

## МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ ОЗОНОТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

А.Н. Беляев, А.Н. Родин, А.Н. Захватов

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»,  
Саранск, Россия*

### Abstract

Dynamics of microcirculatory changes in the bulbar conjunctiva has been studied in 144 patients with complicated forms of diabetic foot, divided in two groups. Patients of the first group (80), were given a traditional treatment. The second group (64) along with the traditional treatment was given an ozonated saline with ozone concentration 2500 mg / l intravenously during eight days.

The traditional treatment contributed to the expansion of arterioles and the normalization of relations paired arterioles and venules. There wasn't observed any noticeable impact of traditional treatment on microvascular permeability and the number of functioning capillaries. Compared with traditional therapy, the realization of the therapeutic effect of ozone on the microcirculatory level, came out with an increase of 15 - 20% of the speed of blood flow and a decrease of 20% microvascular permeability, an increase of 10% in the number of functioning capillaries. The total amount of points which characterize microcirculatory disturbances after using of ozone decreased by 34%, compared with the traditional treatments.

**Key words:** diabetic foot, microcirculation, ozone therapy.

Изучена динамика микроциркуляторных изменений в бульбарной конъюнктиве у 144 больных с осложненными формами диабетической стопы, разделенных на 2 группы. Больные 1 группы (80) получали традиционное лечение. Больным 2 группы (64) наряду с традиционным лечением внутривенно в течение 8 суток вводили озонированный физиологический раствор с насыщающей концентрацией озона 2500 мкг/л.

Традиционная терапия способствовала расширению артериол и нормализации соотношения парных артериол и венул. Не наблюдалось заметного влияния традиционной терапии на проницаемость микрососудов и количество функционирующих капилляров. Реализация лечебного эффекта озона на микроциркуляторном уровне, по сравнению с традиционной терапией, проявлялась увеличением на 15-20 % скорости кровотока и снижением на 20% проницаемости микрососудов, увеличением на 10% количества функционирующих капилляров. Суммарная величина баллов, характеризующих микроциркуляторные нарушения, после использования озона уменьшилась на 34%, по сравнению с традиционным лечением.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, микроциркуляция, озонотерапия

В настоящее время эпидемия сахарного диабета охватывает около 171 млн. больных во всем мире, и это число, как ожидается, удвоится к 2030 году [13]. Исходя из текущих исследований, ежегодная заболеваемость населения составляет от 1 до 10%, а по оценкам риска жизни - 25% [12]. По данным исследования, опубликованного группой Eurodiale [11], около 58% пациентов с диабетической стопой имеют инфицированные раны или язвы. У пациентов с сахарным диабетом часто (от 15 до 27%) проводятся ампутации нижних конечностей и более чем в 50% случаев, вследствие гнойных осложнений [10]. После высоких ампутаций конечности от 13 до 40% пациентов умирают в первый год и 39–80% - в последующие 5 лет [9].

В развитии гнойных осложнений ангиопатий нижних конечностей большое значение придается изменениям в системах микроциркуляции и коагуляции крови [6, 7], поэтому важнейшим направлением в лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы является применение препаратов, улучшающих макро- и микроциркуляцию. К таким средствам следует отнести медицинский озон, который увеличивает скорость заживления ран [2], подавляет инфекцию, стимулирует метаболические процессы [5], является иммуномодулятором [1, 3]. Эти свойства озона и нашли применение в практике лечения различных заболеваний, в том числе и диабетических ангиопатий нижних конечностей [4]. Однако кроме констатации улучшения состояния больного или положительной динамики лечения в литературе имеются лишь единичные работы по исследованию действия озона на динамику микроциркуляторных изменений при диабетической стопе, что свидетельствует о научной значимости проводимых исследований.

*Цель работы:* изучить динамику микроциркуляторных изменений при комплексном лечении синдрома диабетической стопы с применением озонированного физиологического раствора.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен анализ нарушений микроциркуляции у 144 больных с инсулиннезависимой формой сахарного диабета, страдающих гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, которые, в зависимости от проведенного лечения, были разделены на 2 группы. Группу сравнения образовали 80 больных, которым проводилась традиционная терапия. В основную группу вошли 64 больных, при лечении которых был использован озон. Обе группы были сходны по клинике, полу, возрасту и проводимой базисной терапии.

