

# Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий

Петров В.И.<sup>1</sup>, Рогова Н.В.<sup>1</sup>, Кузьмина Т.Н.<sup>1\*</sup>, Лишута А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Изучить динамику эпителизации язв и параметров лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне комплексной терапии с добавлением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

**Материал и методы.** Выполнено открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. Пациенты с нейроишемической формой СДС и постоянной формой ФП без предшествующей антикоагулянтной терапии были рандомизированы в две группы: комплексная терапия СДС и ривароксабан (группа 1; n=24), или комплексная терапия СДС и дабигатран (группа 2; n=22). Оценивали динамику локального статуса СДС, показатели коагулограммы и ЛДФ через 4 и 12 нед.

**Результаты.** Через 12 нед в группе 1 полная эпителизация язвы отмечена у 14 (58,3%) больных, в группе 2 – у 10 (45,4%). В обеих группах получен статистически значимый прирост параметров ЛДФ. В группе 1 выявлено увеличение показателя микроциркуляции на 53,5% (p=0,02), пульсовой волны на 124,0% (p=0,003), дыхательной волны на 59,4% (p=0,007). В группе 2 отмечено увеличение показателя микроциркуляции на 48,5% (p=0,02), пульсовой волны на 73,1% (p=0,003), дыхательной волны на 47,1% (p=0,03).

**Заключение.** У пациентов с СДС и ФП на фоне комплексной терапии с добавлением ПОАК (ривароксабан и дабигатран) отмечена положительная статистически значимая динамика в эпителизации язв и параметрах ЛДФ. Необходимо продолжение исследований ПОАК при СДС.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая стопа, диабетическая микроангиопатия, лазерная доплеровская флоуметрия, антикоагулянтная терапия, ривароксабан, дабигатрана этексилат.

**Для цитирования:** Петров В.И., Рогова Н.В., Кузьмина Т.Н., Лишута А.С. Влияние прямых оральных антикоагулянтов на эпителизацию язв и параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):552-556. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-16.

## Effect of Direct Oral Anticoagulants for Ulcer Epithelization and Laser Doppler Flowmetry Parameters In Patients with Diabetic Foot Syndrome and Atrial Fibrillation

Petrov V.I.<sup>1</sup>, Rogova N.V.<sup>1</sup>, Kuzmina T.N.<sup>1\*</sup>, Lishuta A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To study changes in epithelialization of diabetic foot ulcers and parameters of laser Doppler flowmetry (LDF) in patients with diabetic foot syndrome (DFS) and atrial fibrillation (AF) during complex therapy with the addition of direct oral anticoagulants (DOAC).

**Material and methods.** An open-label comparative randomized study in parallel groups was performed. Patients with neuroischemic DFS and persistent FA without previous anticoagulant therapy were randomized into two groups: combination therapy for DFS and rivaroxaban (group 1; n=24) or combination therapy for DFS and dabigatran (group 2; n=22). Changes in local status in diabetic foot ulcers, coagulogram parameters and LDF were studied at 4 and 12 weeks.

**Results.** Complete epithelialization of diabetic foot ulcers after 12 weeks was found in 14 (58.3%) patients in group 1, and in 10 (45.4%) patients in group 2. Statistically significant improvements in LDF parameters were found in both groups in both groups: an increase in the microcirculation index by 53.5% (p=0.02), pulse wave by 124.0% (p=0.003), respiratory wave by 59.4% (p=0.007) was found in group 1. An increase in the microcirculation index by 48.5% (p=0.02), pulse wave by 73.1% (p=0.003), respiratory wave by 47.1% (p=0.03) were found in group 2.

**Conclusion.** Positive statistically significant changes in epithelialization of diabetic foot ulcers and LDF parameters were found in patients with DFS and AF during 12 weeks of complex therapy with the addition of DOACs (rivaroxaban and dabigatran). Further research for DOACs in DFS patients is needed.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2, diabetic foot, diabetic microangiopathy, laser Doppler flowmetry, anticoagulant therapy, rivaroxaban, dabigatran etexilate.

