

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.379-008.64-06:617.586-002.4-036

В.В.Петрова, Ю.А.Спесивцев, В.И.Ларионова, М.В.Егоренков, Г.А.Смирнов,
А.В.Ремезов, В.Ю.Чуб

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кафедра хирургии (зав. — проф. С.В.Петров) медицинского факультета ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Ключевые слова: диабетическая стопа, осложнения, микроангиопатия, макроангиопатия, нейропатия, полиморфизм генов, лимфовенозные поражения, иммунитет, микозы.

По данным ВОЗ, на сегодняшний день в мире насчитывается более 150 млн больных с сахарным диабетом (СД). Основное место в прогрессировании поздних осложнений СД принадлежит хронической гипергликемии и отсутствию компенсации последней. Частота развития синдрома диабетической стопы (СДС) в последние годы XX в. возросла более чем в 5 раз, однако патогенез его развития и многообразия вариантов клинического течения деструктивных процессов в нижних конечностях до сих пор до конца не выяснен. Кроме того, не всегда имеется выраженный эффект от лечения данной категории пациентов, а в доступной литературе отсутствует описание единых подходов к диагностике и лечению, пониманию этиопатогенеза развития гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Можно считать, что для развития сосудистых осложнений диабета необходимо наличие как внешних (хроническая гипергликемия), так и внутренних (генетических) факторов [37].

Учитывая вероятность генетической предрасположенности к формированию и течению деструктивных процессов в нижних конечностях, мы провели изучение частотного распределения аллелей генетических вариантов (мутаций, полиморфизмов) «кандидатных» генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии: *C677T* гена *MTHFR*, *E2/E3/E4* гена *ApoE*, *I/D* гена *ACE*. Изученные молекулярно-генетические маркеры могут быть связаны с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии и принимать участие в формировании ангиопатии нижних конечностей. Мутация *C677T* гена *MTHFR* связана с гипергомоцистеинемией, которая играет значительную роль в повреждении эндотелия сосудов и провоцирует склонность к тромбозам. Хорошо изученный *I/D*-полиморфизм гена *ACE*, в свою очередь, ассоциирован с развитием артериальной гипертензии и является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца. Более редко встречающиеся аллели гена *ApoE* (*E4/E2*) ассоциированы с изменением скорости катаболизма аполипопротеинов, что можно связать с предрасположенностью к развитию атеросклероза [28].

Вероятно, что у определённого числа больных имеются «кандидатные» гены, которые под влиянием внешних факторов инициируют развитие сосудистых осложнений [12]. Результаты большого числа научных исследований

подтверждают связь дислипидемий с атеросклеротическим поражением сосудов [22]. Диабетические ангиопатии, по данным различных источников, выявляются у 70–90% пациентов [2, 9, 11, 18].

Д.Ф.Эрдманис [21] указывает, что диабетическая макроангиопатия — процесс самостоятельный, а не ранний атеросклероз (на основании морфологических данных). Поражения сосудов проявляются в виде: 1) наличия жировых бляшек на интимае; 2) кальцифицирующего склероза Мекленберга; 3) диффузного фиброза интимы.

Для диабетической макроангиопатии характерны недостаточное развитие коллатералей и дистальный уровень поражения сосудов. Окклюзии сосудов при СД имеют много сегментарный двусторонний и диффузный характер в отличие от пациентов без СД. Наряду с поражениями сосудов крупного и среднего калибра, происходят большие изменения в артериолах диаметром 0,3 мм и менее. В них развиваются пролиферация и гиалинизация интимы, приводящие к сужению просвета, что способствует развитию ишемии периферических тканей [13].

На сегодняшний день существуют многочисленные данные о связи полиморфных генов липидного метаболизма с регуляцией различных звеньев патогенеза атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний, но отсутствуют сведения о влиянии последнего на развитие и течение диабетической ангиопатии и его роли в патогенезе СДС [25, 32].