Средний возраст больных составил 59,5 лет с колебаниями от 35 до 84 лет. Основную часть составили больные в возрасте от 51 до 70 лет (65%).

Больные группы сравнения получали традиционное лечение, включающее коррекцию сахара в крови, антибактериальное лечение, препараты, повышающие иммунологическую реактивность, поливитамины (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С) сосудорасширяющие препараты комплексного действия, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), антикоагулянты прямого действия.

Местное лечение гнойно-некротических процессов заключалось в ежедневных перевязках гипертоническим раствором хлорида натрия,

антисептиками.

Пациентам основной группы, помимо традиционного лечения, проводилась внутривенная озонотерапия путем вливания 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия хлорида с насыщающей концентрацией озона 2500 мкг/л. Курс лечения включал 8 внутривенных вливаний.

Таблица 1. Балльная шкала оценки микроциркуляции

Показатели микроциркуляции	Баллы
<b>I. Внутрисосудистые изменения</b>	
1. Кровоток:	
а) быстрый, сплошной во всех сосудах	0
б) умеренно замедленный в мелких венулах	1
в) значительно замедленный во всех венулах	2
г) резко замедленный во всех венулах и замедлен в артериолах	3
д) резко замедлен в артериолах	4
2. Агрегация эритроцитов	
а) вены:	
малого калибра (15-20 мкм) - мелкозернистая	1
малого калибра - средне и крупнозернистая	2
крупного калибра (30-40 мкм) - мелкозернистая	3
крупного калибра - средне и крупнозернистая	4
б) артериолы (20-40 мкм):	
мелкозернистая	3
средне - и крупнозернистая	4
3. Сдвиг соотношения форменных элементов крови:	
а) плазматические эмболы:	
- в венулах единичных	1
- в венулах множественных	2
- в артериолах единичных	2
- в артериолах множественных	3
- во всех сосудах	4
- плазматические капилляры	5
<b>II. Периваскулярные изменения (кровоизлияния)</b>	
1. Единичные	1
2. Множественные	2
<b>III. Количество функционирующих капилляров (%)</b>	
1. Нормальное (80-90)	0
2. Умеренно уменьшенное (50-70)	1
3. Резко уменьшенное (20-30)	2
4. Запустевание (меньше 20)	3
<b>IV. Артериоло-венулярные соотношения</b>	
1. 1/2	0
2. 1/3	1
3. 1/4	2
4. 1/5	3

Микроциркуляцию исследовали в бульбарной конъюнктиве на биомикроскопической установке, собранной на основе микроскопа МБС-9. Наблюдения проводили при увеличении  $\times 24$  (обзор микроциркуляторного русла) и  $\times 56$ .

При анализе микроциркуляторных изменений оценивали общую картину микроциркуляторного русла, количество и степень развития капиллярной сети, диаметр микрососудов, наличие артерио-венозных анастомозов, количество функционирующих капилляров, скорость кровотока по артериолам и венулам. Статистическую обработку качественных признаков микроциркуляции проводили методом альтернативной статистики [8].

Количественно микроциркуляторные нарушения оценивались по шкале баллов (табл.1), дополненной применительно к проводимым исследованиям. Увеличение количества баллов расценивалось как ухудшение микроциркуляции.

Статистическую обработку полученных данных проводили в сравнительной оценке величин при поступлении, на 12-14 и на 22 сутки лечения. Для оценки статистической достоверности различий двух средних величин применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследований

У здоровых лиц кровотоки по артериолам и венулам диаметром 30-40 мкм был быстрым, сплошным. Лишь в единичных венулах наблюдался мелкозернистый кровоток. Количество функционирующих капилляров соответствовало 90-100% в поле зрения. Соотношение диаметров парных артериол и венул было равно 1:2. Периваскулярные нарушения (кровоизлияния, диапедез эритроцитов) не регистрировались.