**For citation:** Petrov V.I., Rogova N.V., Kuzmina T.N., Lishuta A.S. Effect of Direct Oral Anticoagulants for Ulcer Epithelization and Laser Doppler Flowmetry Parameters In Patients with Diabetic Foot Syndrome and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):552-556. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-16.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tata\_razdrogina@mail.ru

Received/Поступила: 07.07.2021

Accepted/Принята в печать: 30.07.2021

## Введение

В основе патогенеза нарушения микроциркуляции тканей при синдроме диабетической стопы (СДС) лежит поражение сосудистой стенки и ухудшение реологических свойств крови, прежде всего, в сторону увеличения ее вязкости [1-3]. Это коррелирует с тяжестью осложнений и негативно сказывается на локальном кровоснабжении органов и тканей [4,5] и, как следствие, приводит к прогрессированию СДС с развитием гангрены. В настоящее время широко применяется хирургическая реконструкция артерий при СДС, однако она показана пациентам только с критической ишемией конечности, и нет убедительных данных по восстановлению кровотока в малых сосудах после проводимых вмешательств.

Альтернативный способ восстановления перфузии в ишемизированной конечности – применение лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию, что более предпочтительно на ранних стадиях СДС. В последнее время внимание исследователей в этом плане стали привлекать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Так, в мета-анализе G. Costa и соавт. (3 рандомизированных клинических исследования ривароксабана или эдоксабана; 9533 пациента) оценивались эффективность и безопасность добавления ПОАК к проводимой терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с симптоматическим заболеванием периферических артерий (ЗПА) [6]. Применение ПОАК в комбинации с АСК у пациентов с ЗПА значительно снизило частоту серьезных сосудистых событий (объединенное отношение шансов (ОШ) 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61-0,83;  $p < 0,001$ ), что, однако, сопровождалось ростом частоты серьезных кровотечений (совокупное ОШ 1,46; 95% ДИ 1,16-1,84;  $p = 0,001$ ) [6].

При поиске литературы нами не найдено работ, посвященных применению ПОАК при СДС с целью улучшения микроциркуляции и заживления язв. Применение ПОАК у пациентов с СДС сопряжено с необходимостью тщательного контроля за безопасностью фармакотерапии ввиду риска кровотечений.

В ряде исследований показано, что для контроля терапии СДС может быть использован метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [7-9], позволяющий выявлять изменения в системе микроциркуляции. В работе Г.Я. Левина и соавт. выявлена корреляция нарушений гемореологии и гемостаза с изменениями микроциркуляции в пораженной конечности, регистрируемых с помощью ЛДФ [10]. Однако в настоящее время исследования по влиянию терапии с добавлением ПОАК на параметры ЛДФ у пациентов с СДС отсутствуют. Поиск новых методов и способов оценки эффективности терапии ПОАК у пациентов с СДС был предпосылкой к нашей работе.

Цель исследования: изучить динамику эпителизации язв и параметров ЛДФ у пациентов с СДС и ФП на фоне комплексной терапии с добавлением ПОАК.

## Материал и методы

Выполнено открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований локального этического комитета при ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Данная работа является пилотным исследованием, так как влияние ПОАК у пациентов с СДС до сих пор не изучалось.

В исследование включались пациенты с нейроишемической (смешанной) формой СДС с I-III степенями поражения по классификации Wagner и постоянной формой ФП без предшествующей антикоагулянтной терапии, наблюдавшиеся в Волгоградском областном эндокринологическом центре.

Критерии включения: возраст пациента  $> 18$  лет; сахарный диабет 2 типа, верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных ВОЗ (1999 г.); верифицированный диагноз СДС; постоянная форма ФП; показания к антикоагулянтной терапии ФП ПОАК; наличие подписанной формы информированного согласия пациента.

Критерии невключения: нозокомиальные инфекции; лекарственная непереносимость и повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов; психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования; противопоказания, указанные в инструкции к применению ривароксабана и дабигатрана.

Все пациенты находились под наблюдением врача-эндокринолога подиатрического кабинета: пациенты получали терапию по основному и сопутствующим заболеваниям согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи (сахароснижающая терапия под контролем гликемии, антибактериальная терапия по результатам бактериологического посева, местная терапия в зависимости от фазы раневого процесса в ране). На каждом визите выполнялась хирургическая обработка раны.

Пациенты были рандомизированы в две группы: в группе 1 ( $n=24$ ) пациентам в дополнение к комплексной терапии СДС назначен ривароксабан 20 мг 1 р/сут, в группе 2 ( $n=22$ ) больным в дополнение к комплексной терапии СДС назначен дабигатран по 150 мг 1 р/сут. Рандомизация проводилась врачом-исследователем путем формирования двух блоков рандомизации случайной последовательности чисел с помощью генератора случайных чисел.