Диабетическая микроангиопатия проявляется изменениями в капиллярном русле. У пациентов, страдающих СД, выявляется утолщение базальных мембран капилляров, их извилистость, закупорка или дилатация просвета сосуда. При витальной микроскопии капиллярного русла наблюдается расширение капилляров в дистальных фалангах пальцев, а при развернутой ангиографии выявляются аваскуляризованные зоны и микроаневризматические расширения в области пальцевой артериальной сети [27]. Эти расстройства включают в себя повышение проницаемости сосудистых стенок, нарушение ауторегуляторных функций, нарушение реактивности, но сами по себе не являются причиной появления язвенного дефекта стоп [36].

Характер изменения артерий, капилляров, нервных стволов и костно-связочного аппарата при СДС широко освещён в литературе, однако системный характер изменений при СД II типа и столь характерные гнойно-некротические поражения нижних конечностей позволяют предположить наличие патологических изменений абсолютно всех анатомических структур и систем при СДС. Иными словами, можно думать,

что при СДС не могут оставаться интактными напрямую связанные с артериальной венозная и лимфатическая системы.

Таким образом, пациенты, страдающие СДС, так же как и пациенты с заболеваниями вен нижних конечностей, при клинически манифестированном заболевании сталкиваются с образованием трофических язв нижних конечностей. Язвы при диабете и при венозной патологии имеют ряд отличных друг от друга особенностей и сходных проявлений [5]. Однако нередки случаи обращения лиц с СДС, у которых варикозные изменения вен нижних конечностей выражены незначительно, тогда как язвы имеют именно типичный венозный характер [14]. Вероятно, уместно будет в данном случае предположить особый характер поражения вен при СДС, тесно связанный с нарушением микроциркуляторного звена патогенеза.

В отечественной и мировой литературе имеется мало данных по исследованиям венозной и лимфатической системы при СДС, соответственно объективные данные по рассматриваемым проблемам выглядят несистематизированными, зачастую являясь случайными наблюдениями при основной линии исследования, не имеющего отношения к освещаемому вопросу. Данный факт вызывает недоумение, поскольку большинство специалистов, занимающихся изучением и лечением СДС, регулярно отмечают широкое распространение у больных с СД II типа рожистого воспаления, хронической венозной недостаточности и микотического поражения стоп — тех патологических состояний, связь которых между собой является широко обсуждаемой и практически очевидной [10]. Однако данные о корреляции этих заболеваний с гнойно-некротическими поражениями при СДС отсутствуют.

По данным R.Mani и соавт. [29], у 85% больных с СД II типа встречаются признаки патологического изменения вен нижних конечностей. Данный факт выявлен при измерении кровенаполнения венозных сосудов нижней конечности по результатам лазерной доплеровской флоуметрии [29]. Можно предположить, что ускоренное кровенаполнение вен голени у больных с СД является следствием венозного застоя крови, который, в свою очередь, макроскопически проявляется расширением вен. Соответственно необходимо выявить предрасполагающие к венозному застою факторы, характерные именно для больных с СД II типа с гнойно-некротическими осложнениями СДС.

В первую очередь, это нарушение притока крови из артериальной системы. Развиваются нарушения сразу в механизмах, обеспечивающих нормальную циркуляцию венозной крови в нижних конечностях. Это, естественно, микроангиопатия, которая обуславливает нарушение адекватного кровотока по артериальной системе конечности, а также ухудшение насосной функции правых отделов сердца, которое, опять же, легко объяснимо у людей с повышенной массой тела и атеросклерозом коронарных артерий. Наличие микроангиопатии вкупе с изменениями реологических свойств крови в конечном итоге проявляется ограничением объема капиллярного кровообращения. Избыточное давление крови в прекапиллярном русле стимулирует раскрытие большого количества артериовенозных шунтов и активный сброс крови в вены.

Кроме того, на нарушение гемодинамики активно влияет изменение функционирования свёртывающей системы крови. Биохимические механизмы данных процессов связаны с увеличением синтеза тромбосана и снижением продукции простаглицлина под влиянием гипергликемии, и они довольно хорошо изучены [9]. Очевидно, что это является проблемой номер один для микроциркуляторного русла, где в условиях

снижения скорости кровотока эритроцитарные сладжи превращаются в тромбы. Однако в перегруженных избыточным объемом крови венах в условиях затруднённого оттока также активно образуются тромбы [33].