При поступлении у больных отмечались выраженные нарушения микроциркуляции бульбарной конъюнктивы, которые характеризовались как вне-так и внутрисосудистыми изменениями (рис. 1). Кровоток по артериолам в 50% был умеренно замедленным и в 10% - резко замедленным. В них в 40% появлялась мелкозернистая агрегация эритроцитов, а в 15% - характеризовалась как крупнозернистая. В результате ангиоспазма соотношение парных артериол и венул в 35% соответствовало 1:3, а в 30% - 1:4, что способствовало редукции капиллярной сети и, по-видимому, являлось важной причиной нарушения кислородного снабжения тканей.

Микроциркуляторные изменения в венулах были выражены в значительно большей степени и сопровождалась в 60% умеренным, а в 30% - резким замедлением кровотока ( $p < 0,001$ ), которое способствовало появлению мелко - (в 40%) и крупнозернистой (в 30%) агрегации эритроцитов. Замедление кровотока и внутрисосудистая клеточная агрегация повышали проницаемость капилляров и венул с увеличением диапедеза эритроцитов через сосудистую стенку, который в 50% трактовался как единичный и в 25% - как множественный, по сути проявлявшийся микрокровоизлияниями.

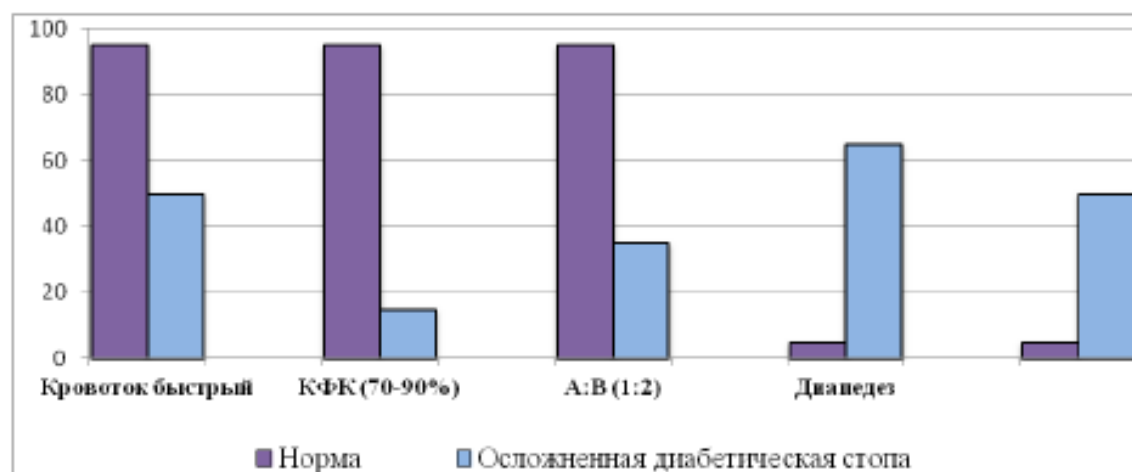


Рис. 1. Характер внутрисосудистых (кровооток - быстрый, агрегация - мелкозернистая), сосудистых (A:B - соотношение диаметров парных артериол и венул как 1:2) и внесосудистых (диапедез – единичные кровоизлияния, количество функционирующих капилляров до 70 -90% в поле зрения) изменений при гнойно-некротических формах диабетической стопы.

Характерными морфологическими проявлениями изменений микроциркуляторного русла были аневризмы микрососудов и наличие сосудистых клубочков, неравномерность диаметра артериол и венул, редукция капиллярной сети. Эти нарушения были объективным подтверждением генерализованных дистрофических изменений, наиболее рельефно проявляющихся при ДАНК в периферических тканях нижних конечностей.

