

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Безрукова Мария Анатольевна

**ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКИХ РАН У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент А.Г. Сонис

Самара, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Определение, классификации синдрома диабетической стопы.....	12
1.2. Этиология, патогенез, клиника и диагностика нейропатической формы синдрома диабетической стопы.....	14
1.3. Современный подход к лечению синдрома диабетической стопы.....	19
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	28
2.1. Дизайн исследования.....	28
2.2. Характеристика групп сравнения.....	29
2.3. Методы лечения	35
2.4. Методы исследования	39
Глава 3. Ближайшие результаты лечения пациентов и их обсуждение.....	58
3.1. Динамика общеклинической симптоматики.....	58
3.2. Результаты фотопланиметрии раневых дефектов	59
3.3. Анализ результатов методов исследования.....	65
3.4. Оценка результатов лечения через 3 месяца наблюдения.....	76
Глава 4. Отдаленные результаты лечения пациентов и их обсуждение.....	87
4.1. Оценка отдаленных результатов лечения через 1 год наблюдения.....	87
4.2. Исследование качества жизни пациентов	88
4.3. Оценка качества сформированных рубцов	92
4.4. Анализ уровня гликированного гемоглобина.....	94
Заключение.....	104
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	112

Перспективы дальнейшей разработки темы.....	113
Список сокращений и условных обозначений.....	114
Список литературы.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения в России около 7-8% от всего населения страны страдают сахарным диабетом (СД), при этом осложнение в виде развития синдрома диабетической стопы (СДС) диагностируют у 15% больных [2]. В зависимости от преобладания того или иного патогенетического фактора выделяют следующие формы СДС: нейропатическую (60-70%), нейроишемическую (20-30%), ишемическую (5-10%). Раневые дефекты, являются наиболее частым проявлением СДС, и их вероятность возникновения у больных с СД в течение жизни достигает 25% [2,48,193].

Вопросы диагностики и лечения раневых дефектов стоп на фоне нейропатии актуальны как для диабетологии, так и для хирургии [36,54,68]. Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы, появление новых методов профилактики и лечения, - снижения числа пациентов с раневыми дефектами на фоне СДС не наблюдают.

Синдром диабетической стопы является поздним осложнением сахарного диабета. Раневые дефекты при СДС относят к хроническим; они плохо поддаются лечению [41]. Происходит нарушение патофизиологического механизма репарации, раневой процесс принимает затяжное хроническое течение с замедлением сроков эпителизации [48,56,147,185].

Заживление хронических ран является одним из социально значимых аспектов. В настоящее время представлено множество перевязочных средств для заживления хронических ран во влажной среде - гидрогели, альгинаты, гидроколлоиды, коллагенсодержащие материалы. В том числе повязки и препараты, разработанные специально для лечения хронических «сухих» ран, характерных для нейропатической формы синдрома диабетической стопы («Эберпрот-П», Куба; «Полихил», Израиль и т.д.). В клинических

рекомендациях, алгоритмах, выпущенных головным эндокринологическим учреждением – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, обосновывается и рекомендуется применение повязок на основе коллагена для местного лечения хронических ран у пациентов с нейропатической формой СДС [3,36,56]. Практически в каждой линейке официальных перевязочных средств, выпускаемых различными фирмами–производителями присутствуют повязки на основе коллагена.

Являясь биосубстратом, коллаген активирует биологически активные вещества, ускоряющие эпителизацию раны и другие восстановительные механизмы [7,40,54]. «Коллост» является отечественным препаратом на основе коллагена 1 типа, нативного материала из кожи крупного рогатого скота. «Коллост» принимает активное участие во всех стадиях раневого процесса путем создания оптимальных условий для гемостаза и регенерации. [50]. За счет активации клеточных механизмов репарации и стимуляции ангиогенеза становится возможным образование новой ткани, ускорение заживления ран, барьерное предотвращение вторичной инфекции [88,170].

В течение двух последних десятилетий появилось много публикаций, связанных с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в различных областях медицины: стоматологии, косметологии, травматологии и ортопедии, гнойной хирургии. Обогащенную тромбоцитами аутоплазму успешно используют для лечения хронических раневых дефектов при СДС [56,64,193]. Её применение стимулирует процессы регенерации, эпителизации, происходит более быстрое и качественное формирование рубца, что в свою очередь снижает риск возникновения рецидива раневого дефекта.

Популяризация и развитие этих методик лечения может привести к прогрессу в области лечения хронических ран.

Сочетанному применению отечественного препарата «Коллост» и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в местном лечении хронических ран

на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы посвящено данное исследование.