До настоящего времени остается не вполне ясной роль лимфатической системы в патогенезе СДС. Имеются очень скудные, подчас противоречивые данные, преимущественно новосибирских ученых [14]. По данным одних авторов, имеется усиление лимфооттока от пораженной конечности, по данным других, наоборот, имеет место блок или резкое снижение лимфооттока в больной конечности. При проведении реолимфовазографии пациентам с СДС отмечаются нарушения венозного и лимфатического оттока конечности, выражающиеся в снижении скорости и объема оттекающей лимфы и периферической венозной крови [15, 16].

Впервые влияние нейропатии на образование язвенных дефектов стоп и развития гангрены стало изучаться только в середине XX в. [30]. По данным различных авторов, диабетическая нейропатия присутствует у 12–90% пациентов. Такие расхождения объясняются отсутствием единых диагностических критериев и отличиями в методах выявления диабетической нейропатии. Ведущая роль в выявлении ранних признаков нарушений в периферической нервной системе отводится электрофизиологическим методам (электромиографии). Данные исследований позволяют выявить у 12% больных замедление проведения возбуждения по нервам [31]. Признаки нейропатии коррелируют с уровнем компенсации углеводного обмена и длительного заболевания у 10% пациентов [20].

Как причина СДС, включая гангрену, большую роль играют периферическая чувствительность и вегетативная нейропатия. Больные с нейропатической формой СДС составляют 60–70% от всех пациентов с СДС. Соматическая, длительно протекающая сенсомоторная нейропатия приводит к деформации стопы, обусловленной нарушением баланса между флексорами и экстензорами, с преобладанием натяжения сухожилий экстензоров, выпячиванием головок плюсневых костей. В результате формируются участки гиперкератозов, испытывающие избыточные нагрузки, развивается воспалительный аутолиз мягких тканей, и происходит формирование язвы [21, 38].

Следствием вегетативной нейропатии является обызвествление средней оболочки артерии (склероз Мекленберга), приводящее к потере эластичности сосудистой стенки, в результате чего возникают сброс крови через артериовенозные шунты и снижение фактического кровотока в тканях [27]. Нейропатический процесс вызывает атрофию внутренних мышц стопы с последующей ее деформацией. Деформированная стопа, вследствие сдавливания обувью, а также неправильной походки, приводит к образованию мозолей, а в точках наибольшей нагрузки — к трофическим язвам. Кожа в зоне постоянного трения в значительной степени инфицирована, интенсивность микроциркуляторного кровотока в ней снижена, а микротравмы приводят к образованию глубоких абсцессов и флегмон. Клинически нейропатия проявляется в виде хронических рецидивирующих трофических язв, безболевого остеомиелита, гангрены. Чаще развивается сухая гангрена с четкой демаркационной линией [17, 23]. В настоящее время для дифференциальной диагностики денервационных изменений в мышцах на фоне СДС проводят хронаксиметрическую электродиагностику [17].

При инсулиннезависимом СД наблюдается увеличение абсолютного количества иммуноглобулинов класса G, уменьшение количества зрелых Т-лимфоцитов, нормальный

состав моноклеаров в периферической крови у больных с различной продолжительностью заболевания [7]. Также выявляются изменения иммунитета, сходные с таковыми при инсулинзависимом СД: увеличение абсолютного количества иммуноглобулинов классов М и А, появление активированных В-лимфоцитов (CD22), возникновение дисбаланса между Т- и В-клетками. Отношение Т-супрессоров (CD8) к Т-хелперам (CD4) снижается за счет хелперов, происходит подавление бласттрансформации Т-лимфоцитов и фагоцитов [1]. Снижение содержания IgG ведет к прогрессированию ангиопатий. При развитии диабетической гангрены абсолютное количество Т-лимфоцитов продолжает уменьшаться, снижается также количество В-лимфоцитов всех популяций, кроме CD22, число которых возрастает. Нарушений в балансе фракций не наблюдается. Таким образом, происходит депрессия клеточного звена иммунитета, а количество иммуноглобулинов возрастает: число IgA увеличивается в 1,5 раза, число IgM и IgG — незначительно. Отношения CD4 к количеству иммуноглобулинов (индекс супрессии) — ниже нормы [4]. При генерализации гнойно-некротического процесса (сепсисе) выраженность всех иммунных сдвигов нарастает, а в терминальной стадии происходит угнетение всех иммунных показателей [3].