Таблица 2. Скорость кровотока при традиционном лечении гнойных осложнений диабетической стопы

Характер кровотока	Должные величины	При поступлении n = 80	Через 12-14 сут. n = 20	Через 20-22 сут. n = 20
<b>Артериолы (30-40 мкм)</b>				
Быстрый	0,95±0,05	0,4±0,055	0,6±0,11 p>0,05	0,65±0,11 p<0,05
Умеренно замедленный	0,05±0,049	0,5±0,055	0,4±0,11 p>0,05	0,35±0,10 p>0,05
Резко замедленный		0,1±0,01		
<b>Венулы (40-50 мкм)</b>				
Быстрый	0,9±0,05	0,2±0,048	0,4±0,11 p>0,05	0,45±0,11 p<0,05
Умеренно замедленный	0,1±0,06	0,6±0,055	0,45±0,11 p>0,05	0,55±0,11 p>0,05
Резко замедленный		0,3±0,051	0,15±0,08 p>0,05	

p - по отношению к данным при поступлении.

Проведение комплекса традиционной терапии в течение 12-14 дней способствовало улучшению показателей микроциркуляции: возрастала скорость кровотока по артериолам и венулам, которая в 60% артериол и в 40% венул была быстрой. В 40% артериол и в 45% венул кровотоков оставался умеренно замедленным и только в 15% венул регистрировался резко замедленный кровотоков (табл. 2).

По сравнению с данными при поступлении в артериолах уменьшилась агрегация эритроцитов. В 65% артериол визуальная агрегация не фиксировалась, в 35% она трактовалась как мелкозернистая. В 45% венул отсутствовала агрегация ( $p < 0,05$ ), в 35% она характеризовалась как среднезернистая и в 20% - как крупнозернистая (рис. 2).

Лечебные мероприятия способствовали снятию артериального спазма, что подтверждалось уменьшением соотношения парных артериол и венул. На 10% уменьшился резкий спазм артериол (1:4), с возрастанием на 10% сосудов с соотношения артериол и венул 1:2, реже встречался диapedез эритроцитов (табл. 3), однако эти положительные сдвиги не были достаточно убедительными, так как в части случаев они были недостоверными.

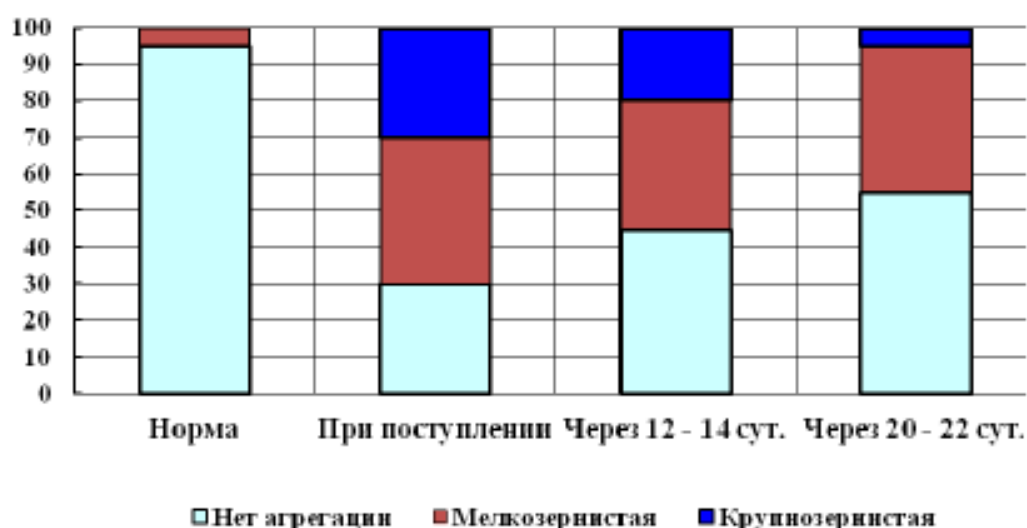


Рис. 2. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов (%) при традиционном лечении осложненных форм диабетической стопы

Более существенное улучшение микроциркуляции наблюдалось к 20-22 суткам лечения, которое проявлялось увеличением на 25% скорости кровотока по артериолам и венулам ( $p < 0,05$ ), уменьшением на 15% агрегации эритроцитов ( $p < 0,05$ ), достоверным уменьшением спазма артериол и лишь незначительным (на 5%,  $p > 0,05$ ) снижением проницаемости капилляров и венул.

