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 1 когортное исследование. Их можно разделить, во-первых, на изучавшие терапию, потенциально подавляющую резорбцию костной ткани в ранней воспалительной фазе заболевания, – бисфосфонаты (алендронат, памидронат, золедронат), кальцитонин и деносуаб; во-вторых, на изучавшие средства, стимулирующие остеогенез, – паратиреоидный гормон (ПТГ) и наконец, изучавшие противовоспалительную терапию (метилпреднизолон). В большинстве исследований сообщалось о времени наступления ремиссии, а в 2 из них в качестве результата/исхода было указано развитие деформации стопы.

В 5 из 8 включенных в наш систематический обзор исследований изучался потенциальный положительный эффект бисфосфонатов при лечении активной НОАШ (22). Эти препараты уже много лет используются для лечения остеопороза и имеют хорошо известный профиль риска.



Большинство исследований бисфосфонатов характеризовались высоким риском предвзятости, за исключением высококачественного РКИ Jude et al. (92), посвященного эффективности внутривенного введения памидроната в сравнении с плацебо. Ни в одной из этих работ не сообщалось о сокращении срока достижения ремиссии (92–95), а лечение золедронатом было ассоциировано с более длительным временем ее достижения (94). В 2 из этих исследований сообщалось, что терапия памидронатом или алендронатом может быть связана с уменьшением выраженности боли (92, 95). Несколько из вышеупомянутых публикаций содержали сведения об улучшении показателей биомаркеров костной резорбции и/или остеогенеза, однако клиническое значение этих наблюдений неясно и, возможно, связано с системными эффектами препаратов.

В 1 РКИ с высоким риском предвзятости, посвященном изучению интраназального препарата кальцитонина, не установлено какого-либо влияния этого препарата на срок достижения ремиссии в течение 6 месяцев наблюдения (96). Ежедневное подкожное введение ПТГ оценивалось в 1 РКИ с низким риском необъективности, в котором не было отмечено какого-либо положительного влияния на время достижения ремиссии, заживление переломов или предотвращение/прогрессирование деформации стопы (97). В незаслепленном РКИ с высоким риском предвзятости сообщалось, что терапия метилпреднизолоном ассоциировалась с более длительным периодом достижения ремиссии по сравнению с золедронатом и плацебо (98). Учитывая отсутствие доказательств эффективности, потенциальные побочные эффекты, необходимые ресурсы и влияние на доступность лечения в плане соблюдения принципа равенства, мы не рекомендуем использовать алендронат, памидронат, золедронат, метилпреднизолон, кальцитонин или ПТГ в качестве лечения активной НОАШ у пациентов с диабетом.

Последнее исследование, включенное в наш систематический обзор, представляло собой когортное исследование с ретроспективным контролем с высоким риском предвзятости, в котором часть пациентов получали лечение бисфосфонатами. В этой работе сообщалось, что однократная инъекция деносумаба ассоциировалась с более быстрым наступлением ремиссии, при этом продолжительность лечения ИППП была на ~1,5 месяца короче, а время заживления перелома(-ов) по данным (простой) рентгенографии сократилось на ~2 месяца при меньшем смещении костных фрагментов (99). Эффект профилактики деформаций оценить не удалось ввиду малого количества случаев. Учитывая отсутствие соответствующих клинических исследований, стоимость и потенциальные побочные эффекты, на момент написания данного Руководства не было достаточных доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать использование деносумаба для лечения активной НОАШ. Мы дали условную рекомендацию не использовать эту терапию, основываясь на ограниченном качестве и противоречивости представленных данных, и ожидаем результатов РКИ.

Витамин D и кальций играют важную роль в поддержании здоровья скелета и восстановлении костей; при этом у пациентов с диабетом 2 типа чаще наблюдается низкий уровень витамина D (100) что также отмечено у пациентов с активной НОАШ (101). Нам не удалось найти интервенционных исследований, посвященных возможному благоприятному воздействию препаратов витамина D и кальция при активной НОАШ. Кроме того, косвенных доказательств в пользу приема таких добавок мало, поскольку количество исследований, посвященных травматическим или низкоэнергетическим переломам, недостаточно (102).



Поэтому мы не располагаем информацией о влиянии низкого уровня витамина D или недостаточного потребления кальция на течение активной НОАШ. Однако пациенты с активной НОАШ могут быть подвержены риску низкого содержания витамина D вследствие таких факторов, как диабет 2 типа, ожирение, заболевания почек и пожилой возраст. Вполне вероятно, что основные заинтересованные стороны сочтут прием препаратов кальция и витамина D приемлемым и целесообразным, учитывая их значение для репарации костной ткани. Поэтому, учитывая важность для восстановления костей, отсутствие серьезных побочных эффектов и относительно низкую стоимость, мы предлагаем из прагматических соображений оценить необходимость приема препаратов витамина D и кальция у лиц с активной НОАШ. После начала лечения дозы витамина D и кальция должны подбираться в соответствии с (меж)национальными рекомендациями по коррекции их уровней у лиц с дефицитом витамина D или риском его возникновения и/или недостаточным потреблением кальция.

В итоге, основываясь на косвенных данных, мы предлагаем рассмотреть возможность приема препаратов витамина D и кальция во время лечения активной НОАШ. Нет никаких доказательств в пользу использования каких-либо других фармацевтических вмешательств, поскольку такое лечение будет связано с дополнительными расходами и потенциальными нежелательными эффектами в данной популяции пациентов. Потенциальные нежелательные эффекты включают нарушение заживления костей и ятрогенные переломы.

Клинический вопрос: Ассоциируется ли реконструктивная операция у пациентов с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом с сокращением времени наступления ремиссии, предотвращением развития деформации и ее прогрессирования по сравнению с консервативным лечением?

Рекомендация 24: Мы предлагаем рассмотреть возможность хирургического вмешательства при сочетании активной НОАШ и отсутствии повреждений кожного покрова с нестабильностью суставов стопы и голеностопного сустава и/или деформации стопы с высоким риском развития язвы при ношении разгрузочного устройства, либо при болях, которые не могут быть достаточно стабилизированы посредством ИППП или несъемного ортеза высотой до уровня колена (Условная; Низкий).

Обоснование: Исторически сложилось, что при активной НОАШ не рекомендуется хирургическая реконструкция – в основном из-за опасений по поводу проведения операции в острой стадии остеоартропатии на фоне активного воспаления тканей стопы. Наш систематический обзор не выявил ни одного проспективного рандомизированного исследования, в котором бы сравнивались исходы хирургического и нехирургического лечения при активной НОАШ (22). Мы выявили 1 неконтролируемое ретроспективное исследование, оценивавшее результаты/исходы у пациентов с активной НОАШ и неповрежденным кожным покровом, которым была проведена первичная реконструкция стопы с артродезом (103).



Это исследование было ограничено хирургическим лечением только 14 пациентов с активной НОАШ, локализованной в тарзометатарзальных суставах (Лисфранка), и полученные результаты не могут быть экстраполированы на более проксимальные поражения (например, поперечного сустава предплюсны (Шопара), подтаранного или голеностопного суставов).

Показаниями к хирургическому вмешательству при активной НОАШ являются деформации, сопровождающиеся угрозой возникновения язвенного дефекта; выраженная нестабильность пораженных структур; некупируемый болевой синдром или невозможность иммобилизации стопы в гипсе или несъемном ортезе высотой до уровня колена (39). Как обсуждалось ранее, деформация, связанная с угрозой образования язвы стопы, может привести к катастрофическим последствиям, увеличивая риск ампутации в 6–12 раз (10, 11). Наша рекомендация по проведению раннего хирургического вмешательства при активной НОАШ в определенных подгруппах пациентов согласуется с рекомендациями по ведению больных с переломами костей стопы и лодыжек независимо от наличия диабета.

Клинический опыт свидетельствует, что проксимальные деформации заднего отдела стопы, а также голеностопного сустава особенно трудно поддаются лечению с помощью ИПРП или несъемных устройств высотой до уровня колена из-за наличия деформации в коронарной плоскости. Варусные и вальгусные деформации голеностопного сустава и заднего отдела стопы плохо переносятся пациентами вследствие того, что медиальная и латеральная лодыжки прикрыты лишь тонким слоем кожи. Следовательно, ее повреждение и изъязвление на уровне медиальной и латеральной лодыжек могут привести к остеомиелиту. Предыдущее консенсусное заявление МРГДС рекомендовало рассмотреть вопрос о первичном артродезе при активной НОАШ голеностопного сустава с выраженной его деформацией (39).

Реконструктивные операции при НОАШ включают артродез с реконструкцией, удлинение сухожилий, транспозицию сухожилий или частичную остеозэктомия выступающей кости (экзостозэктомия). Хирургическое вмешательство при НОАШ связано с высоким уровнем осложнений, поэтому необходимо учитывать соотношение его риска и пользы. В крупном исследовании на основе базы данных сравнивались результаты артродеза голеностопного сустава в подобранных когортах пациентов с диабетом и НОАШ ($n = 3815$) и с диабетом, но без НОАШ ($n = 3815$) (104). У пациентов с диабетом и НОАШ наблюдалась значительно большая частота ампутаций, удаления металлоконструкций, расхождения краев раны, острого почечного повреждения, пневмонии и инфекции в области оперативного вмешательства по сравнению с пациентами с диабетом, но без НОАШ. Рассматриваемая публикация не была включена в наш систематический обзор, поскольку основным ограничением указанного исследования базы данных была невозможность определить время проведения операции по отношению к стадии заболевания (активная стадия или ремиссия), однако эти данные подчеркивают риск хирургического вмешательства у пациентов с НОАШ.

Хотя реконструкция НОАШ связана с высокими первоначальными затратами, выполнение ее на ранних стадиях заболевания, по нашему мнению, оправданно для пациентов, которые не поддаются успешному лечению с помощью индивидуальной разгрузочной повязки или несъемных устройств высотой до уровня колена.



Поскольку реконструкция НОАШ является сложной процедурой, связанной с относительно высоким уровнем осложнений, необходимо выбрать экономически эффективную стратегию в отношении фиксации и наращивания костного трансплантата при оперативном лечении, добиваясь при этом высокой частоты благоприятных исходов. При составлении нашего систематического обзора не выявлено ни одного исследования, которое бы подтверждало преимущество или специфичность какого-либо метода фиксации (например, внутренней или внешней) при лечении активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом. Решение об использовании внешней или внутренней фиксации во многом зависит от предпочтений и опыта хирурга.