Степень разработанности темы исследования

Весомый вклад в изучение проблемы лечения хронических ран на фоне сахарного диабета у пациентов с синдромом диабетической стопы внесли В.К. Гостищев, В.А. Митиш, А.А. Глухов, А.Б. Ларичев, Ю.С. Винник, О.Б. Нузова, А.Г. Сонис и др. Усовершенствованием местного лечения хронических дефектов с применением коллагенсодержащих раневых покрытий «Коллост» занимались В.Н. Оболенский, Н.А. Бубнова, Б.С. Брискин и др. В настоящее время для стимуляции собственных факторов роста все чаще применяют обогащенную тромбоцитами аутоплазму в различных областях медицины. Описаны разные методики получения и применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в местном лечении хронических ран. Однако результаты работ, анализирующих применение коллагенсодержащих повязок и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при лечении ран на фоне сахарного диабета разнородны и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с хроническими ранами на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы путем сочетанного применения коллагенсодержащей мембраны «Коллост» и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

Задачи исследования

1. Разработать способ лечения хронических ран с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост».

2. Предложить и внедрить в клиническую практику программное обеспечение, позволяющее проводить фотопланиметрию ран и документировать её результаты.
3. Провести сравнительный анализ течения раневого процесса и ближайших результатов лечения пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы при использовании известного и разработанного способа лечения.
4. Проанализировать результаты лечения пациентов в группах сравнения в отдаленный период.
5. Оценить эффективность нового способа лечения в ближайшие и отдаленные сроки с позиций доказательной медицины.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ лечения хронических ран с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраной «Коллост» (Патент РФ на изобретение № 2627814 от 11.08.2017г.).

Разработано и внедрено в клиническую практику программное обеспечение, позволяющее проводить фотопланиметрию раневых дефектов с оценкой динамики раневого процесса и документированием результатов исследования. (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017611681 от 08.02.2017г. «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck»)

Проанализирована эффективность разработанного способа у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы как в ближайший, так и в отдаленный период с позиции доказательной медицины.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанный способ лечения хронических ран позволяет максимально использовать собственные факторы роста аутотромбоцитов и коллаген, содержащийся в биоматериале «Коллост» для стимуляции репаративных процессов, восстановления анатомической целостности тканей. Программа для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck», обеспечивает выполнение фотопланиметрии раневых дефектов с оценкой динамики раневого процесса, документированием и анализом полученных результатов. Программа отличается от аналогов простотой и удобством применения, наглядностью результатов. Местное сочетанное применение обогащенной тромбоцитами плазмы и мембраны «Коллост» позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по лечению хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования, подобран комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, имеющие хронические раневые дефекты на подошвенной поверхности стоп. В процессе работы были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, микробиологические методы исследования раневого отделяемого, методы статистического анализа. Математическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета IBM SPSS Statistics 24 PS IMAGO 4.0.

Положения, выносимые на защиту

1.Способ лечения хронических ран, основанный на сочетанном применении биоматериала «Коллост» и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы способствует стимуляции репаративных процессов, ускорению эпителизации хронических раневых дефектов у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

2.Разработанное программное обеспечение для фотодокументации и планиметрии раневых дефектов позволяет определить площадь раны, процентное соотношение зон раневой поверхности, анализировать динамику раневого процесса.

3.Применение разработанного способа лечения хронических ран позволяет улучшить характеристики формирующихся рубцов, снизить частоту рецидивов, способствует улучшению качества жизни пациентов.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных научных результатов и выводов определяется использованием достаточного количества клинического материала, современных информативных методов исследования. Результаты исследования проанализированы согласно принципам доказательной медицины с помощью современных методов статистики.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые - медицине» (Самара,2013); V Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Теоретические и практические аспекты лечения ран различной этиологии» (Екатеринбург, 2014); VI Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции

«Инновационные технологии лечения ран и раневой инфекции» (Санкт-Петербург, 2015); II Всероссийской научно–практической конференции хирургов ФМБА России (Дмитровград, 2016); 3-й Международный конгресс «Рана и раневые инфекции» (Москва, 2016).

Внедрение результатов исследования

Разработанные в диссертации способ лечения хронических ран и программа для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck» внедрены в практическую деятельность хирургических отделений Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №8». Основные материалы и положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах общей хирургии и хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводил анализ данных медицинской документации пациентов с сахарным диабетом, синдромом диабетической стопы имеющих хронические раны; непосредственно принимал участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных с хроническими ранами, хирургическом лечении пациентов. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно–исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой НИР кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и инфекционными осложнениями повреждений» (регистрационный номер АААА-А17-117071910058-8).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – Хирургия: клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получен 1 патент РФ на изобретение, 1 свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 80 отечественных и 115 иностранных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 46 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Определение, классификация синдрома диабетической стопы

В международных соглашениях по диабетической стопе [46] было предложено определение диабетической стопы – это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [16]. На сегодняшний день под синдромом диабетической стопы (СДС) понимают все патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [39,167].