По сравнению с данными при поступлении на 12 -14 сутки лечения заметно возрастала скорость кровотока по артериолам (в 65% кровотоков трактовался как быстрый, по сравнению с 45% при поступлении,  $p < 0,05$ ) и венулам (соответственно 50 и 20%,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 3. Соотношение диаметров парных артериол (А) и венул (В) при традиционном лечении осложненных форм диабетической стопы

Соотношение диаметров парных артериол и венул (А:В)	Должные величины	При поступлении (n = 80)	Через 12-14 сут. (n = 20)	Через 20-22 сут. (n = 20)
1:4		0,3±0,051	0,2±0,089 p>0,05	0,15±0,08 p>0,05
1:3	0,1±0,06	0,35±0,053	0,4±0,11 p>0,05	0,30±0,10 p>0,05
1:2	0,9±0,06	0,35±0,053	0,4±0,11 p>0,05	0,6±0,11 p<0,05

p - по отношению к данным при поступлении

Таблица 4. Скорость кровотока при лечении осложненных форм диабетической стопы в комплексе с в/в введением озонированного физиологического раствора

Кровоток	Должные величины	При поступлении (n = 80)	Через 12-14 сут. (n = 20)	Через 20-22 сут. (n = 20)
Артериолы 30-40 мкм				
Быстрый	0,95±0,05	0,45±0,056	0,65±0,11 p>0,05	0,75±0,11 p<0,01
Умеренно замедленный	0,05±0,049	0,55±0,066	0,35±0,11 p>0,05	0,25±0,10 p<0,05
Резко замедленный				
Венулы 40-50 мкм				
Быстрый	0,9±0,05	0,2±0,048	0,5±0,11 p<0,05	0,60±0,11 p<0,01
Умеренно замедленный	0,1±0,06	0,55±0,066	0,4±0,11 p>0,05	0,40±0,11 p>0,05
Резко замедленный		0,25±0,051	0,1±0,08 p>0,05	

p— по отношению к данным при поступлении

После проведенного курса внутривенной озонотерапии на 20 - 22 сутки лечения нами получена следующая динамика микроциркуляторных изменений. Быстрый кровоток в артериолах регистрировался в 75% наблюдений, по сравнению с 45% при поступлении (p<0,01). Более значимые изменения наблюдались в венозном отделе микроциркуляторного русла. В венулах в 60% наблюдался быстрый кровоток, что на 40% больше, по сравнению с данными при поступлении (p<0,01).

Скорость кровотока по микрососудам была тесно связана с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов. В артериолах к этому времени в 75%

наблюдений не регистрировалась их агрегация (по сравнению с 50% при поступлении,  $p < 0,05$ ). Также не встречались венулы с крупнозернистой их агрегацией, что является объективным показателем улучшения реологии крови вследствие озонотерапии.

Проведенное комплексное лечение с озоном оказывало достоверное релаксационное действие на микрососуды, в основном, на артериолы. При этом количество наблюдений с соотношением 1:2 диаметров парных артериол и венул возросло с 30 до 65% ( $p < 0,01$ ). Резко спазмированные артериолы встретились всего в 1% наблюдений (25% при поступлении). Несмотря на расширение просвета микрососудов проницаемость их уменьшилась, о чем свидетельствовало снижение с 20 до 5% наблюдений с множественным диапедезом эритроцитов и микрокровоизлияний. Достоверно возрастало количество функционирующих капилляров (КФК) (КФК 70-90% в поле зрения - на 5%, КФК 40-60% - на 15 %,  $p < 0,05$ , КФК 30-40% уменьшилось на 20 %,  $p < 0,05$ ). На фоне увеличения количества функционирующих капилляров заметно меньше наблюдалось крупных артериоло-венулярных анастомозов и извитых форм микрососудов.