Для оценки гемодинамических расстройств в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с СДС использовался метод ЛДФ на лазерном анализаторе микроциркуляции крови ЛАКК-ОП с 2-мя каналами регистрации (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия; регистрационное удостоверение на медицинское изделие Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2010/07442 от 22.04.2010 г.).

Исследование проводили в утреннее время суток натощак при одинаковой температуре в помещении (21-24°C), пациенты во время исследования находились в положении лежа на спине. Наконечники световодных зондов фиксировали на подошвенную поверхность кожи больших пальцев стоп, так как в силу анатомических особенностей здесь наблюдается наибольшая плотность функционирующих капилляров. Важно отметить, что именно в этой области отмечается наибольшее количество артериоло-венулярных анастомозов, которые также включаются в регистрационное поле. Кровоток кожи, содержащий анастомозы, находится выше, и, следовательно, в данной области отмечаются наиболее высокие показатели ЛДФ. На первом этапе нами была проведена оценка показателя микроциркуляции (ПМ – среднеарифметическое значение показателей микроциркуляции), на втором этапе мы проводили детальный анализ функционирования микрогемодинамического русла (активные и пассивные факторы контроля микроциркуляции). В работе приведены данные по пассивным факторам, так как при ЛДФ-диагностике типовых расстройств кровообращения основные значения имеют колебательные процессы, связанные с артериальным притоком (Ас) и дыхательной модуляцией веноулярного оттока (Ад) [11], выражающиеся в изменении давления и объема крови в сосуде. Исходно при СД происходит утрата нейрогенного и миогенного контроля прекапиллярной вазоконстрикции вследствие периферической аутосимпатэктомии [12] и, как конечный результат – нарушение модуляции пассивных факторов контроля.

Для оценки динамики течения СДС нами были использованы критерии:

1) Контроль эпителизации хронической язвы по системе MEASURE [13]. На каждом визите у пациента оценивался размер раны, качество и количество экссудата, характер раневого ложа (тип ткани и количество), наличие или отсутствие боли при хирургической обработке раны, наличие или отсутствие деструкции, состояние краев раны и окружающей ткани. У каждого пациента фиксировали изменения по всем параметрам.

2) Периоды оценки заживления диабетической язвы – 4 и 12 нед;

3) Положительная динамика параметров микроциркуляции, регистрируемых с помощью ЛДФ (ПМ, Ас, Ад) [14].

Контроль безопасности осуществлялся на каждом визите в подиатрический кабинет посредством сбора анамнеза и лабораторного контроля показателей коагулограммы (протромбиновое время, АЧТВ) через 4 и 12 нед.

Для выявления пациентов с возможными проблемами эпителизации язвы оценка заживления проводилась через 4 нед, так как скорость заживления за этот период прямо коррелирует с этим показателем за 12 нед [15].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) и включала в себя вычисление абсолютных значений и их долей в процентах. Распределение данных отличалось от нормального, межгрупповые различия оценивались по непараметрическому критерию Вилкоксона – для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку. Количественные данные представлены в виде медиан (Me) с интерквартильным размахом [25%;75%].

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп представлена в табл. 1.

Все пациенты на момент включения в исследование имели целевые уровни гликемии. Мониторинг показателей гемостаза согласно инструкции по применению ПОАК включал определение протромбинового времени и АЧТВ (табл. 2). На протяжении всего исследования в обеих группах отмечалось статистически значимое удлинение ПВ и АЧТВ, что говорит о достижении гипокоагуляции на фоне терапии ПОАК: ривароксабан

**Table 1. General characteristics of patients included in the study**

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.**

Параметр	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=22)	p
Возраст, лет	63,5 [51,0;74,0]	62,2 [51,0; 72,0]	>0,05
Мужчины, n (%)	14 (58,3)	6 (27,3)	0,034
Длительность СД, лет	14,5 [12,0;20,0]	15,0 [11,0;21,0]	>0,05
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9 [5,9;9,1]	8,0 [7,0;10,5]	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (100)	22 (100)	>0,05
ИБС, n (%)	13 (54,1)	12 (54,5)	>0,05
ХСН, n (%)	7 (29,1)	8 (36,3)	>0,05
ХБП (1-3А стадии), n (%)	24 (100)	22 (100)	>0,05
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл	5,0 [3,0;6,0]	4,0 [3,0;6,0]	>0,05
HAS-BLED, балл	2,0 [2,0;3,0]	2,0 [1,0;2,0]	>0,05
Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное			
СД – сахарный диабет, HbA <sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек			

больше удлинял протромбиновое время – к концу исследования на 41,7% ( $p < 0,001$ ), а дабигатран – АЧТВ, к концу исследования – на 36% ( $p < 0,001$ ).