Цель хирургической реконструкции для пациента с активной НОАШ – это восстановление плантиградской (плоской) стопы, которая менее подвержена образованию язв(-ы), поскольку плантарное давление перераспределяется по всей стопе. Осложнения хирургического вмешательства включают раневую инфекцию, расхождение краев раны, отсутствие консолидации, несостоятельность металлоконструкций и необходимость дальнейшего лечения. В отношении хирургического вмешательства при активной НОАШ уровень доказательной базы низкий, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при активной НОАШ у пациентов с неповрежденным кожным покровом разгрузка с помощью устройств высотой до уровня колена имеет преимущество перед хирургическим вмешательством. Поэтому перед проведением операции при активной НОАШ мы рекомендуем период нехирургического лечения, включающий иммобилизацию и уменьшение отека мягких тканей стопы, чтобы уменьшить выраженность воспаления до выполнения хирургического вмешательства. Ресурсы и затраты, связанные с хирургическим вмешательством, выше, чем при лечении пациентов с разгрузкой при помощи устройства высотой до уровня колена. В основанном на модели Маркова исследовании, проведенном Albright и соавт. (105), авторы предположили, что наиболее эффективной стратегией при нестабильной НОАШ с неповрежденным кожным покровом в случае поражения среднего отдела стопы является хирургическая реконструкция, несмотря на высокие первоначальные затраты. На сегодняшний день эта стратегия не подтверждена ни одной клинической серией наблюдений. Поскольку наши рекомендации основаны в основном на косвенных данных и экспертных мнениях, мы оценили их как условные. С учетом описанных выше факторов неопределенности, потенциальных осложнений операции и более высокого начального объема затрат при оперативном лечении необходимо тщательно сопоставить потенциальный положительный эффект хирургического вмешательства с риском вреда у каждого пациента. Окончательный выбор должен быть сделан хорошо информированным пациентом в рамках процесса совместного принятия решений, а хирургическая реконструкция должна выполняться специалистом, имеющим достаточный опыт в хирургии стопы у пациентов высокого риска с диабетической НОАШ.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОВТОРНОЙ АКТИВАЦИИ

Клинический вопрос: Следует ли отдавать предпочтение ортопедической обуви в сравнении с обычной для предотвращения повторной активации остеоартропатии при достижении ремиссии у пациентов с диабетом и активной НОАШ с неповрежденным кожным покровом?



Рекомендация 25: Для предотвращения повторной активации НОАШ пациентам с диабетом с неповрежденным кожным покровом, лечившимся от активной НОАШ с помощью разгрузочного устройства и находящимся в стадии ремиссии, рекомендуются обувь и/или ортез, которые наилучшим образом соответствуют форме стопы и голеностопного сустава и поддерживают ее (Сильная; Умеренный).

Рекомендация 26: При наличии деформации и/или нестабильности сустава для оптимизации распределения плантарного давления у пациентов с диабетом, с неповрежденным кожным покровом, лечившихся по поводу активной НОАШ и находящихся в стадии ремиссии, следует использовать индивидуальные приспособления ниже уровня колена для дополнительной защиты (Сильная; Умеренный).

Обоснование: На основании проведенного систематического обзора мы не выявили доказательств, подтверждающих, что ортопедическая обувь превосходит обычную в плане предотвращения повторной активации активной НОАШ (22). Несмотря на недостаточный объем данных, мы рекомендуем выбирать обувь, которая наилучшим образом соответствует форме стопы (обеих стоп) и поддерживает ее, чтобы помочь предотвратить повторную активацию остеоартропатии у пациентов, находящихся в стадии ремиссии. При повышенном риске образования язв в результате деформации, связанной с НОАШ, важно, чтобы обувь подходила пациенту, защищала его стопу и учитывала ее форму; это требование включает достаточную для конкретной стопы длину, ширину и глубину обуви. При наличии деформации стопы и/или голеностопного сустава становится еще более важным изменить биомеханику стопы и уменьшить плантарное давление на области, подверженные риску. Для этого могут потребоваться индивидуально изготовленная обувь, индивидуально изготовленные ортопедические стельки или ортезы (или аппараты) ниже уровня колена. Поэтому вторая часть нашей рекомендации заключается в том, что в отношении пациентов с диабетом и НОАШ, которые прошли лечение и находятся в стадии ремиссии, следует рассмотреть вопрос о назначении индивидуально изготовленных ортопедических изделий для снижения (перераспределения) плантарного давления. При назначении индивидуальных ортопедических стелек следует использовать обувь с увеличенной глубиной, чтобы учесть увеличенную толщину такой стельки.

Несмотря на отсутствие доказательств, мы определенно уверены в том, что ортопедическая обувь принесет пользу в плане снижения вероятности повторной активации НОАШ и уменьшения механического воздействия на стопу. Наша рекомендация согласуется с рекомендациями МРГДС по профилактике язв(-ы) стопы (24). Система стратификации риска МРГДС определяет лиц с УЗЧ и деформацией стопы, вторичной по отношению к НОАШ, как имеющих повышенный риск развития язв. Учитывая потенциальную пользу от дополнительной стабильности голеностопного сустава, мы рекомендуем съемные разгрузочные приспособления высотой до уровня коленного сустава вместо приспособлений до уровня голеностопного сустава пациентам, которым требуется длительная стабильность последнего. Мы отдаем предпочтение индивидуальным устройствам, таким как Charcot Restraint Orthotic Walker (CROW) - изготовленные по слепку пластиковые голеностопные ортезы, а также металлические ортезы или аппараты с двойной вертикальной фиксацией, которые крепятся к обуви для обеспечения поддержки голеностопного сустава.



Основным неблагоприятным эффектом обуви, стелек и ортезов у пациентов с нейропатией при диабете является ятрогенное образование язв из-за плохо подобранной обуви или ортопедических приспособлений. Поскольку пациенты с УЗЧ не могут адекватно оценивать соответствие обуви конфигурации стопы, обувь и другие ортопедические изделия должны оцениваться специалистами, обученными соответствующим образом. Преимущества предписанной обуви, ортезов и других ортопедических изделий перевешивают низкую частоту образования язв; за дополнительной информацией мы отсылаем читателя к Руководству МРГДС по профилактике язвенных дефектов стоп(-ы) при диабете (24).

Несмотря на отсутствие соответствующих доказательств, мы считаем, что пораженную стопу следует постепенно переводить на рекомендованную обувь и на этом этапе также постепенно увеличивать амбулаторную нагрузку. Резкая повторяющаяся нагрузка на стопу может привести к повторной активации НОАШ. Кроме того, из-за воспалительного процесса и длительной иммобилизации скелет стопы, вероятно, может стать остеопоротическим (106, 107). Быстрый и ускоренный переход к неограниченной ходьбе и повышенной нагрузке на стопу может привести, по нашему клиническому опыту, к остеопоротическим переломам.

ПРИОРИТЕТЫ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как отмечается в настоящем Руководстве и в систематическом обзоре (22), существует острая необходимость в дальнейших клинических исследованиях в области активной НОАШ. Наш систематический обзор выявил множество областей, в которых отсутствуют высококачественные доказательства. Хотя НОАШ считается «редким» заболеванием, число пациентов с ним, вероятно, выше, чем можно предположить, вследствие неправильного диагноза и недостаточной осведомленности.

Основываясь на результатах систематического обзора (22) и последующей разработки рекомендаций, мы считаем следующие темы ключевыми для будущих исследований:

Диагностика и мониторинг: Одним из основных вопросов, требующих решения, является разработка четко определенных и подтвержденных, объективных и воспроизводимых критериев для диагностики активной НОАШ, мониторинга активности заболевания и установления ремиссии. Не существует исследований, которые бы демонстрировали точность измерения локальной температуры кожи стоп для диагностики активности заболевания или наличия его ремиссии. В частности, диагностическая точность часто используемой точки отсечения значения температуры кожи стоп $\leq 2^\circ \text{C}$ не была продемонстрирована в клинических исследованиях и требует дальнейшего изучения. Кроме того, мы не знаем, какой конкретный прибор или протокол для инфракрасной термометрии обеспечивает наиболее точный метод измерения температуры кожи стоп. Так, могут быть полезны исследования, оценивающие использование амбулаторного мониторинга с помощью приборов инфракрасной термометрии для отслеживания активности заболевания. Это позволит пациенту поддерживать связь с клиникой без необходимости частого ее посещения, а также быстро выявлять изменения в состоянии стопы и обращаться за советом.



Также необходимы дальнейшие исследования по мониторингу активности заболевания с точки зрения визуализации. Хотя МРТ позволяет с высокой чувствительностью выявить активную НОАШ, изменения на МРТ могут сохраняться после разрешения клинических симптомов активной НОАШ.

Разгрузка: Несмотря на то что многие авторы считают ИПРП «золотым стандартом» разгрузки у пациентов с активной НОАШ, дальнейшие исследования могут помочь продемонстрировать, какой метод разгрузки наиболее эффективен для достижения ремиссии, приемлем для пациентов с НОАШ с учетом социально-экономических факторов и экономически выгоден.

Нагрузка на пораженную стопу во время иммобилизации: Необходимы исследования, позволяющие определить, может ли перенос (перераспределение) веса в разгрузочном устройстве негативно повлиять на время достижения ремиссии и развитие/прогрессирование существующей деформации.

Фармакологическое лечение: Мы предполагаем, что потенциальная эффективность деносумаба и ингибиторов фактора некроза опухоли может быть изучена в будущих РКИ, для того чтобы оценить пользу, риски и экономическую эффективность этих потенциально полезных методов лечения.

Хирургическое вмешательство: Необходимо провести исследования, чтобы определить, может ли раннее хирургическое вмешательство во время активной фазы НОАШ улучшить результаты лечения (предотвращение деформации, уменьшение времени наступления ремиссии) по сравнению со стандартной разгрузкой.

Факторы риска/генетика: Необходима дальнейшая работа по выявлению факторов риска, связанных с развитием активной НОАШ. Она возникает не у всех лиц с диабетом и нейропатией, поэтому выявление факторов риска/генетических маркеров/скрининговых инструментов для оценки степени риска возникновения активной НОАШ имеет большое значение для профилактики осложнений, связанных с этим заболеванием.

В целом качество исследований, посвященных диагностике и вмешательствам при активной НОАШ (как и способов их представления) за редкими исключениями было низким. Как правило, исследования были недостаточно мощными, незаслепленными и не включали значимых клинических результатов/исходов, таких как предотвращение деформации. Для достижения прогресса в этой области с помощью более качественных исследований необходимо прийти к консенсусу в отношении соответствующего отбора/характеристик участников, методов мониторинга заболевания, определения объективных конечных точек, систематического мониторинга побочных эффектов, внедрения стандартов лечения для всех пациентов и длительности наблюдения за ними для отслеживания рецидивов.



ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Рекомендации, содержащиеся в настоящем Руководстве, получены на основе систематического обзора (22) всех доступных публикаций; в случае отсутствия доказательств рекомендации основывались на экспертных мнениях и сложившейся практике. Эти рекомендации предназначены для медицинских работников, осуществляющих лечение лиц с диабетом и активной НОАШ. Раннее распознавание активной НОАШ стопы и голеностопного сустава и быстрое внедрение научно обоснованного лечения может снизить заболеваемость и повысить вероятность удовлетворительного исхода у лиц с активной НОАШ. Медицинские работники в составе междисциплинарной команды способны лечить это заболевание оптимальным образом. Разгрузка с помощью ИПРП или несъемного устройства высотой до уровня колена является наиболее важным вмешательством с самыми убедительными доказательствами для лечения активной НОАШ. Пациентам с диабетом и нейропатией, у которых наблюдаются клинические признаки острого воспаления стопы (гиперемия, локальное повышение температуры кожи и отек мягких тканей) наряду с нормальной рентгенологической картиной, рекомендуется провести расширенную визуализацию. В настоящее время МРТ – это лучший метод визуализации, поскольку он позволяет оценить состояние костей, суставов, связок и сухожилий. Разгрузку с помощью ИПРП или несъемного устройства до уровня колена следует проводить как можно скорее, не откладывая ее в ожидании результатов расширенного обследования.

Наш систематический обзор (22) показал, что современных высококачественных данных о диагностике, лечении и прогнозе активной НОАШ недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования для решения вопросов, связанных с этой сложной проблемой. Мы призываем наших коллег, оказывающих помощь пациентам с НОАШ, рассмотреть возможность разработки некоторых форм наблюдения (например, регистров и маршрутизации) с целью мониторинга и попытки улучшения исходов у пациентов с НОАШ. Мы призываем наших коллег-исследователей рассматривать ключевые спорные области в качестве платформы для проведения хорошо спланированных исследований в области НОАШ. Будущие исследования должны быть посвящены как нехирургическому, так и хирургическому лечению, чтобы лучше информировать сообщество специалистов по диабет-ассоциированным заболеваниям стопы о наиболее эффективном лечении пациентов с диабетом и НОАШ. Для обеспечения проведения исследований с достаточным качеством следует определить основные параметры, необходимые для планирования, проведения и отчетности исследований, и впоследствии внедрить эти параметры в исследования НОАШ, чтобы добиться значимого прогресса в ее лечении.



БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы хотели бы выразить признательность за экспертную оценку клинических вопросов и проекта Руководства, проведенную Фрэн Гейм (Fran Game) и Редакционной коллегией МРГДС, а также следующим международным экспертам: Расмус Бо Янсен (Rasmus Bo Jansen), Дания; Патрик Бернс (Patrick Burns), США; Роберт Фрикберг (Robert Frykberg), Соединенные Штаты Америки; Вену Кавартану (Venu Kavarthapu), Великобритания; Армин Коллер (Armin Koller), Германия; Джордж Т. Лю (George T. Liu), США, также от имени Американской коллегии хирургов стопы и голеностопного сустава (American College of Foot and Ankle Surgeons); Николас Лоури (Nicholas Lowery), США; Фермин Мартинес (Fermin Martinez), Мексика; Эндрю Мейр (Andrew Meyr), США; Лука Далла Паола (Luca Dalla Paola), Италия; Дарио Питокко (Dario Pitocco), Италия; Ли Роджерс (Lee Rogers), США, также от имени Американской ассоциации подиатров (American Podiatric Association); Хуан Мануэль Риос Рух (Juan Manuel Rios Ruh), Испания; Луиджи Уччоли (Luigi Uccioli), Италия; Виджай Вишванатан (Vijay Viswanathan), Индия, также от имени D-Foot International.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Подготовка Руководства МРГДС 2023 г. поддержана неограниченными грантами от компаний: Advanced Oxygen Therapy Inc, Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. Эти спонсоры не взаимодействовали во время написания Руководства с членами рабочей группы по систематическим обзорам литературы или Руководствам и не были ознакомлены с текстами ни одного из Руководств или документов, связанных с Руководством, до их публикации. Со всеми индивидуальными КИ можно ознакомиться на сайте www.iwgdfguidelines.org/charcot.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) Metcalf L, Musgrove M, Bentley J, Berrington R, Bunting D, Mousley M, et al. Prevalence of active Charcot disease in the East Midlands of England. *Diabet Med*. 2018;35(10):1371–4.
- (2) O’Loughlin A, Kellegher E, McCusker C, Canavan R. Diabetic Charcot neuroarthropathy: prevalence, demographics and outcome in a regional referral centre. *Ir J Med Sci*. 2017;186(1):151–6.
- (3) Svendsen OL, Rabe OC, Winther-Jensen M, Allin KH. How Common Is the Rare Charcot Foot in Patients With Diabetes? *Diabetes Care*. 2021;44(4):e62–3.
- (4) International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed., 2021. Brussels, Belgium. Available at: www.diabetesatlas.org (accessed August 9, 2022).
- (5) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
- (6) Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life in patients with diabetes: a comparison of patients with and without Charcot neuroarthropathy. *Foot Ankle Int*. 2014;35(3):195–200.
- (7) Hogg FR, Peach G, Price P, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Measures of health-related quality of life in diabetes-related foot disease: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(3):552–65.
- (8) Pakarinen TK, Laine HJ, Maenpaa H, Mattila P, Lahtela J. Long-term outcome and quality of life in patients with Charcot foot. *Foot Ankle Surg*. 2009;15(4):187–91.
- (9) Gooday C, Hardeman W, Game F, Woodburn J, Poland F. A qualitative study to understand people’s experiences of living with Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 2022;39(6):e14784.
- (10) Sohn MW, Stuck RM, Pinzur M, Lee TA, Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):98–100.
- (11) Wukich DK, Sadoskas D, Vaudreuil NJ, Fourman M. Comparison of Diabetic Charcot Patients With and Without Foot Wounds. *Foot Ankle Int*. 2017;38(2):140–8.
- (12) Fejfarova V, Jirkovska A, Dragomirecka E, Game F, Bem R, Dubsky M, et al. Does the diabetic foot have a significant impact on selected psychological or social characteristics of patients with diabetes mellitus? *J Diabetes Res*. 2014;2014:371938.
- (13) Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):16.
- (14) Jeffcoate W, Game F. The Charcot Foot Reflects a Response to Injury That Is Critically Distorted by Preexisting Nerve Damage: An Imperfect Storm. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1691–7.
- (15) Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, Ciaprini C, Cavazza A, Giurato L, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot. *Diabetes Care*. 2010;33(2):350–5.
- (16) Mabilieu G, Petrova NL, Edmonds ME, Sabokbar A. Increased osteoclastic activity in acute Charcot’s osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Diabetologia*. 2008;51(6):1035–40.



- (17) Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF-alpha Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *J Diabetes Res.* 2015;2015:917945.
- (18) Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Novel use of a Dektak 150 surface profiler unmasks differences in resorption pit profiles between control and Charcot patient osteoclasts. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(4):403–11.
- (19) Pitocco D, Zelano G, Gioffre G, Di Stasio E, Zaccardi F, Martini F, et al. Association between osteoprotegerin G1181C and T245G polymorphisms and diabetic Charcot neuroarthropathy: a case-control study. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1694–7.
- (20) Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Wegrzyn G, Jakobkiewicz-Banecka J. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. *Sci Rep.* 2017;7(1):501.
- (21) Korzon-Burakowska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Fiedosiuk A, Petrova N, Koblik T, Gabig-Ciminska M, et al. Osteoprotegerin gene polymorphism in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med.* 2012;29(6):771–5.
- (22) Raspovic KM, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chabra A, et al. Diagnosis and Treatment of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3653.
- (23) Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3647.
- (24) Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3651.
- (25) Chen P, Vilorio NC, Dhatriya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3644.
- (26) Fitridge R, Chuter VH, Mills JL, Hinchliffe RJ, Azuma N, Behrendt C-A, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; in press.
- (27) Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Sirisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3648.
- (28) Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;e3657.
- (29) Senneville É, Albalawi Z, Van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;in press.
- (30) Shibata T, Tada K, Hashizume C. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(5):749–56.
- (31) Chantelau EA, Grutzner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13948.



- (32) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
- (33) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- (34) Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. GRADE Handbook 2013. Available from: gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.
- (35) Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2022.
- (36) Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;e3656.
- (37) Chantelau E. The perils of procrastination: Effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. *Diabetic Medicine*. 2005;22(12):1707–12.
- (38) Wukich DK, Sung W, Wipf SA, Armstrong DG. The consequences of complacency: managing the effects of unrecognized Charcot feet. *Diabet Med*. 2011;28(2):195–8.
- (39) Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123–9.
- (40) D. Hernandez-Contreras HP-B, J. Rangel-Magdaleno, J. Gonzalez-Bernal. Narrative review: Diabetic foot and infrared thermography. *Infrared Physics & Technology*. 2016;78:105–17.
- (41) Bem R, Jirkovska A, Dubsky M, Fejfarova V, Buncova M, Skibova J, et al. Role of quantitative bone scanning in the assessment of bone turnover in patients with Charcot foot. *Diabetes Care*. 2010;33(2):348–9.
- (42) Armstrong DG, Lavery LA, Liswood PJ, Todd WF, Tredwell JA. Infrared dermal thermometry for the high-risk diabetic foot. *Physical Therapy*. 1997;77(2):169–77.
- (43) Jones PJ, Davies MJ, Webb D, Berrington R, Frykberg RG. Contralateral foot temperature monitoring during Charcot immobilisation: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023:e3619.
- (44) Macdonald A, Petrova N, Ainarkar S, Allen J, Plassmann P, Whittam A, et al. Thermal symmetry of healthy feet: a precursor to a thermal study of diabetic feet prior to skin breakdown. *Physiol Meas*. 2017;38(1):33–44.
- (45) Macdonald A, Petrova N, Ainarker S, Allen J, Lomas C, Tang W, et al. Between visit variability of thermal imaging of feet in people attending podiatric clinics with diabetic neuropathy at high risk of developing foot ulcers. *Physiol Meas*. 2019;40(8):084004.
- (46) Dallimore SM, Puli N, Kim D, Kaminski MR. Infrared dermal thermometry is highly reliable in the assessment of patients with Charcot neuroarthropathy. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):56.
- (47) Fletcher T, Whittam A, Simpson R, Machin G. Comparison of non-contact infrared skin thermometers. *J Med Eng Technol*. 2018;42(2):65–71.
- (48) Gooday C, Gray K, Game F, Woodburn J, Poland F, Hardeman W. Systematic review of techniques to monitor remission of acute Charcot neuroarthropathy in people with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3328.
- (49) Armstrong DG, Lavery LA. Monitoring healing of acute Charcot's arthropathy with infrared dermal thermometry. *J Rehabil Res Dev*. 1997;34(3):317–21.