Для более полной оценки состояния неспецифической резистентности организма определяется лейкоцитарный индекс интоксикации. Точка зрения, согласно которой повышение индекса CD4/CD8 является специфичным маркером наличия гнойно-некротического процесса при синдроме диабетической стопы, нашла подтверждение: если у больных с III стадией СДС данный индекс составлял 1,8, то у пациентов с V стадией — уже 2,4. В целом, нарушение иммунологической реактивности организма выявляется у всех больных с СДС [8].

В раневом содержимом у больных с гнойно-некротическим процессом при СДС наиболее часто встречаются стафилококки в монокультуре — в 58% и в ассоциациях — в 45%. Доминирующим является *St. aureus* — 86%, реже *St. haemolyticus* — 7%, *St. epidermictus* — 5%, *St. xylosus* — 2%. Грамотрицательная флора выделялась только в ассоциациях у 37% пациентов и была представлена группой энтеробактерий, которые составили: *Proteus* — 12%, *Klebsiella* — 9%, *Enterobacter* — 7%, *Citrobacter* — 3%, *Escherichia* — 6%. Кроме того, встречались *Cl. perfringens*, *Ps. aeruginosa*, *Bacterioides* sp., *Candida* sp. Кроме того, микробный пейзаж различен в глубине раны и на ее поверхности. Ведущую роль в подлежащих слоях тканей играют именно грамотрицательная флора и грибковые бактерии [6].

По имеющимся на сегодняшний день литературным данным, определить значимость микотического поражения как фактора риска осложнений СДС представляется трудным. Частота микотического поражения у пациентов с СДС, как и в общей популяции, варьирует в широких пределах. Э.И.Золосева и соавт. [10] приводят следующие данные: оникомикозы стоп встречаются у 1/3 больных с СД, из которых 44,3% — пациенты с микотическим поражением стоп и 33,6% — с везикулоэксудативным микозом, у которых при обследовании было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. В то же время Е.М.Старосельский [20], на основании собственных исследований, показал, что частота микозов у пациентов с СДС составляет от 1 до 17 на 100 обследованных, при этом микотическое поражение часто носит поверхностный, неинвазивный характер, не являющийся ведущим фактором в формировании входных ворот для инфекции при гнойно-некротических осложнениях СДС. По данным В.Еlewski [24], в США грибковыми поражениями

стоп страдают в среднем 2–3% населения. Он указывает ряд факторов риска развития микозов: СД, иммунодефицитные состояния, кетоацидоз и гипергликемия [24, 26].

В настоящее время в исследованиях ряда авторов выявлена корреляция между длительностью заболевания, тяжестью течения СД и количеством очагов грибковой инфекции на пораженной конечности. В 2000 г. J.Ribes и соавт. [34], описывая патогенные для человека грибы класса *Zygomycetes*, приводят следующую клиническую картину поражения кожи стоп: микоз может быть как поверхностным, так и глубоким, затрагивая все слои кожи, возможно также развитие миозита и фасциита с формированием абсцессов или же некрозов мягких тканей различных степеней тяжести. Микробный пейзаж поражения носит полиморфный характер, а клиническое течение отличается быстрым агрессивным развитием, причем патогенная флора оказывается резистентной к медикаментозному лечению. У пациентов с тяжелым декомпенсированным СД, как показано W.Sheldon и H.Bauer [35], развивается грибковая диссеминация, происходящая преимущественно гематогенным путем. Этому активно способствуют гипергликемия и кетоацидоз, ингибирующие фагоцитарную активность макрофагов и их способность к перекисно-цитотоксическому действию в тканях организма [35]. Тяжелые формы нейропатии нижних конечностей при СДС увеличивают риск развития гнойно-некротических осложнений при сопутствующем оникомикозе. Измененные ногтевые пластинки могут способствовать травматизации окружающих мягких тканей, приводить к образованию эрозий ногтевого ложа, что с учетом близости подлежащей кости может стать причиной развития остеомиелита. При нейроишемической форме СДС чаще встречается изолированное поражение ногтей, в то время как у больных с нейропатической формой СДС имеет место как поражение кожи стоп, так и деформация ногтевых пластинок [10].