Через 4 и через 12 нед частота полной эпителизации язв отмечена была больше в группе 1 по сравнению в с группой 2 (рис. 1).

При анализе функционального состояния микроциркуляторного русла при СДС с помощью метода ЛДФ за время наблюдения выявлено увеличение ПМ, Ас и Ад в обеих группах (табл. 3). Это может свидетельствовать об усилении кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностях вследствие увеличения числа эритроцитов в артериолах и в веноулярном звене. Важно отметить, что через 12 нед величина прироста в группе 1 была несколько выше, чем в группе 2: увеличение ПМ – 53,5% против 48,5%; увеличение Ад – 59,4% против 47,1%; увеличение Ас – 124% против 73,1%.

За время исследования в группах не было зарегистрировано ни одного случая больших и малых клинически значимых кровотечений.

## Обсуждение

По результатам нашего исследования в обеих группах пациентов, получающих комплексную терапию СДС и ПОАК (ривароксабан и дабигатран), за 12 нед

**Table 2. Changes of coagulogram parameters in the studied groups**

**Таблица 2. Динамика параметров коагулограммы в исследуемых группах**

Параметр	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=22)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
ПВ, сек	15,1 [13,4;17,1]	21,4 [18,0;25,0]*	16,41 [12,9;19,3]	20,5 [16,0;23,2]*
АЧТВ, сек	24,75 [20,5;29,0]	31,9 [28,0;43,3]*	30,95 [21,0;32,0]	42,1 [39,0; 46,2]*

ПВ – протромбиновое время,  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

**Table 3. Changes in laser Doppler flowmetry parameters in groups during the study**

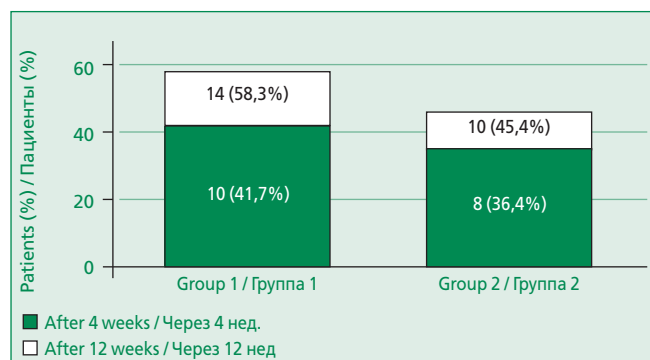
**Таблица 3. Динамика параметров ЛДФ в группах за время исследования**

Параметр	Группа 1 (n=24)		Группа 2 (n=22)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
ПМ, пф.ед.	8,55 [4,05;21,83]	13,12 [6,08;20,35]*	6,54 [3,37;14,82]	9,71 [6,61;11,60]*
Ас, пф. ед.	0,38 [0,15;0,63]	0,85 [0,40;1,52]*	0,39 [0,16;0,55]	0,68 [0,26;1,12]*
Ад, пф. ед.	0,16 [0,10;0,32]	0,26 [0,12;0,55]*	0,17 [0,11;0,27]	0,25 [0,14;0,80]*

ПМ – показатель микроциркуляции, Ас – колебательные процессы, связанные с артериальным притоком, Ад – колебательные процессы, связанные с дыхательной модуляцией веноулярного оттока