- (50) De Bruijn J, Hagemeijer NC, Rikken QGH, Husseini JS, Saengsin J, Kerkhoffs G, et al. Lisfranc injury: Refined diagnostic methodology using weightbearing and non-weightbearing radiographs. *Injury*. 2022;53(6):2318–25.
- (51) Chantelau E, Poll LW. Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography – an observational study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2006;114(8):428–31.
- (52) Chantelau E, Richter A, Ghassem-Zadeh N, Poll LW. "Silent" bone stress injuries in the feet of diabetic patients with polyneuropathy: A report on 12 cases. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2007;127(3):171–7.
- (53) Chantelau EA, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging – a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13831.
- (54) Chantelau E-A, Antoniou S, Zweck B, Haage P. Follow up of MRI bone marrow edema in the treated diabetic Charcot foot – a review of patient charts. *Diabetic foot & ankle*. 2018;9(1):1466611.
- (55) Gooday C, Game F, Woodburn J, Poland F, Sims E, Dhatariya K, et al. A randomised feasibility study of serial magnetic resonance imaging to reduce treatment times in Charcot neuroarthropathy in people with diabetes (CADOM). *J Foot Ankle Res*. 2023;16(1):2.
- (56) Ahluwalia R, Bilal A, Petrova N, Boddhu K, Manu C, Vas P, et al. The role of bone scintigraphy with SPECT/CT in the characterization and early diagnosis of stage 0 charcot neuroarthropathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):1–14.
- (57) Fosbol M, Reving S, Petersen EH, Rossing P, Lajer M, Zerahn B. Three-phase bone scintigraphy for diagnosis of Charcot neuropathic osteoarthropathy in the diabetic foot – does quantitative data improve diagnostic value? *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2017;37(1):30–6.
- (58) Ruotolo V, Di Pietro B, Giurato L, Masala S, Meloni M, Schillaci O, et al. A new natural history of Charcot foot: Clinical evolution and final outcome of stage 0 Charcot neuroarthropathy in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(7):506–9.
- (59) Ludlow JB. Hand-wrist, knee, and foot-ankle dosimetry and image quality measurements of a novel extremity imaging unit providing CBCT and 2D imaging options. *Med Phys*. 2018;45(11):4955–63.
- (60) Manning BT, Bohl DD, Idarraga AJP, Holmes GB, Lee S, Lin JL, et al. Patient Knowledge Regarding Radiation Exposure From Foot and Ankle Imaging. *Foot Ankle Spec*. 2020;13(4):324–9.
- (61) Addala TE, Greffier J, Hamard A, Snene F, Bobbia X, Bastide S, et al. Early results of ultra-low-dose CT-scan for extremity traumas in emergency room. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(8):4248–58.
- (62) Petrova NL, Dew TK, Musto RL, Sherwood RA, Bates M, Moniz CF, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. *Diabetic Medicine*. 2015;32(2):267–73.
- (63) Petrova NL, Moniz C, Elias DA, Buxton-Thomas M, Bates M, Edmonds ME. Is there a systemic inflammatory response in the acute Charcot foot? *Diabetes Care*. 2007;30(4):997–8.
- (64) Folestad A, Alund M, Asteberg S, Fowelin J, Aurell Y, Gothlin J, et al. IL-17 cytokines in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients: a prospective 2 year follow-up study. *Journal of foot and ankle research*. 2015;8:39.



- (65) Schara K, Stukelj R, Krek JL, Lakota K, Sodin-Semrl S, Boulton AJM, et al. A study of extracellular vesicle concentration in active diabetic Charcot neuroarthropathy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;98:58–63.
- (66) Hingsammer AM, Bauer D, Renner N, Borbas P, Boeni T, Berli M. Correlation of Systemic Inflammatory Markers With Radiographic Stages of Charcot Osteoarthropathy. *Foot Ankle Int*. 2016;37(9):924–8.
- (67) Gough A, Abraha H, Li F, Purewal TS, Foster AV, Watkins PJ, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med*. 1997;14(7):527–31.
- (68) Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3280.
- (69) Zampa V, Bargellini I, Rizzo L, Turini F, Ortori S, Piaggese A, et al. Role of Dynamic MRI in the follow-up of acute Charcot foot in patients with diabetes mellitus. *Skeletal Radiology*. 2011;40(8):991–9.
- (70) Moura-Neto A, Fernandes TD, Zantut-Wittmann DE, Trevisan RO, Sakaki MH, Santos ALG, et al. Charcot foot: Skin temperature as a good clinical parameter for predicting disease outcome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;96(2):e11–4.
- (71) Schlossbauer T, Mioc T, Sommerey S, Kessler SB, Reiser MF, Pfeifer KJ. Magnetic resonance imaging in early stage charcot arthropathy: correlation of imaging findings and clinical symptoms. *European Journal of Medical Research*. 2008;13(9):409–14.
- (72) Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3274.
- (73) Pickwell KM, van Kroonenburgh MJ, Weijers RE, van Hirtum PV, Huijberts MS, Schaper NC. F-18 FDG PET/CT scanning in Charcot disease: a brief report. *Clin Nucl Med*. 2011;36(1):8–10.
- (74) Vallier HA. Fractures of the Talus: State of the Art. *J Orthop Trauma*. 2015;29(9):385–92.
- (75) Patel KA, Christopher ZK, Drakos MC, O'Malley MJ. Navicular Stress Fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(4):148–57.
- (76) Mandell JC, Khurana B, Smith SE. Stress fractures of the foot and ankle, part 2: site-specific etiology, imaging, and treatment, and differential diagnosis. *Skeletal Radiol*. 2017;46(9):1165–86.
- (77) Begg L, McLaughlin P, Vicaretti M, Fletcher J, Burns J. Total contact cast wall load in patients with a plantar forefoot ulcer and diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2016;9:2.
- (78) Majid U, Argaez C. Off-Loading Devices for People with Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Rapid Qualitative Review. *CADTH Rapid Response Reports*. Ottawa (ON) 2020.
- (79) Riopelle A, LeDuc R, Wesolowski M, Schiff AP, Pinzur MS. Risk of Complications With the Total Contact Cast in Diabetic Foot Disorders. *Foot Ankle Spec*. 2021;14(1):25–31.
- (80) Game FL, Catlow R, Jones GR, Edmonds ME, Jude EB, Rayman G, et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: The CDUK study. *Diabetologia*. 2012;55(1):32–5.
- (81) Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, Nakash R, Cooke MW, Collaborative Ankle Support T. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9663):575–81.



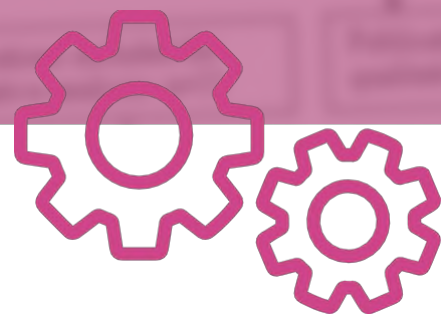
- (82) Milne TE, Rogers JR, Kinnear EM, Martin HV, Lazzarini PA, Quinton TR, et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2013;6(1):30.
- (83) Kimmerle R, Chantelau E. Weight-bearing intensity produces Charcot deformity in injured neuropathic feet in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(6):360–4.
- (84) Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care.* 2000;23(6):796–800.
- (85) Christensen TM, Gade-Rasmussen B, Pedersen LW, Hommel E, Holstein PE, Svendsen OL. Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteo-arthropathy treated with less restrictive regimen with removable walker. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2012;26(5):430–4.
- (86) Griffiths DA, Kaminski MR. Duration of total contact casting for resolution of acute Charcot foot: a retrospective cohort study. *Journal of Foot and Ankle Research.* 2021;14(1):44.
- (87) Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK, van Kan L, Stienen N, Winkens B, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(3):490–8.
- (88) Sinacore DR. Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus: Healing times by foot location. *Journal of Diabetes and its Complications.* 1998;12(5):287–93.
- (89) NICE: Diabetic foot problems: prevention and management. www.nice.org.uk/guidance/ng19.
- (90) Pinzur MS, Shields N, Trepman E, Dawson P, Evans A. Current practice patterns in the treatment of Charcot foot. *Foot Ankle Int.* 2000;21(11):916–20.
- (91) O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, eds. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology).* Advances in Patient Safety. Rockville (MD) 2005.
- (92) Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, et al. Bisphosphonates in the treatment of charcot neuroarthropathy: A double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2001;44(11):2032–7.
- (93) Bharath R, Bal A, Sundaram S, Unnikrishnan AG, Praveen VP, Bhavani N, et al. A comparative study of zoledronic acid and once weekly Alendronate in the management of acute Charcot arthropathy of foot in patients with diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013;17(1):110–6.
- (94) Pakarinen T-K, Laine H-J, Maenpaa H, Mattila P, Lahtela J. The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy: a pilot randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1514–6.
- (95) Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1214–5.
- (96) Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes care.* 2006;29(6):1392–4.
- (97) Petrova NL, Donaldson NK, Bates M, Tang W, Jemmott T, Morris V, et al. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Resolution of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1613–21.
- (98) Das L, Bhansali A, Prakash M, Jude EB, Rastogi A. Effect of Methylprednisolone or Zoledronic Acid on Resolution of Active Charcot Neuroarthropathy in Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care.* 2019.



- (99) Busch-Westbroek TE, Delpeut K, Balm R, Bus SA, Schepers T, Peters EJ, et al. Effect of Single Dose of RANKL Antibody Treatment on Acute Charcot Neuro-osteoarthropathy of the Foot. *Diabetes Care*. 2018;41(3):e21–2.
- (100) Rafiq S, Jeppesen PB. Is Hypovitaminosis D Related to Incidence of Type 2 Diabetes and High Fasting Glucose Level in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2018;10(1).
- (101) Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle*. 2019;10(1):1579631.
- (102) Chevalley T, Brandi ML, Cavalier E, Harvey NC, Iolascon G, Cooper C, et al. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in patients operated for an osteoporotic fracture? *Osteoporos Int*. 2021;32(10):1921–35.
- (103) Simon SR, Tejwani SG, Wilson DL, Santner TJ, Denniston NL. Arthrodesis as an early alternative to nonoperative management of Charcot arthropathy of the diabetic foot. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82-A(7):939–50.
- (104) Wang BK, Wukich DK, Sambandam S. Complications from ankle arthrodesis in diabetes-related Charcot foot syndrome. *J Diabetes Complications*. 2021;35(12):108071.
- (105) Albright RH, Joseph RM, Wukich DK, Armstrong DG, Fleischer AE. Is Reconstruction of Unstable Midfoot Charcot Neuroarthropathy Cost Effective from a US Payer's Perspective? *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478(12):2869–88.
- (106) Gutekunst DJ, Smith KE, Commean PK, Bohnert KL, Prior FW, Sinacore DR. Impact of Charcot neuroarthropathy on metatarsal bone mineral density and geometric strength indices. *Bone*. 2013;52(1):407–13.
- (107) Petrova NL, Edmonds ME. A prospective study of calcaneal bone mineral density in acute Charcot osteoarthropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2254–6.