Полимикозы наблюдаются у 44,5% больных с СД, причем у 1/3 пациентов отмечается генерализация инфекционного процесса. Выявлено наличие зависимости между скоростью регионарного кровотока и качественными параметрами микрофлоры кожи стоп. При ряде грибковых инвазий при генерализации процесса летальность может достигать 96–100% [34].

У больных с микозами стоп в 48,7% возникают вторичные бактериальные поражения. В результате выработки грибами антибиотикоподобных веществ пиококковая флора приобретает повышенную устойчивость к антибактериальным препаратам, вследствие чего больные с микозами стоп становятся потенциальными источниками распространения не только грибковой, но и бактериальной патологии. У этой группы больных в 20–25% наблюдаются развитие тяжелых форм рожистого воспаления и более тяжелое течение других видов гнойно-некротических процессов [10].

Таким образом, нерешенной остается проблема, которая требует продолжения молекулярно-генетических и морфологических исследований для более детального и полного представления о состоянии всех сосудистых структур: артерий, вен и лимфатических сосудов нижних конечностей у больных с гнойно-некротическими поражениями при СДС, что является необходимым для понимания механизмов патогенеза.

Мы считаем целесообразным также продолжать исследования, направленные на установление причинно-следственной связи между патологическими изменениями артериальной, венозной, лимфатической и нервной систем и влияния их взаимодействия на возникновение и развитие деструктивных процессов в тканях стопы.

Необходимо решить вопрос о характере и объеме иммунокорректирующей терапии у пациентов с СДС, а также о сроках ее проведения, так как нарушения иммунитета являются специфическими и наблюдаются не во всех звеньях.