Исходя из современных определений СДС, основными факторами риска его развития считают: дистальную диабетическую полинейропатию; заболевания периферических артерий в стадии критической ишемии; деформацию стоп на фоне дистальной полинейропатии; диабетическую ретинопатию со значительным снижением остроты зрения; отсутствие адекватного ухода за ногами [11,73,124,191].

При этом основными патогенетическими факторами, приводящими к формированию ран на стопе, являются травма, деформация и ишемия, как изолированно, так и в сочетании друг с другом [76,92,128,160].

На протяжении многих лет в клинической практике используется патогенетическая классификация синдрома диабетической стопы[33]:

1. Нейропатическая форма:

- без остеоартропатии;
- диабетическая остеоартропатия.

2. Нейроишемическая форма (смешанная форма).

3. Ишемическая форма.

С недавних пор нейроишемическую и ишемическую формы СДС объединяют в одну группу, в соответствии с основным патогенетическим фактором – ишемией, что составляет до 40-50% пациентов с синдромом диабетической стопы [65,101,149]. Использовать патогенетическую классификацию можно лишь для описания наиболее общих моментов в диагностике и лечении пациентов с синдромом диабетической стопы [119,128]. В связи с этим, разработкой унифицированных классификаций, опирающихся как на патогенетические формы, так и на стадийность и глубину поражения тканей стопы занимаются уже более четверти века. Одной из первоначальных подобных классификаций стала классификация, рекомендованная еще в 1976 году В. Meggitt и внедренная в широкую клиническую практику F.W. Wagner в 1981 году [28,84,113].

Степени поражения тканей при синдроме диабетической стопы по Wagner:

0 - Язвенный дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные, суставные аномалии.

1 - Поверхностная язва без признаков инфицирования.

2 - Глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения в процесс костной ткани.

3 - Глубокая язва с образованием абсцесса, с вовлечением в процесс костной ткани.

4 - Ограниченная гангрена (пальца или части стопы).

5 - Гангрена всей стопы.

Классификация Meggitt/Wagner актуальна и в настоящее время, благодаря своей полноте охвата степени поражения стопы, она широко используется в отечественных и зарубежных исследованиях, а также в клинической практике [56,77,140,172].

В 2004 году была предложена система MEASURE [12,95,137], где М – измерение дефекта (длина, ширина, глубина, и площадь), Е – экссудат (количество и характеристики), А – вид раны (раневое ложе, наличие некрозов), S – выраженность болевого синдрома, U – деструкция (наличие или отсутствие), R – регулярный контроль всех параметров, E – состояние краев раны и окружающих кожных покровов.

Синдром диабетической стопы является поздним осложнением сахарного диабета. Раневые дефекты при этом осложнении относятся к хроническим дефектам и поэтому плохо поддаются лечению [89,143,183]. Происходит нарушение патофизиологического механизма репарации, раневые процесс принимает затяжное хроническое течение с замедлением сроков заживления [82,110,153,180,].

1.2. Этиология, патогенез, клиника и диагностика нейропатической формы синдрома диабетической стопы

Диабетическая полинейропатия развивается на фоне хронической гипергликемии и недостаточности инсулина, которые приводят к активации инсулиннезависимого полиолового пути с повышенным накоплением в шванновских клетках периферических нервов конечных продуктов обмена — сорбитола и фруктозы (полиоловый шунт) [53,104]. Глюкоза превращается в сорбитол (полиол) при помощи альдозоредуктазы, используя в качестве коэнзима НАДФ. Аккумуляция сорбитола при гипергликемии приводит к дисбалансу в метаболизме фосфоинозиотида и повреждению коэнзимов, что оказывает существенное влияние на развитие диабетической полинейропатии [18,100]. Другим важным метаболическим фактором является нарушение обмена миоинозитола. Последний является одним из белков, поддерживающих стабилизацию клеточных мембран и принимающих участие в скорости проведения импульса по нервной ткани [190]. Снижение содержания миоинозитола в аксональной ткани даже на 10 % приводит к значительному снижению использования энергии нейроном. Неферментативное и

ферментативное гликозилирование белков — миелина и тубулина (структурных компонентов нервного волокна), приводят к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса; гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах [60,139,166].