Стандарты разработки и методология Руководств IWGDF по заболеваниям стопы при диабете

Издание 2023 года



Руководства IWGDF 2023 года
по профилактике и лечению
заболеваний стопы при диабете



АВТОРЫ

Sicco A. Bus^{1,2}, Matilde Monteiro-Soares^{3,4,5},
Fran Game⁶, Jaap J. van Netten^{1,2}, Jan Apelqvist⁷,
Robert Fitridge⁸, Eric Senneville⁹, Nicolaas C.
Schaper¹⁰, on behalf of the IWGDF Editorial Board

ИНСТИТУТЫ

¹ Amsterdam UMC, University of Amsterdam,
Department of Rehabilitation Medicine, Amsterdam,
the Netherlands

² Amsterdam Movement Sciences, program
Rehabilitation & Development, Amsterdam, the
Netherlands

³ Higher School of Health of the Portuguese Red Cross,
Lisbon, Portugal

⁴ Department of Community Medicine, Information and
Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty of Medicine,
University of Porto, Porto, Portugal

⁵ RISE@ CINTESIS, Faculty of Medicine, Oporto University,
Porto, Portugal

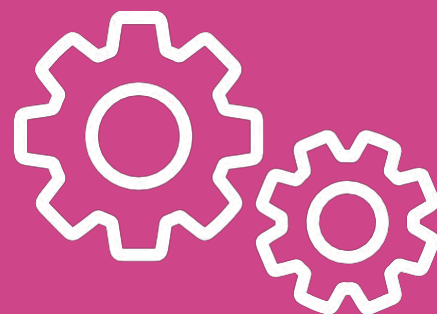
⁶ Department of Diabetes and Endocrinology, University
Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust,
Derby, UK

⁷ Department of Endocrinology, University Hospital of
Malmö, Sweden

⁸ Discipline of Surgery, The University of Adelaide and
Vascular and Endovascular Service, Royal Adelaide
Hospital, Adelaide, Australia

⁹ Department of Infectious Diseases, Gustave Dron
Hospital, Tourcoing, France

¹⁰ Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI
Institute, Maastricht, the Netherlands





КРАТКИЙ ОБЗОР

Заболевания стопы при диабете – это источник страданий для пациентов и социальных издержек для общества. Инвестирование в доказательные международные руководства по лечению заболеваний стопы при диабете важно с точки зрения снижения этого бремени и издержек, при условии, что руководства ориентированы на результаты/исходы, важные для основных заинтересованных сторон, основаны на фактических данных и надлежащим образом реализуются.

Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС) с 1999 г. публикует регулярно обновляемые международные доказательные Руководства. Издание 2023 г. составлено с использованием методологии GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation – Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций). Методология охватывает формулирование соответствующих клинических вопросов и важных исходов, проведение систематических обзоров литературы и (при необходимости) метаанализов, составление Таблиц итоговых суждений и формулирование рекомендаций, которые отличают конкретность, недвусмысленность и осуществимость, а также изложение ясных обоснований.

В настоящем документе описывается методология Руководств МРГДС издания 2023 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете; издание состоит из 7 глав, каждая из которых подготовлена отдельной рабочей группой международных экспертов. В главах изложены руководящие принципы относительно лечения заболеваний стопы при диабете по следующим вопросам: профилактика; классификация язв стопы при диабете; терапия разгрузкой; заболевание периферических артерий (ЗПА); инфекция, терапия по заживлению ран и активная нейроостеоартропатия Шарко (НОАШ). Основываясь на этих 7 руководствах, Редакционная коллегия МРГДС также составила свод практических руководящих принципов. Каждое руководство прошло через стадию всестороннего рецензирования членами Редакционной коллегии МРГДС, а также независимыми международными экспертами в каждой предметной области.

Мы полагаем, что принятие и реализация Руководств МРГДС 2023 г. специалистами, ответственными органами в области здравоохранения и лицами, ответственными за принятие политических решений, улучшат профилактику и лечение заболеваний стопы при диабете и впоследствии уменьшат бремя этого заболевания для пациентов и общества во всем мире.



ВВЕДЕНИЕ

Глобальная заболеваемость диабетом составила 537 млн человек в 2021 г. и, по оценкам, к 2045 г. это значение вырастет до 783 млн; 75% из пациентов с диабетом живут в странах с низким или средним уровнем дохода (1). Заболевания стоп(-ы) при диабете – это фактор страданий и серьезного бремени для пациентов, а также социальных издержек. Частота и тяжесть заболеваний стоп(-ы) у лиц с диабетом различаются в зависимости от региона, в основном из-за различий в социально-экономических условиях, культурных факторах, а также стандартах и доступности ухода за стопами (2). Язвенное поражение стоп(-ы) – существенная проблема, причем ежегодный уровень заболеваемости составляет ~2-4% в странах с высоким уровнем дохода (3) и, вероятно, даже выше в странах с более низким уровнем дохода, а предполагаемая заболеваемость на протяжении жизни достигает 19–34% (4).

Наиболее важными факторами, лежащими в основе возникновения язв стопы, следует признать периферическую нейропатию, ЗПА, деформации стопы, связанные с двигательной нейропатией, и незначительные травмы стопы (4). В совокупности действия этих факторов пациент подвергается риску язвенного поражения кожи с повышением восприимчивости стопы к инфекции, что представляет собой медицинскую проблему, требующую неотложного решения. Только в $\frac{1}{3}$ случаев язвы стопы при диабете в конечном итоге заживают (5), а в 28% случаев могут привести к ампутации нижней конечности в той или иной форме (6). Каждый год >1 млн пациентов с диабетом теряют по крайней мере часть нижней конечности из-за заболеваний стопы, связанных с диабетом. Это означает, что каждые 20 секунд где-то в мире – по причине диабета – человек теряет нижнюю конечность (7).

Заболевания стопы при диабете – это не только личная трагедия для пациента, но и фактор отрицательного влияния на его семью и существенного финансового бремени в отношении системы здравоохранения и общества в целом. В странах с низким уровнем дохода стоимость лечения сложной язвы стопы при диабете может быть эквивалентна 5,7 размера годового дохода, что потенциально может привести к финансовому краху для пациента и его семьи (8). Инвестирование в научно обоснованные, соответствующие международным стандартам рекомендации по лечению заболеваний стопы при диабете, вероятно, составляет одну из наиболее экономически эффективных форм расходов на здравоохранение, при условии, что они ориентированы на результат, важный для заинтересованных сторон, и должным образом реализуются (9).

МЕЖДУНАРОДНАЯ РАБОЧАЯ ГРУППА ПО ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЕ

Основанная в 1996 г. Международная рабочая группа по диабетической стопе (МРГДС; www.iwgdfguidelines.org) состоит из экспертов в разных дисциплинах, занимающихся лечением пациентов с заболеваниями стопы при диабете. МРГДС стремится предотвращать неблагоприятные последствия диабет-ассоциированных заболеваний стопы путем разработки и регулярного обновления международных Руководств для использования всеми учреждениями и специалистами в области здравоохранения, ведомствами и лицами, ответственными за принятие политических решений. Разработкой и обновлением Руководств занимаются рабочие группы МРГДС.



В 1999 г. МРГДС опубликовала первую версию «Международного консенсуса по диабетической стопе» и «Практических рекомендаций по лечению и профилактике диабетической стопы». Эта публикация переведена на 26 языков, и более 100 000 экземпляров были распространены по всему миру. Поскольку системы здравоохранения и распространенность патологий в разных регионах различаются, Руководства должны быть адаптированы, где это применимо, к местным условиям. После первого издания документы Руководств МРГДС обновлялись 6 раз с 4-летним циклом.

ОТ КОНСЕНСУСА ДО ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ РУКОВОДСТВ

Хотя принципы, на которых основана деятельность МРГДС, остаются неизменными, методология, с помощью которой в течение нескольких последних десятилетий создавались рекомендации и Руководства МРГДС, постоянно развивалась. Первоначальные рекомендации и каждое последующее обновление были разработаны в процессе согласования и сформулированы группой экспертов в конкретной предметной области. Систематические обзоры были введены в 2007 г. и легли в основу рекомендаций. В продолжение многоступенчатого процесса обзора рекомендации пересматривались Редакционной коллегией МРГДС, а затем подвергались критической оценке ее представителями по всему миру в целях издания согласованного текста. Наконец, МРГДС привлекла представителей более чем из 100 стран мира для помощи в реализации рекомендуемых практик. В 2015 г. начался новый этап в разработке рекомендаций МРГДС, ознаменовавшийся внедрением парадигмы GRADE для оценки достоверности доказательств и формулирования рекомендаций для клинической практики на основе как имеющихся доказательств, так и экспертных мнений. В 2019 г. МРГДС сформулировала клинические вопросы и соответствующие исходы в качестве ориентира для систематического обзора и написания рекомендаций, а также представила справочный документ с определениями и критериями наиболее часто используемых терминов в области заболеваний стопы при диабете (10).

ИЗДАНИЕ 2023 г.

В целях разработки Руководств МРГДС 2023 г. Редакционная коллегия пригласила сопредседателей – ключевых исследователей (клиницистов) в рассматриваемой предметной области, вместе с которыми коллегия выбрала международных экспертов на основе соответствующей специализации для составления Руководств и регионального представительства, с тем чтобы каждой из 7 многопрофильных рабочих групп предложить разработать Руководство по одной из следующих тем:

- Профилактика язв(-ы) стопы у пациентов с диабетом.
- Классификация язв стопы при диабете.
- Диагностика и лечение инфекций стопы при диабете.
- Диагностика и лечение заболевания периферических артерий (ЗПА) у пациентов с язвой стопы и диабетом.
- Терапия разгрузкой у пациентов с язвенным поражением стопы при диабете.
- Терапевтическое вмешательство в целях лучшего заживления язв(-ы) стопы при диабете.
- Активная нейроостеоартропатия Шарко (НОАШ).



Первые 6 глав Руководства представляют собой обновления издания 2019 г. по предметным темам, тогда как Руководство по активной нейроостеоартропатии Шарко публикуется в 2023 г. впервые. Все документы доступны на сайте www.iwgdfguidelines.org. Как и в более ранних версиях, Редакционная коллегия МРГДС подготовила документ под названием «Практические рекомендации по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете», основанный на этих 7 Руководствах и задуманный как краткий обзор основных принципов профилактики и лечения заболеваний стопы при диабете. Мы советуем врачам и другим специалистам в области здравоохранения ознакомиться с полным Руководством по каждой теме, которое состоит из конкретных и подробных рекомендаций и обоснований, лежащих в их основе, а также связанных с ними систематических обзоров и подробного обсуждения доказательств. Кроме того, в настоящем издании представлено подробное описание методологии GRADE и процесса разработки рекомендаций и формулирования обоснований.