По нашему мнению, обязательным является проведение исследований, которые позволят точно установить роль микотического поражения конечностей в развитии и течении гнойно-некротических процессов и патогенезе СДС, что окажет существенное влияние на выбор и применение антибактериальной и противомикотической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Алиханов Х.А. Иммунокоррекция в гнойной хирургии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1991.—44 с.
- Афанасьев С.В. Дифференциальная лечебная тактика при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Харьков, 1990.—20 с.
- Брыкова С.В. Иммунологический статус больных ИНСД: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1992.—23 с.
- Васильев Е.В., Сура В.В., Смирнова О.И. Сахарный диабет — иммунологические аспекты // Тер. арх.—1986.—№ 11.—С. 145–150.
- Васютков В.Я. Венозные трофические язвы нижних конечностей // РМЖ.—1999.—№ 13.—С. 38–41.
- Дубаи М.Х. Значение инфекции глубоких тканей стопы при осложненных формах синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 2005.—12 с.
- Дубошина Т.В., Агапов В.В. Лечение осложнений, возникающих при гнойной инфекции у больных сахарным диабетом // Клин. хир.—1991.—№ 1.—С. 30–32.
- Егоренков М.В. Иммунокоррекция при хирургическом лечении осложнённых форм синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 2004.—21 с.
- Заславская Р.М. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом.—М.: Медпрактика-М, 2006.—220 с.
- Золоева Э.И., Галстян Г. Р. Особенности течения микозов у больных сахарным диабетом // Лечащий врач.—2004.—№ 6.—С. 12–17.
- Измайлов Г.А., Терещенко С.Г., Измайлов Л.Ф. и др. Комплексное лечение гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Хирургия.—1998.—№ 2.—С. 39–42.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.—СПб.: Питер Пресс, 1995.—159 с.
- Корымасов Е.А., Варшавский М.И., Тринин В.И. Тактика лечения больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями стоп // Клин. хир.—1991.—№ 10.—С. 44–47.
- Любарский М.С., Шевела А.И. Методы диагностики и оценки эффективности лечения лимфедемы, лимфовенозной патологии и трофических язв // Рос. мед. вести.—2004.—№ 3.—С. 69–70.
- Любарский М.С., Шевела А.И., Шумков О.А. и др. Синдром диабетической стопы. Патогенетические подходы к лечению // Рус. мед. журн.—2001.—Т. 24.—С. 1112–1120.
- Любарский М.С., Шумков О.А., Шевела А.И. и др. Лимфостимуляция в лечении синдрома «стопа диабетика» // Материалы конгресса лимфологов России.—М., 2000.—С. 203.
- Лэмб Д.У. Лечение диабетической гангрены стопы // Хирургия.—1994.—№ 8.—С. 52–56.
- Ляйфер А.И. Сравнительная оценка эффективности гипербарической оксигенации и медикаментозной терапии диабетических ангиопатий нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1991.—18 с.
- Осложнения сахарного диабета. Клиника, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И.Дедова.—М.: Медицина, 1995.—43 с.
- Старосельский Е.М. Диагностика и хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 2003.—20 с.
- Эрдманис Д.Ф. Диабетические макроангиопатии нижних конечностей // Арх. пат.—1986.—№ 11.—С. 26–34.
- Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study // N. Engl. J. Med.—1998.—Vol. 338, № 23.—P. 1650–1656.
- Chantelau E., Kushner T., Spraul M. Das Syndrom des diabetischen Fußes // Dtsch. Med. Wochenschr.—1989.—Vol. 114.—P. 1034–1039.
- Elewski B.E. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management // Clin Microbiol Rev.—1998.—Vol. 11, № 3.—P. 415–429.
- Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. Mortality in non-insulin-dependent diabetes // Diabetes in America / Eds. I.M.Harris et al.—Washington, DC: US government printing office, 1995.—P. 233–257.
- Gregory J.E., Golden A., Haymarker W. Mucomycosis of the central nervous system; A report of three cases // Bull Johns. Hopkins Hosp.—1943.—Vol. 73.—P. 405–414.
- Hepp W. Der Diabetischen Fuss.—Berlin: Blackwell, 1996.—200 s.
- Klannemark M., Orho M., Langin D. The putative role of the hormone-sensitive lipase gene in the pathogenesis of type II diabetes mellitus and abdominal obesity // Diabetologia.—1998.—Vol. 41.—P. 1516–1522.
- Mani R., White J.E., Barrett D.F. et al. Venous disease in diabetes — what is the evidence? // Int. J. Lower Extremity Wounds.—2005.—Vol. 4, № 2.—P. 10–11.
- Oakley W., Catterall R.C.F., Mencer M.M. et al. Aetiology and management of lesions of the feet in diabetes // Brit. Med. J.—1956.—Vol. 2.—P. 953–957.
- Pickup J.C., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? // Diabetologia.—1998.—Vol. 41.—P. 1241–1248.
- Portuese E., Orchard T. Mortality in insulin-dependent diabetes // Diabetes in America/Eds. I.M. Harris et al.—Washington, DC: US government printing office.—1995.—P. 221–232.
- Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis // N. Engl. J. Med.—2003.—Vol. 348, № 15.—P. 1435–1440.
- Ribes J.A., Vanover-Sams C.L., Baker D.J. Zygomycetes in human disease // Clin. Microbiol. Rev.—2000.—Vol. 13, № 2.—P. 236–301.
- Sheldon W.H., Bauer H. The development of the acute inflammatory response to experimental cutaneous mucomycosis in normal and diabetic rabbits // J. Exp. Med.—1959.—Vol. 110.—P. 845–852.
- The High Risk Foot in Diabetes Mellitus / Ed. by R.G.Frykberg.—New York: Churchill Livingstone, 1991.—538 p.
- Trevisan R., Viberti G. Genetic factors in the development. of diabetic nephropathy // J. Lab. Clin. Med.—1995.—Vol. 126.—P. 342–349.
- Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M. et al. Diabetic neuropathies // Diabetes Care.—1992.—Vol. 15, № 12.—P. 1926–1975.

Поступила в редакцию 15.06.2009 г.