Одной из ранних гипотез развития диабетической полинейропатии, была сосудистая теория в соответствии с которой дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла, снабжающего кровью периферические нервы, — основная причина нервных нарушений при диабете [57]. Денервация эпинеуральных артериовенозных шунтов приводит к сбросу артериальной крови по ним, минуя микроциркуляторное русло. Это ведет к снижению перфузии и ишемии на уровне эндоневральных капилляров [142,157].

Помимо гипергликемии, важную роль в поражении нервной ткани играет гипогликемия, при наличии которой нарушается утилизация энергии периферическим нервом, напрямую зависящая от уровня глюкозы в крови [195]. Предполагается, что в основе нейропатии, вызванной гипогликемией, лежит эффект острого кислородного голодания [94]. Зачастую у пациентов, получающих инсулинотерапию, пероральные сахараснижающие препараты периодически возникают гипогликемические состояния [6].

Основную роль в патогенезе нейропатической формы СДС играют сенсорная и автономная полинейропатия. На фоне снижения защитных сил организма, ухудшение трофики тканей вследствие нарушения артериального притока и присоединения вторичной инфекции происходит образование хронических ран [3,81,161].

Сенсорная полинейропатия приводит к постепенной утрате болевой, тактильной и температурной чувствительности. Это лишает пациента возможности адекватно оценивать опасность повреждающего фактора: инородного предмета, высокой температуры, тесной обуви [63]. Повреждение и нарушение целостности кожи может происходить быстро, когда пациент не

чувствует внешнее повреждающее воздействие. Это приводит к незамеченным ожогам, травмам, микротрещинам. Постоянная травматизация ведет к увеличению дефекта мягких тканей. В связи с замедленным заживлением ран при сахарном диабете из-за дисфункции микроциркуляции, постоянной механической нагрузки на стопу при ходьбе, снижения иммунных сил организма на фоне повышенной глюкозы крови возникают хронические раны [22,162].

Моторная полинейропатия, результатом которой является демиелинизация дистальных моторных волокон, способствует атрофии и потере функции мелких внутренних мышц стопы, антеролатеральной группы мышц нижних конечностей, доминированию длинных флексоров - сгибателей пальцев, подошвенных флексоров и лодыжечных экстензоров. В связи с этим появляются характерные деформации стоп и пальцев (плоская стопа, молоткообразные и когтевидные пальцы, подошвенное выступание головок метатарзальных костей), которое может формировать патологические участки избыточного давления - зон, где в норме повышенного давления при ходьбе не должно быть (верхушки пальцев, тыльная поверхность межфаланговых суставов, проекции головок плюсневых костей) [57,97,188].

Автономная нейропатия ведет к уменьшению потоотделения и, как следствие, к сухости кожи [130]. При ходьбе в этом случае могут образовываться незначительные повреждения (трещины), которые инфицируются и превращаются в хронические раны. Автономная нейропатия играет важную роль в регуляции периферического кровотока. У больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией происходит аутосимпатэктомию [75,86,108]. Автономная нейропатия вызывает потерю вазомоторного тонуса, приводит к усилению кровотока в поверхностных сосудах кожи, что обуславливает повышение температуры кожных покровов стоп, усиленное кровенаполнение и контурирование вен кожи даже в горизонтальном положении пациента. Эти изменения являются следствием

того, что артериальная кровь, минуя капиллярную сеть, сбрасывается в венозное русло, приводя к фактическому снижению капиллярного кровотока, возникновению нейропатического отека. Аналогичные изменения в костной ткани становятся причиной развития диабетической остеоартропатии. Наличие автономной нейропатии изменяет внутрикостный кровоток, стимулируя остеокластическую активность, резорбтивные процессы в костных структурах стопы, вызывая развитие локальных остеопорозов [5,91,116,135].

Развитие моторной нейропатии с формированием характерных деформаций, описанных выше, приводит к растяжению связок, нестабильности в суставах. Имеющаяся при сахарном диабете выраженная кальциурия и потеря солей, которая может повышать их поступление, также способствует развитию (ДОАП) диабетической остеоартропатии [5,66,163]. Важным моментом в развитии ДОАП принято считать гормональный дисбаланс. Инсулин непосредственно участвует в процессе костного ремоделирования. Этот гормон, наряду с паратгормоном, кальцитонином и гормоном роста, осуществляет регуляцию активности костных клеток. Доказано, что инсулин оказывает как прямое действие на костную ткань, так и косвенное через влияние на продукцию инсулиноподобного фактора роста в печени.[58,176] Иницирующим или пусковым моментом для формирования стопы Шарко считается вывих или перелом костей стопы.[9] Из-за наличия сенсорной нейропатии у половины пациентов это не сопровождается болевой симптоматикой или, точнее, последняя не соответствует тяжести изменений костно-суставного аппарата. Наличие остеоартропатии способствует развитию ран. ДОАП не развивается у пациентов с нарушениями кровоснабжения нижних конечностей.[118,146] Ишемия, возможно, играет роль своеобразного фактора «защиты» от ускорения кровотока и внутрикапиллярной гипертензии, которая может запускать процесс резорбции кости и возникновения микротрабекулярных переломов [123].