В 2023 г. мы впервые применили строгий подход к применению парадигмы GRADE («от доказательств к решению»). Все члены рабочих групп прошли обучение по разработке руководств в рамках Международной программы сертификации и аттестации по разработке руководств (www.inguide.org) на уровне члена комиссии по руководству (уровень 1), и не менее 2 членов каждой рабочей группы прошли дополнительное обучение на уровне методиста руководства (уровень 2). Каждая рабочая группа формулировала клинические вопросы и определяла важные исходы, которые были рассмотрены международной группой из независимых экспертов (на основе специализации в области конкретного Руководства и регионального представительства) и впервые – пациентов с личным опытом заболевания, а также Редакционной коллегией МРГДС. Итоговые суждения были основаны на анализе аспектов, важных для определения направления и силы рекомендаций, а именно желаемых и нежелательных эффектов, необходимых ресурсов, постатейных доказательств, категорий ценности, экономической эффективности, принципов равенства, приемлемости и осуществимости.

Рекомендации подробно обсуждались в рамках рабочей группы, а затем вновь с участием сообщества независимых экспертов. Среди нововведений следует отметить процедуру голосования, направленную на повышение общей определенности и ясности документа. Каждый член рабочей группы голосовал за целенаправленность и доказательную силу каждой рекомендации до начала обсуждения; после него голосование проводилось повторно. В составлении Руководств МРГДС 2023 г. приняли участие члены Редакционной коллегии МРГДС (авторы настоящей публикации), а также в общей сложности 69 членов рабочей группы (включая членов Редакционной коллегии) и 119 независимых экспертов и представителей пациентов из 63 стран со всех континентов.

Все 7 Руководств, лежащие в их основе систематические обзоры, практические Руководства, настоящий документ по разработке и методологии, а также документ по определениям и критериям опубликованы в виде статей, находящихся в свободном доступе на сайте www.iwgdfguidelines.org. Мы рекомендуем медицинским специалистам и учреждениям здравоохранения, ведомствам и лицам, ответственным за принятие политических решений, использовать эти Руководства в качестве основы для разработки собственных местных (региональных или национальных) руководств, при создании которых система GRADE окажется полезной.



МЕТОДОЛОГИЯ, ПРИМЕНЯВШАЯСЯ ПРИ СОСТАВЛЕНИИ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ И РУКОВОДСТВ МРГДС 2023 г.

В настоящем разделе описываются различные шаги и методы, реализованные Редакционной коллегией МРГДС для использования многопрофильными рабочими группами при разработке Руководств по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете. Цель состояла в создании высококачественных систематических обзоров для обоснования каждого Руководства, обеспечении согласованности между разработанными Руководствами и, таким образом, составлении высококачественных документов.

При составлении руководств МРГДС следовала парадигме GRADE «от доказательств к решению». Парадигма сформирована вокруг клинических вопросов и соответствующих исходов по каждому вопросу в формате PICO (Patient – Intervention – Comparison – Outcome, Пациент – Терапевтическое Вмешательство – Сравнение – Исход), проведения систематического поиска и оценки имеющихся доказательств, вынесения итоговых суждений с последующей разработкой рекомендаций и их обоснования (11, 12). Ниже подробно описаны 5 ключевых задач при разработке Руководств: i) учреждение многопрофильной экспертной группы для разработки Руководства; ii) определение ключевых клинических вопросов и важных исходов; iii) проведение систематических обзоров и строгая оценка всех доказательств, которые касаются клинических вопросов; iv) оценка ключевых итоговых суждений для каждого клинического вопроса, составление рекомендаций и их обоснование на основе этих суждений, и v) внешнее рецензирование на каждом этапе проекта.

1. Учреждение многосоставной экспертной группы для разработки руководства

Во-первых, в целях составления каждого из 7 Руководств Редакционная коллегия МРГДС пригласила многопрофильную рабочую группу независимых международных экспертов. Международные эксперты были определены как лица, которые имеют значительный опыт в практике или изучении темы Руководства и, вероятно, публиковали труды в соответствующей предметной области. Рабочие группы были составлены так, чтобы обеспечить достаточное представительство различных областей знания (медицина, фундаментальная наука, профессиональная практика) и географических регионов.

В начале проекта каждый член рабочей группы заполнил декларацию интересов по Руководству, в создании которого он участвовал. Декларации опубликованы в сети Интернет на сайте www.iwgdfguidelines.org. Эти декларации контролировались и обновлялись в ходе разработки Руководства, образуя соответствующий пункт повестки дня заседаний рабочей группы.

2. Определение ключевых клинических вопросов и важных исходов

Каждая рабочая группа начинала процесс составления Руководства с формулирования клинических вопросов, предложенных к рассмотрению. Это было сделано для того, чтобы обеспечить и структурировать разработку основанных на доказательствах Руководств в соответствии с возможными вопросами врача или пациента относительно клинической практики лечения заболеваний стопы при диабете.



Вопросы, как правило, касались диагностики, прогноза или лечения, и члены рабочей группы достигали консенсуса по клиническим вопросам, которые они планировали рассмотреть. Клинические вопросы были рассмотрены на предмет их значимости Редакционной коллегией МРГДС и группой приглашенных экспертов (включая лиц с жизненным опытом заболевания) из разных географических регионов, чтобы обеспечить глобальную актуальность проекта для широкого круга медицинских специалистов и людей с заболеванием, а также предоставить наиболее полезную клиническую информацию. Эти эксперты были выбраны рабочими группами под контролем Редакционной коллегии МРГДС. В конечном итоге клинические вопросы были использованы для систематического обзора и составления Руководств.

Клинические вопросы относительно терапевтических вмешательств приняли формат «PICO»: эта аббревиатура включает популяцию (Population) категории риска (Кого вы изучаете?), запланированное вмешательство (Intervention) (Что вы будете делать?), интересующий исход (Outcome) (Каковы последствия вмешательства?). «С» означает сравнение (Comparison) или контроль и представляет основную альтернативу рассматриваемому вмешательству (стандартные процедуры или отсутствие действий). Клинические вопросы, касающиеся диагностики или прогноза, представлены в формате «PECO», который охватывает популяцию (Population), воздействие (оценку) (Evaluation), сравнение (Comparison) и исход (Outcome).

Каждая рабочая группа рассмотрела конкретные исходы, следуя методологии GRADE (13–15). Учитывая отсутствие проверенного набора основных исходов для заболеваний стопы при диабете, в качестве ориентира для определения исходов использовался набор исходов, определенный МРГДС-EWMA (European Wound Management Association – Европейской ассоциацией по лечению ран) (16); в отсутствие такого ориентира использовались экспертные мнения членов рабочей группы. Обширный список потенциальных исходов был ранжирован по важности приглашенными международными экспертами (включая пациентов с личным опытом заболевания) в каждой области с оценкой 1 (не представляет важности), 2 (обладает некоторой важностью) или 3 (обладает большой важностью). Впоследствии каждый член рабочей группы в независимом порядке оценил эти исходы с оценкой от 1 до 9 согласно GRADE, а именно: «не важно для принятия решений» (оценка 1–3,5), «важно, но не критично для принятия решений» (оценка 4–6,5), «критически важно для принятия решений» (оценка 7–9) (17). Были рассчитаны групповые средние значения и медианы, которые обсуждались на встречах со всеми членами рабочей группы до достижения консенсуса. Рабочие группы были проинформированы о том, что критические исходы, которые оказывают относительно большое влияние на принятие решений и рекомендации, наиболее важны для рассмотрения. В качестве последнего шага исходы были сопоставлены с видами терапевтического вмешательства, оцененными в соответствии с клиническими вопросами, причем для каждого вмешательства в зависимости от вопроса рассматривалось максимально возможное количество значимых исходов.

После многоступенчатого процесса пересмотра и рецензирования клинические вопросы и исходы были окончательно сформулированы в феврале 2022 г.



3. Осуществление систематического анализа (и метаанализа)

Каждая рабочая группа выполнила по крайней мере 1 систематический обзор медицинской литературы, призванный сформировать основу для доказательных Руководств. Каждый систематический обзор был подготовлен в соответствии с руководящими принципами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Предпочтительные элементы отчетности о результатах исследований для систематических обзоров и метаанализов) (18, 19) (www.prisma-statement.org). Каждая рабочая группа использовала инструмент AMSTAR для проверки наиболее важных с точки зрения членов группы аспектов конкретного систематического обзора (amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Систематические обзоры были проспективно зарегистрированы в базе данных PROSPERO для систематических обзоров до начала поиска литературы (www.crd.york.ac.uk/prospERO).

При составлении каждого систематического обзора использовались базы данных литературы PubMed (через Medline) и либо EMBASE (через Ovid SP), либо Cochrane, либо обе из них. Каждая рабочая группа разрабатывала строку поиска для соответствующей базы данных. Члены рабочих групп могли консультироваться с медицинским библиографом в целях разработки индивидуальных строк поиска. По своему дизайну исследования, включенные в систематический обзор терапевтических вмешательств, представляли собой рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). В зависимости от количества найденных публикаций с дизайном высокого уровня рабочие группы могли также включить в обзор исследования более низкого уровня, например, нерандомизированные контролируемые исследования, исследования по типу «случай–контроль», когортные исследования, (контролируемые) исследования «до и после», прерванные временные ряды, проспективные и ретроспективные неконтролируемые исследования, поперечные исследования и серии случаев. Отчеты об отдельных случаях в систематические обзоры не вошли. В целях разбора диагностических и прогностических вопросов в обзоры были включены наблюдательные исследования. Если в результате поиска были идентифицированы систематические обзоры (с метаанализом), то для перекрестной проверки (и подтверждения) результатов поиска проводилась проверка ссылок на статьи, представленные в этой публикации, но сам систематический обзор исключался. Поиск литературы осуществлялся на всех языках.

Реестры исследований

Рабочие группы провели поиск в 2 реестрах клинических исследований на предмет проводимых исследований: Международная платформа регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения (International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP)) (apps.who.int/trialsearch/default.aspx) и реестр ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Для поиска соответствующих исследований в этих базах данных использовалась чувствительная (контекстная) строка поиска, полученная из исходной строки поиска для систематического обзора.



Валидационная выборка

Чтобы гарантировать надежность строки поиска, используемой для систематического обзора, перед выполнением поиска литературы рабочие группы создали валидационную (поверочную) выборку из 10–20 известных ключевых публикаций за последние 4 года для каждого систематического обзора. Если какая-либо публикация из выборки не была идентифицирована в ходе выполненного поиска литературы, рабочая группа изменяла строку поиска.

Даты поиска

Поиск литературы на предмет выявления всех систематических обзоров осуществлялся в марте 2022 г. По усмотрению рабочей группы поиск можно было обновить в ноябре 2022 г. Тогда результаты поиска могли охватить все исследования, опубликованные до 1 ноября 2022 г. Чтобы гарантировать надежность строки поиска, используемой для систематического обзора, перед выполнением поиска литературы рабочие группы составили свод проверки из 10–20 ключевых публикаций за последние 4 года для каждого систематического обзора. Если в ходе поиска литературы какая-либо из ключевых публикаций оказывалась упущена в результатах, рабочая группа изменяла строку поиска.