наблюдения отмечена положительная динамика как со стороны локального статуса (эпителизация язв) так и параметров ЛДФ. Среди пациентов с СДС и ФП, получающих в качестве антикоагулянтной терапии ривароксабан, динамика изучаемых показателей за 12 нед наблюдения была несколько больше таковой во второй группе. Улучшение параметров микроциркуляции по данным ЛДФ согласовывалось с динамикой эпителизации диабетических язв. Данное преимущество можно объяснить особенностями механизма действия ПОАК и патогенезом СДС. Показатель микроциркуляции зависит от тонуса сосудов и величины среднего потока крови в интервалах времени регистрации, и увеличение данного показателя косвенно свидетельствует об увеличении потока крови в сосудах [4]. У пациентов с СДС, согласно патогенезу, происходят выраженные изменения со стороны реологических свойств крови. Данные нарушения связаны, прежде всего, со снижением активности специфического белка системы свертывания крови – антитромбина III [3]. Ривароксабан, как высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, предотвращает «тромбиновый взрыв», нарушая коагуляционный каскад в системе микроциркуляции и, следовательно, улучшает кровоток. Действие антикоагулянтов на сосудистый тонус мы объясняем блокированием эффектов тромбина, который в условиях патологического процесса при СДС приводит к повреждению сосудистой стенки и вазоконстрикции. Пульсовая и дыхательная волны являются пассивными факторами контроля микроциркуляции, организующими продольные колебания кровотока и характеризующими объем крови в сосудах. Увеличение данных колебаний свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло, следовательно, и об улучшении реологических свойств крови.

В нашем исследовании оба антикоагулянта позволяли достичь устойчивой гипокоагуляции. По влиянию на показатели коагулограммы на АЧТВ больше влиял дабигатран, а ривароксабан больше удлинял ПВ, что согласуется



**Figure 1. Frequency of complete epithelialization of diabetic foot ulcers in groups during the study**  
**Рисунок 1. Частота полной эпителизации язв в группах за время исследования**

с результатами, полученными в различных исследованиях [16-18]. Зарегистрированные различия объясняются фармакодинамическими особенностями препаратов.

Следует также отметить, что за время наблюдения (12 нед) в группах не было отмечено ни одного случая кровотечений, т.е. лечение с добавлением ПОАК оказалось достаточно безопасным.

**Ограничения исследования:** при интерпретации результатов исследования следует принимать во внимание малую численность выборки и особенности дизайна (отсутствие группы контроля – без ПОАК или с плацебо), что может оказать влияние на мощность результатов и не позволяет в полной мере оценить влияние ПОАК на процесс эпителизации язв при СДС.

## Заключение

Результаты пилотного клинического исследования позволяют говорить о положительной динамике эпителизации язв при СДС и показателей ЛДФ у пациентов

с СДС и ФП за счет увеличения кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей. Возможность добавления ПОАК к комплексной терапии СДС может способствовать снижению количества таких тяжелых последствий, как ампутация пораженной конечности, однако это требует изучения в более крупных исследованиях.

**Отношения и Деятельность:** нет.

**Relationships and Activities:** none.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного научного гранта Волгоградской области №8 в рамках научного проекта «Оптимизация фармакотерапии синдрома диабетической стопы».

**Funding:** The work was carried out with the financial support of the state scientific grant of the Volgograd region No. 8 for the scientific project "Optimization of pharmacotherapy of diabetic foot syndrome".