Исходя из проведенных наблюдений следует заключить, что комплексная терапия с применением озона заметно улучшала состояние микроциркуляторного русла, которое в основном проявлялось увеличением скорости кровотока, уменьшением агрегации эритроцитов и снижением проницаемости микрососудов. Эти изменения более заметно проявлялись на посткапиллярном звене микроциркуляторного русла.

Таблица 5. Балльная оценка микроциркуляции при различных методах лечения диабетической стопы

Методы лечения	Должные величины	При поступлении	Через 20-22 сут.
Традиц. терапия (n = 20)	1,55±0,6	17,3±0,25	11,1±0,43 $p < 0,001$
Озонированный физиологический раствор (в/в) (n = 20)		17,3±0,25	7,4±0,29 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

p - по сравнению с величинами при поступлении;

$p_1$  – по сравнению между традиционной терапией и внутривенным (в/в) введением озонированного физиологического раствора

Для объективизации и количественной оценки нарушений микроциркуляции нами, использовалась шкала, в которой суммарный результат различных качественных признаков (вне- и внутрисосудистых) оценивался количеством баллов. Увеличение количества последних свидетельствовало об ухудшении микроциркуляции.



В норме должное количество баллов соответствовало  $1,55 \pm 0,2$ . При поступлении у больных выраженные нарушения микроциркуляции соответствовали максимальному количеству баллов  $17,3 \pm 0,25$ .

Традиционная терапия способствовала улучшению микроциркуляторных расстройств, которое выразилось в уменьшении количества баллов на 12-14 сутки до  $12,6 \pm 0,28$  ( $p < 0,001$ ). На 20-22 сутки наблюдалось дальнейшее снижение баллов до  $11,1 \pm 0,45$  ( $p < 0,001$ ).

Включение в комплекс лечебных мероприятий озонированного физиологического раствора способствовало заметному снижению количества баллов до  $7,4 \pm 0,29$  ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение результатов

Изучение прижизненной микроциркуляции при различных заболеваниях представляет повышенный интерес, так как патологические механизмы декомпенсации на микроциркуляторном уровне начинаются раньше, чем они проявляются на органном, поэтому эффективность лечебных мероприятий можно прогнозировать по нормализации микроциркуляторных нарушений.

Анализ изменений в микроциркуляторном русле конъюнктивы после различных методов лечения диабетической стопы свидетельствовал о том, что динамика микроциркуляции адекватно отражает течение патологических процессов и эффективность лечебных мероприятий. Морфологические изменения у больных характеризовались геморрагиями, извитостью артериол и венул, а также наличием сосудистых клубочков. В большом количестве фиксировались артериоло-венулярные анастомозы, способствующие поступлению артериализированной крови в венулы, минуя капиллярную сеть, что являлась важной причиной снижения оксигенации периферических тканей.

Путь микроциркуляции через артериоло-венулярные анастомозы характеризуется низким сопротивлением, быстрым кровотоком и высокой внутрисосудистой концентрацией эритроцитов. Важно отметить, что в норме от этих сосудов происходит перфузия значительной массы капилляров, и они поддерживают устойчивую микроциркуляцию. В шунтирующих сосудах не осуществляется полного обмена между кровью и окружающими тканями, так как их диаметр почти в 10 раз больше диаметра капилляра. Основной функцией этих сосудов является регуляция кровотока через органы и ткани, в зависимости от их функционального состояния.

Нарушение нормальных взаимоотношений между нутритивным и шунтирующим кровотоком на уровне микроциркуляции происходит при развитии артериальной недостаточности, и в первую очередь, вследствие снижения перфузионного давления. Ток крови в этих условиях осуществляется по пути наименьшего сопротивления или по артериоло-венулярным шунтам. При традиционной терапии, несмотря на положительную клиническую картину и определенные положительные сдвиги в микроциркуляторном русле, многие показатели, характеризующие вне- или внутрисосудистые изменения, улучшались незначительно или недостоверно. Учитывая, что морфологические изменения микрососудов опережают клинические стадии заболевания и улучшение

микроциркуляторных нарушений является основой последующей положительной клинической динамики, нами, с целью нормализации микроциркуляторных расстройств, использованы нетрадиционные методы лечения, в частности, озонотерапия.