Оценка полученных в результате поиска публикаций

2 члена каждой рабочей группы независимо друг от друга рассматривали публикации по названию и аннотации, чтобы оценить их пригодность для включения в анализ на основе 4 критериев, которые были адаптированы к конкретным рассматриваемым вопросам: популяция; дизайн исследования; исходы и терапевтическое вмешательство или воздействие/оценка. Публикации были перечислены в онлайн-заявке Rayyan (20) (www.rayyan.ai) для содействия в оценке их пригодности. Члены рабочих групп могли по своему усмотрению рассчитывать значения коэффициента каппы Коэна (коэффициента межэкспертного согласия) для проверки согласованности между 2 рецензентами. Последние обсуждали любые разногласия по поводу включения публикаций в анализ и должны были достичь консенсуса. При необходимости для арбитража привлекался третий член рабочей группы. Те же 2 рецензента независимо оценивали полный текст включенных публикаций по тем же 4 критериям для установления окончательного соответствия. Списки литературы включенных статей не отслеживались. Что касается интересующей популяции, то если в извлеченных исследованиях изучалась смешанная популяция, для определения приемлемости использовалась минимальная доля интересующей популяции в выборке, определенная рабочей группой (например, 80%).

Для оценки возможной публикационной предвзятости или выборочного представления исходов рабочие группы оценивали исследования, выявленные в реестрах исследований баз данных ВОЗ и ClinicalTrials.gov, используя методологию, описанную в руководстве GRADE (17). Среди соответствующих исследований, выявленных в этих базах данных, проводился поиск соответствующих публикаций в исходной базе данных с использованием регистрационного номера исследования.



Если публикации не были обнаружены, представители рабочей группы связывались с главным исследователем и уточняли вопрос о статусе и возможных результатах исследования. По возможности строились воронкообразные диаграммы.

Извлечение данных

Данные извлекались из каждой включенной публикации, которая имела контролируемый дизайн исследования, и были обобщены в таблице доказательств. Таблица содержала характеристики исследования и его участников, характеристики терапевтического вмешательства и контрольных условий, а также первичные и вторичные исходы (точки клинической эффективности). Один из рецензентов первичной команды из 2 человек извлекал данные, в то время как другой проверял таблицу на их содержание и представление. Все члены рабочих групп участвовали в обсуждении данных, включенных в таблицы доказательств.

Каждая рабочая группа составляла потоковую диаграмму PRISMA, иллюстрирующую процесс отбора публикаций для качественного анализа, и таблицу риска предвзятости, подробно представляющую риск предвзятости для каждой включенной публикации.

Классификация дизайна исследований и уровня доказательности

Для каждой включенной публикации мы использовали алгоритм Scottish Intercollegiate Grouping Network (SIGN) относительно классификации дизайна исследования по вопросам эффективности (www.sign.ac.uk/assets/study_design.pdf). Те же 2 рецензента, которые рассматривали публикации на предмет соответствия, независимо оценивали включенные публикации с контролируемым дизайном исследования на предмет методологического качества (т.е. риска предвзятости), используя оценочные листы, разработанные Голландским Кокрейновским центром (netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads).

2 рецензента обсуждали возникающие разногласия относительно риска предвзятости до достижения консенсуса. Уровень доказательств определялся на основании риска предвзятости для каждой публикации с использованием Системы оценок уровней доказательств SIGN (www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf) (21). Уровень 1 относится к РКИ, а уровень 2 – к исследованиям «случай–контроль», когортным исследованиям и прерванным временным рядам. Риск предвзятости оценивался для каждого исследования как ++ (крайне низкий), + (низкий) или – (высокий).

Кроме того, рабочие группы оценивали все публикации с контролируемым дизайном исследования на предмет качества отчетности, используя систему оценок для отчетов клинических исследований из 21 пункта, разработанную МРГДС в сотрудничестве с EWMA (16). Чтобы предотвратить конфликт интересов (КИ), рецензенты, которые были авторами исследования – кандидата на включение, не участвовали в оценке, извлечении данных или обсуждении публикаций этого исследования. Однако они участвовали в обсуждениях итоговых суждений и рекомендаций, для которых данное исследование использовалось.



Присвоение рейтинга качеству доказательных данных

Надежность доказательств, полученных в ходе систематического обзора, оценивалась по системе PICO и по всем связанным исходам. Надежность доказательств (уровень доказательности) определялась как высокая, средняя, низкая или крайне низкая на основе оценки следующих пунктов:

- Риск предвзятости (оценивается по значениям риска предвзятости для каждой публикации).
- Непоследовательность результатов (т.е. истинные различия в базовом эффекте лечения вероятны, если существуют сильно различающиеся оценки эффекта лечения [т.е. неоднородность или изменчивость исходов] в разных исследованиях).
- Неточность (т.е. результаты неточны, когда исследования включают относительно небольшое число пациентов и событий и, таким образом, имеют широкий доверительный интервал (ДИ) для оценки эффекта, что вызывает неопределенность результатов).
- Косвенность (прямые доказательства состоят из результатов исследований, напрямую сравнивающих виды терапевтического вмешательства, в которых мы заинтересованы, в отношении групп населения, в которых мы заинтересованы, и оценивают важные для пациентов приоритетные результаты/исходы).
- Предвзятость публикации (может быть установлена на основании поиска по [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) или воронкообразных диаграмм, см. выше).

Начальная точка в оценке достоверности (надежности) доказательств, когда было задействовано >1 исследования уровня 1 (РКИ), определялась как высокая. Если было доступно только 1 РКИ, оценка достоверности устанавливалась как средняя, поскольку невозможно было оценить непоследовательность исходов. В отсутствие РКИ, когда были доступны только контролируемые наблюдения (уровень 2, т.е. когортные исследования, исследования по типу «случай–контроль»), оценка достоверности была низкой. В случаях, когда были доступны только неконтролируемые исследования, оценка достоверности изначально определялась как крайне низкая.

При установлении наличия ≥ 1 из этих 5 пунктов рейтинг достоверности (надежности) доказательств снижался на один уровень. Например, достоверность доказательств могла быть снижена с высокой до средней, когда во включенных исследованиях существовал высок риск предвзятости, и далее до низкой, когда также присутствовала неточность. Достоверность доказательств могла быть повышена на основании большой степени эффекта или наличия доказательств зависимости «доза–реакция» (только для наблюдательных исследований). Для каждого из этих 2 пунктов при установлении их наличия рейтинг достоверности доказательств повышался на 1 уровень. Например, достоверность доказательств могла измениться с низкого уровня на средний при большой степени эффекта. Во многих относительно ранних исследованиях, идентифицированных в систематических обзорах, отсутствовали данные для расчета или оценки косвенности либо неточности. В таких случаях, т.е. в отношении этих ранних работ, мы не принимали во внимание указанные пункты рейтинга достоверности доказательств.



Метаанализ

Метаанализ для систематических обзоров видов терапевтического вмешательства проводился, если было доступно >1 РКИ, в которых рассматривались одинаковое или аналогичное вмешательство, одинаковый или аналогичный компаратор, и один и тот же исход. Метаанализу подвергался каждый подлежащий оценке исход для каждого клинического вопроса (если это было приемлемо, причем авторы следовали методологии, изложенной в руководствах GRADE и Cochrane (15, 17). Целью метаанализа было получение объединенной оценки эффекта. В случае дихотомических исходов все метаанализы выполнялись с использованием статистического метода Мантеля–Хензеля и моделей случайных эффектов, предполагающих существенную неоднородность. Результаты представлялись в виде отношений рисков (ОР) и ДИ 95%. Для непрерывных исходов метаанализы осуществлялись с использованием метода обратной дисперсии и моделей случайных эффектов, предполагающих существенную неоднородность. Среднее различие представлялось как степень эффекта с ДИ 95%. Для статистического анализа использовались двусторонние тесты со значением альфа на уровне 0,05. Гетерогенность оценивалась с использованием критерия χ^2 и показателя гетерогенности I^2 и интерпретировалась как низкая (0–49%), средняя (50–74%) или высокая (75–100%). Для визуализации исходов строился лесовидный график. Метаанализы проводились с использованием программного обеспечения RevMan версии 5.4 (The Cochrane Collaboration, Nordic Cochrane Centre (Северный Кокрейновский центр), Копенгаген, Дания). Если метаанализ не проводился, указывались соответствующие причины.

Краткое изложение полученных результатов

Сводная таблица результатов (исходов) отображает ключевую информацию для каждого сравнения, включая популяцию, разновидности терапевтического вмешательства, контроль и исходы. Для каждого исхода члены рабочей группы указали количество исследований, число участников, относительный эффект, ожидаемые абсолютные эффекты (как определено онлайн-приложением GRADEPro), оценку достоверности доказательств (с пояснениями) и формализованные заявления о доказательствах на основе степени эффекта и достоверности оценки с использованием шаблонов сводных таблиц результатов по онлайн-приложению GRADEPro (www.grade.pro.org) (17). Таким образом, каждая сводная таблица суммирует весь процесс для каждого случая сравнения. В отношении сравнений без контролируемых исследований с сообщением о конкретных исходах результаты изложены в повествовательной форме.

Выводы и суждения

Наконец, 2 выставивших оценки эксперта из каждой группы сделали выводы в отношении каждого терапевтического вмешательства на основе имеющихся доказательств по исходам; выводы сформулированы как утверждения доказательств для совокупности исходов и сопутствующая оценка достоверности (надежности) доказательств согласно руководствам Cochrane и GRADE (15, 17). Эксперты оценивали надежность доказательств для каждого сформулированного утверждения как высокую, среднюю, низкую или крайне низкую.



Согласно GRADE, высокая оценка формулируется следующим образом: «Мы вполне уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта»; средняя – «Мы склонны полагаться на оценку эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается»; низкая – «Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта»; крайне низкая – «У нас очень мало уверенности в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет существенно отличаться от оценки эффекта» (17). Все члены рабочей группы приняли участие в обсуждении выводов, достигая консенсуса по их содержанию и формулировкам.

Содержание заявления основывалось на доказательствах с акцентом на точечных оценках эффекта, как рекомендует GRADE, а не на статистической значимости или ДИ 95% (15, 17). Формулировка каждого заявления о доказательствах соответствовала методам, описанным GRADE. Для утверждений со средней уверенностью в доказательствах заявление содержит формулировку «вероятно, приводит к ...»; для утверждений с низкой уверенностью в доказательствах заявление содержит формулировку «может привести к ...»; для утверждений с крайне низкой уверенностью в доказательствах заявление содержит формулировку «(крайне) неопределенно»; когда эффект или степень эффекта не могли быть оценены, заявление о доказательствах не предоставлялось. Все члены рабочей группы обсуждали заявления о доказательствах до достижения консенсуса.