## References / Литература

1. Fabrichnova AA, Kulikov DA, Misnikova IV, et al. Hemorheological alterations in diabetes mellitus. *Endocrinology. News. Opinions. Education.* 2018;7(2):26-34 (In Russ.) [Фабричнова А.А., Куликов Д.А., Мисникова И.В., и др. Изменения реологических свойств крови при сахарном диабете. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* 2018;7(2):26-34]. DOI:10.24411/2304-9529-2018-12002.
2. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Pathogenesis and mechanisms of development of angiopathies in diabetes mellitus. *Cardiology.* 2000;40(10):74-87. (In Russ.) [Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатии при сахарном диабете. *Кардиология.* 2000;40(10):74-87].
3. Devehat Cle, Vimeux M, Khodabandehlou T. Blood rheology in patients with diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30(3-4):297-300.
4. Firsov NN, Korotaeva TV, Klimova NV, et al. Dependence analysis of peripheral blood flow from microcirculation blood properties. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2010;9(4):58-62 (In Russ.). [Фирсов Н.Н., Климова Н.В., Коротаева Т.В., и др. Степень зависимости периферического кровотока от изменений микроциркуляторных свойств крови. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2010;9(4):58-62]. DOI:10.24884/1682-6655-2010-9-4-58-62.
5. Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2006;2(6):24-28. DOI:10.1177/193229680800200622
6. Costa G, Gonçalves L, Teixeira R. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants plus aspirin in symptomatic lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Mar 11. DOI:10.1007/s11239-021-02417-3.
7. Barkhatova NA. Dynamics of tissue perfusion after indirect limb revascularization and angiotropic therapy in diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of Chelyabinsk Region.* 2017;3(18):15-8 (In Russ.) [Бархатова, Н.А. Динамика перфузии тканей после непрямого реваскуляризации конечности и англитропной терапии при синдроме диабетической стопы. *Вестник Совета Молодых Ученых и Специалистов Челябинской Области.* 2017;3(18):15-8].
8. Kudritsky SYU. Effect of cryoplasmaferesis on microcirculation in patients with diabetic foot syndrome. *Modern technologies in medicine.* 2010;3:84-6 (In Russ.) [Кудрицкий С.Ю. Влияние криоплазмафереза на микроциркуляцию у больных с синдромом диабетической стопы. *Современные технологии в медицине.* 2010;3:84-6].
9. Stepanova AP, Karonov TL, Galagudza MM. Microcirculation indices in patients with type II diabetes mellitus with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of D vitamin. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2019;18(4):19-28 (In Russ.) [Степанова А.П., Каронова М.М., Галагудза Т.Л. Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина
- D. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2019;18(4):19-28]. DOI:10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28.
10. Levin GYa, Kudritsky SYU, Izumrudov MR. Correlation of changes in hemorheology and microcirculation in diabetic foot syndrome. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2011;10(39):44-8 (In Russ.) [Левин Г.Я., Кудрицкий С.Ю., Изумрудов М.Р. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2011;10(39):44-8]. DOI:10.24884/1682-6655-2011-10-3-44-8.
11. Krupatkin AI, Sidorov VV. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation.* Moscow: Medicina; 2005 (In Russ.). [Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей.* Москва: Медицина; 2005].
12. Balabolkin MI, Mamaeva GG, Troshina EA. Use of a laser Doppler flowmeter for early diagnosis of diabetic microangiopathies. *Problems of Endocrinology.* 1994;40(6):19-20. (In Russ.) [Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Трошина Е.А. Использование лазерного доплеровского расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий. *Проблемы Эндокринологии.* 1994;40(6):19-20]. DOI: 10.14341/probl12185.
13. Keast DH, Bowering K, Evans AW, et al. MEASURE assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Rep Reg.* 2004;12(3):1-17. DOI:10.1111/j.1067-1927.2004.012351.x
14. Kuzmina TN, Rogova NV, Khokhlova IV, et al. Features of Microcirculation in the Lower Extremities on the Background of Diabetic Foot Syndrome. *Difficult Patient.* 2020;3(18):38-40 (In Russ.) [Кузьмина Т.Н., Рогова Н.В., Хохлова И.В., и др. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях на фоне синдрома диабетической стопы. *Трудный Пациент.* 2020;3(18):38-40]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10018.
15. Sheehan P, Jones P, Casselli A, et al. 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. DOI:10.2337/diacare.26.6.1879.
16. Antovich J, Kondrat'eva TB. Control methods of therapy with direct oral anticoagulants: the state of the problem. *Clinical Medicine.* 2018;96(2):101-5. (In Russ.) [Антович И., Кондратьева Т.Б. Методы контроля терапии прямыми оральными антикоагулянтами: состояние проблемы. *Клиническая медицина.* 2018;96(2):101-5]. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-2-101-105.
17. Al-Aieshy F, Malmstrom RE, Antovic J, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at through and peak in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(6):671-9. DOI:10.1007/s00228-016-2060-y.
18. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of Dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. *Laboratory recommendations for monitoring of Dabigatran etexilate.* *Thromb Haemost.* 2012;107(5):985-97. DOI:10.1160/TH11-11-0804.

About the Authors / Сведения об Авторах

**Петров Владимир Иванович** [Vladimir I. Petrov]  
eLibrary SPIN 2224-5311, ORCID 0000-0001-5177-846X

**Рогова Наталия Вячеславовна** [Natalia V. Rogova]  
eLibrary SPIN 3050-8409, ORCID 0000-0002-5707-4858

**Кузьмина Татьяна Николаевна** [Tatyana N. Kuzmina]  
eLibrary SPIN 2750-5980, ORCID 0000-0001-8751-2524

**Лишута Алексей Сергеевич** [Alexey S. Lishuta]  
eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193