При анализе эффективности различных методов лечения, прежде всего следует оценить его влияние на тот или иной вне - или внутрисосудистый качественный показатель и сравнить с традиционным методом.

При оценке влияния методов лечения на скорость кровотока следует отметить, что на 20-22 сутки при использовании озона скорость кровотока по артериолам и венулам оказалась на 15-20 % выше, чем при традиционной терапии.

При оценке воздействия озона на процесс агрегации эритроцитов нами установлено, что по сравнению с традиционной терапией она была ниже на 10%. Озон способствовал нормализации соотношения парных артериол и венул с увеличением на 20%, количества парных сосудов с соотношением диаметров 1:2, на 20% уменьшился диapedез эритроцитов, по сравнению со стандартной терапией и на 10%, увеличивала количество функционирующих капилляров.

Преимущество озонотерапии в комплексе лечения диабетической стопы видно при анализе балльной оценки микроциркуляции. Использование озона способствовало, по сравнению с традиционной терапией, достоверному уменьшению количества баллов.

### Выводы

1. Традиционная терапия оказывала существенный спазмолитический эффект, способствуя расширению артериол и нормализации соотношения парных артериол и венул (их количество возрастало с 30 до 60%). Не наблюдалось заметного влияния традиционной терапии на проницаемость микрососудов и увеличение количества функционирующих капилляров.

2. Реализация лечебного эффекта озона на микроциркуляторном уровне по сравнению с традиционной терапией проявляется увеличением на 15-20% скорости кровотока и снижением на 20% проницаемости микрососудов, увеличение на 10% количества функционирующих капилляров. Суммарная величина баллов, характеризующих микроциркуляторные нарушения, после использования озона уменьшилась на 34%, по сравнению с традиционным лечением.

### Список литературы

1. Алферина Е.Н. Иммунологические факторы патогенеза рецидивирующей эритематозной рожи и их коррекция. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Саранск, 2000. 20 с.
2. Беляев А.Н., Родин А.Н., Гулин А.Н., Павелкин А.Г. Влияние озона на течение диабетического раневого процесса // Тр. II Всеросс. Научно-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы. Казань. 2010. С. 71-73.
3. Игнатъев В.Н. Влияние на иммунные реакции при шигеллезе дибазола и озона. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск, 1999. 20 с.

4. Мизуров Н.А. Применение внутриартериальной и внутривенной озонотерапии в комплексном лечении больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей, осложненных гнойно-некротическими поражениями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск, 1998. 22 с.
5. Новиков Е.И. Обоснование применения озона и димефосфона в комплексном лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск, 2000. 19 с.
6. Солун М.Н., Киричук В.Ф., Дихт Н.И. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете // *Фундаментальные исследования*. 2008. №6. С. 67–69.
7. Трусов В.В., Аксенов К.В., Черемискина И.Б. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути их коррекции // *Проблемы эндокринологии*. 2004. №5. С. 24-27.
8. Яблучинский Н.И., Пилипенко В.В., Малая Л.Т. Статистическая обработка качественных признаков микроциркуляции в биомикроскопии бульбарной конъюнктивы // *Врачебное дело*. 1982. N7. С. 26-28.
9. Levin M.E. Foot lesions in patients with diabetes mellitus // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1996. №25. P. 447-462.
10. Jeffcoate W.J., Harding K.G. Diabetic foot ulcers // *Lancet*. 2003. Vol. 361. №15. P. 45-51.
11. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., et al. Optimal organization of health care in diabetic foot disease: introduction to the Eurodiale study // *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2007. №6. P. 11-17.
12. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes // *JAMA*. 2005. №293. P. 217-228.
13. Wild S., Roglic G., Green A., et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. №27. P. 1047-1053.