Систематический обзор по диагностическим процедурам

Мы обратились к конкретным методам для систематического обзора диагностических исследований Brownrigg и соавт. (22) и руководств PRISMA (19), предложив всем группам, систематически анализирующим исследования и составляющим Руководства по диагностическим процедурам, следовать использованным в этом исследовании методам (22). Рабочие группы оценивали методологическое качество включенных исследований по параметрам QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) – инструмента оценки качества консенсуса, разработанного специально для исследований диагностической точности (23). Рецензенты извлекали данные и вводили их в форму извлечения данных QUADAS, вычисляя положительные (ПОП) и отрицательные отношения правдоподобия (ООП) для каждого теста в каждом исследовании (24, 25).

Систематический обзор по прогностическим параметрам

Методы, использовавшиеся для систематического обзора прогностических параметров при ЗПА, не отличались от таковых в систематическом обзоре 2019 г. по указанной теме (26). Для оценки методологического качества включенных исследований мы использовали инструмент QUIPS (Quality In Prognosis Studies), разработанный специально для прогностических исследований (27, 28). В целях оценки риска предвзятости мы также использовали инструмент оценки риска предвзятости QUIPS для исследования прогностических факторов.



Архивирование и учет данных

В целях архивирования статей и регистрации решений по отбору и оценке исследований велся полный аудиторский след (контрольный журнал), с тем чтобы процессы, используемые процедуры и принятые решения оставались прозрачными (включая поиск литературы, процесс отбора, голосование по клиническим вопросам, исходам и рекомендациям, а также все оценки (например, риск предвзятости) и полнотекстовые публикации в формате PDF).

4. Оценка ключевых итоговых суждений, составление рекомендаций и их обоснование

Таблицы итоговых суждений

На основе систематического обзора и метаанализов (при их доступности), сводных таблиц результатов (если применимо) и экспертных мнений каждая команда из 2 членов рабочей группы составила примерные Таблицы итоговых суждений для каждого клинического вопроса в соответствии с таблицами GRADE («от доказательства к решению»). Таблицы итоговых суждений представляют собой таблицы, содержащие оценку и описание аспектов вмешательства, которые важно учитывать для разработки и написания рекомендаций. Согласно итоговым суждениям, оценке подлежали следующие параметры: желаемые и нежелательные эффекты; категории ценности; достоверность доказательств эффективности; баланс эффектов; необходимые ресурсы; достоверность доказательств в отношении необходимых ресурсов; экономическая эффективность; принципы равенства, приемлемости и осуществимости. Для каждого пункта было вынесено суждение, обобщены исследовательские доказательства и в ряде случаев изложены дополнительные соображения. Определения для этих пунктов можно найти в справочнике GRADE (17) и в конце Таблиц итоговых суждений, используемых в Руководствах.

Составление рекомендаций и их обоснование

После тщательного взвешивания итоговых суждений те же команды из 2 членов рабочей группы проводили предварительную оценку направления, силы и формулировки рекомендации(-ий) для конкретного клинического вопроса. Рекомендации должны были быть ясными, конкретными и недвусмысленными относительно существа вопроса, адресации и обстоятельств применения. Рекомендации оценивались как в пользу или против использования конкретного вмешательства или «либо вмешательство, либо сравнение», а сила каждой рекомендации оценивалась как сильная или условная.

К указанию силы рекомендации добавлялась оценка достоверности (надежности) доказательств согласно шкале «высокая», «средняя», «низкая» или «крайне низкая» на основании критических исходов, рассмотренных для каждого клинического вопроса в соответствии с GRADE, как изложено выше.

Таблицы итоговых суждений и рекомендаций по каждому вопросу подробно обсуждались на онлайн-встречах рабочих групп. Суждения по отдельным областям и аспектам принятия решений могли изменяться на основе итогов дебатов и представленных аргументов.



После обсуждения каждая рекомендация прошла через процедуру голосования, чтобы группа могла оценить направление рекомендации в пользу или против использования конкретного терапевтического вмешательства (или «либо вмешательство, либо сравнение»), а также силу каждой рекомендации как сильную или условную. Для обсуждения и голосования требовался кворум в 60% членов, а для принятия окончательных решений по каждой рекомендации требовалось большинство голосов присутствовавших. Результаты голосования приведены в Таблицах итоговых суждений, в дополнительных материалах к каждому Руководству.

На основе Таблиц итоговых суждений команды из 2 экспертов рабочих групп составили обоснования рекомендаций. Обоснования представляют собой повествовательные (систематические) описания того, как рабочая группа пришла к выводу о направлении и силе рекомендации, и обобщают научные доказательства по пунктам в Таблицах итоговых суждений. (13, 14). Кроме того, в ряде случаев обоснования дополнены экспертными мнениями и аспектами, которые следует донести до читателя относительно конкретного терапевтического вмешательства или рекомендации.

Наконец, все рекомендации и обоснования были собраны в примерную (черновую) рукопись Руководства; этот текст был рассмотрен теми же приглашенными международными экспертами и пациентами с личным опытом заболевания, которые рассматривали клинические вопросы и исходы, а также Редакционной коллегией МРГДС. Затем рабочая группа собрала, рассмотрела и обсудила все отзывы по примерной рукописи и соответствующим образом пересмотрела ее, чтобы издать Руководство в окончательной редакции.

5. Внешнее рецензирование и обратная связь

Члены Редакционной коллегии МРГДС несколько раз встречались в режиме онлайн и лично, чтобы тщательно рассмотреть каждую из глав Руководств; впоследствии главы пересматривались рабочими группами на основе такого редакционного обзора. Затем рабочие группы направили тексты Руководств на рассмотрение группе независимых международных экспертов и лицам (пациентам) с соответствующим жизненным опытом заболевания. Вслед за этим рабочая группа пересмотрела документ на основе полученных замечаний, после чего Редакционная коллегия МРГДС провела окончательный обзор рекомендаций и представленных обоснований.



ВРЕМЕННЫЕ ЗАТРАТЫ, ОЦЕНКА И ОБНОВЛЕНИЯ

Процесс разработки 7 Руководств в издании 2023 г. занял, по оценкам, 10 лет в эквиваленте трудочасов, включая заседания рабочей группы и Редакционной коллегии, обучение, отбор и оценку литературы, заполнение таблиц, а также написание и рецензирование всех документов. Процесс разработки Руководства 2023 г. будет оценен спустя несколько месяцев после публикации Руководств Редакционной коллегией МРГДС. Оценке будут подлежать как содержание, так и процесс и использовавшаяся методология; при необходимости будут определены планируемые усовершенствования или изменения для следующего этапа разработки Руководства. Мы намереваемся обновить каждое Руководство и систематический обзор через 4 года (2027 г.).

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Принимая во внимание эпидемический характер распространения диабета во всем мире, сейчас как никогда важно принять соответствующие меры для обеспечения доступа к качественной медицинской помощи в отношении всех пациентов с диабетом независимо от их возраста, географического положения, экономического или социального статуса. Руководства МРГДС по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете – это итог весьма необычного, единственного в своем роде процесса, который за 24 года стал все в большей степени основываться на прочной доказательной базе с процедурами, гарантирующими последовательность, прозрачность и независимость. Доказательная база относительно средств медицинской помощи, профилактики и оптимального лечения заболеваний стопы при диабете постепенно увеличивается, однако проблематичным остается вопрос об использовании этих данных для оптимизации результатов в различных системах здравоохранения, в странах с разными ресурсами и культурными традициями. МРГДС надеется на рост глобальной осведомленности в отношении заболеваний стопы при диабете и стремится стимулировать процесс преобразования глобальных рекомендаций в местные, что, предположительно, повлечет за собой повышение качества ухода за стопами для пациентов во всем мире. Опираясь на ограниченные опубликованные данные об улучшении исходов, связанных с использованием Руководств МРГДС (9, 29–33), мы считаем, что внедрение рекомендаций МРГДС издания 2023 г. приведет к повышению качества профилактики и лечения заболеваний стоп(-ы) у пациентов с диабетом и последующему снижению во всем мире бремени этих заболеваний для пациентов, экономики и общества.



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ (КИ)

Издание Руководств МРГДС 2023 г. осуществлено при поддержке неограниченных грантов, предоставленных компаниями Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix и Urgo Medical. В период составления Руководств указанные спонсоры не взаимодействовали с членами рабочих групп в отношении систематических обзоров литературы или руководящих принципов и не имели доступа к материалам Руководств или документам, связанным с таковыми, до их публикации.

Сведения о КИ в отношении всех авторов доступны по ссылке: www.iwgdfguidelines.org.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Мы благодарны членам рабочей группы за неустанный труд – за отданные проекту время, знания, опыт и энтузиазм в реализации Руководства МРГДС. Мы также выражаем благодарность независимым экспертам за внимательное рассмотрение наших клинических вопросов, исходов и руководящих принципов. В общей сложности добровольную помощь в подготовке Руководства оказали более 100 экспертов со всего мира; представляя различные дисциплины, связанные с лечением пациентов с синдромом диабетической стопы и уходом за ними, они привнесли в издание уникальный международный опыт и многогранность доказательной медицины. В дополнение к сказанному мы искренне признательны спонсорам, которые посредством щедрых, неограниченных образовательных грантов сделали возможной разработку настоящих руководящих принципов.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (1) International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. www.diabetesatlas.org.
- (2) Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964–74.
- (3) Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719–24.
- (4) Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
- (5) Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1784–7.
- (6) Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747–55.
- (7) Time to Act: diabetes and foot care. A joint publication of the International Diabetes Federation and the International Working Group on the Diabetic Foot, 2005. www.worlddiabetesfoundation.org/files/diabetes-and-foot-care-time-act.
- (8) Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:107–11.
- (9) Zhang Y, Carter HE, Lazzarini PA, Cramb S, Pacella R, van Netten JJ, et al. Cost-effectiveness of guideline-based care provision for patients with diabetes-related foot ulcers: A modelled analysis using discrete event simulation. *Diabet Med*. 2023;40(1):e14961.
- (10) van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3268.
- (11) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
- (12) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- (13) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i2089.
- (14) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- (15) Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.



- (16) Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):781–8.
- (17) Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook* 2013. Available from: gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.
- (18) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- (19) McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, and the P-DTAG, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA*. 2018;319(4):388–96.
- (20) Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
- (21) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334–6.
- (22) Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:119–27.
- (23) Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
- (24) Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(5):389–91.
- (25) Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(9):703–7.
- (26) Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:128–35.
- (27) Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280–6.
- (28) Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):427–37.
- (29) Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2017;26(6):324–39.
- (30) Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:195–200.



- (31) Monteiro-Soares M, Vale-Lima J, Martiniano J, Pinheiro-Torres S, Dias V, Boyko EJ. A systematic review with meta-analysis of the impact of access and quality of diabetic foot care delivery in preventing lower extremity amputation. *J Diabetes Complications*. 2021;35(4):107837.
- (32) Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(2):153–8.
- (33) Alvarsson A, Sandgren B, Wendel C, Alvarsson M, Brismar K. A retrospective analysis of amputation rates in diabetic patients: can lower extremity amputations be further prevented? *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:18.