Основными клиническими проявлениями нейропатической формы синдрома диабетической стопы являются нарушение чувствительности, сухость кожных покровов стоп, формирование омпозолелостей и микротравм, хронические раны и неинфекционная деструкция костей и суставов – диабетическая нейроостеоартропатия или стопа Шарко [5,31,70]. Именно раны являются наиболее распространенным и угрожающим потере конечности состоянием нейропатической формы диабетической стопы вследствие присоединения вторичной инфекции и развития гнойно-некротического процесса, и даже сепсиса[26,123,178].

Характерными жалобами, предъявляемые больными при диабетической нейропатии, являются жалобы на тупые, ноющие боли в стопах, голених, усиливающиеся в покое. Эти боли заставляют менять положение тела, двигаться. При движении боли уменьшаются. Также беспокоят парестезии в нижних конечностях, проявляющиеся в виде неприятных ощущений, испытываемых без получения раздражения извне: чувство онемения, ползания мурашек, холода или жара, жжения и пр. При преобладании периферических моторных нарушений довольно часто встречаются жалобы на быструю утомляемость нижних конечностей, слабость мышц и затруднение при тыльном или подошвенном сгибании стоп [29,161]. Зачастую хронические раны формируются в точках избыточного плантарного давления вследствие деформации стоп.

Диагностика при СДС включает в себя сбор анамнеза: длительность сахарного диабета, гипергликемии, характер лекарственной терапии, наличие в анамнезе дефектов на стопах и предшествующих хирургических вмешательств, заболеваний сердечно–сосудистой системы (артериальной гипертонии), дислипидемии, ретинопатии и нефропатии. Оцениваются так же условия жизни, злоупотребление алкоголем и курением [69]. Проводят осмотр стоп, оценка неврологического статуса, состояние артериального кровотока и

опорно–двигательной системы, лабораторная и инструментальная диагностика, измерение распределения плантарного давления [2,163,187].

При лабораторной диагностике выполняют - определение уровня гликемии, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), присутствие глюкозы и кетоновых тел в моче, повышение уровня холестерина (триглицеридов), фибриногена, АЧТВ и ТВ. При наличии раневого дефекта необходимы бактериологические исследования, гистологические исследования операционного материала [69].

Диагностика нейропатии –включает в себя оценку жалоб по шкалам TSS и NSS (показатели нейропатического симптоматического счета), исследование болевой, тактильной, вибрационной и температурной чувствительности (укол иглой на подошвенной поверхности первого пальца стопы, монофиламент 10 г, градуированный камертон, биотезиометрия), их балльная оценка по шкале NDS (нейропатического дисфункционального счета), так же оценка сухожильных рефлексов, электромиография [36,41,59,177].

Для оценки кровотока и микроциркуляции проводят пальцевое исследование артерий, определение плече–лодыжечного индекса, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ). Для диагностики остеоартропатии и деструкции костей выполняют рентгенографию стопы в двух проекциях. Обязательным является микробиологическое исследование раневого отделяемого (при наличии раневого дефекта), которое должно проводиться неоднократно в процессе лечения для коррекции антибактериальной терапии [8,34,78].

1.3. Современный подход к лечению синдрома диабетической стопы

По мнению большинства авторов, в диагностике и лечении пациентов с синдромом диабетической стопы должны участвовать квалифицированные специалисты разных специальностей: эндокринолог, гнойный хирург, сосудистый хирург, ортопед, специально обученный средний медицинский

персонал. Лечение должно быть комплексным и включать, как общие, так и местные методы [2,36,111,194].

К общим принципам терапии пациентов с СДС относятся: компенсация углеводного обмена и поддержание целевых показателей углеводного обмена, компенсация сопутствующих заболеваний, системная антибактериальная, антитромботическая, вазо- и нейропротекторная терапия в сочетании с адекватным обезболиванием [30,87,169].

В терапевтической практике при синдроме диабетической стопы особое внимание уделяют компенсации сахарного диабета. Рекомендуется поддерживать целевые значения гликемии. В случае если индивидуальная схема приема сахароснижающей терапии не эффективна, то целесообразен переход на инсулинотерапию, включающую введение инсулина короткого и пролонгированного действия [13,85,152].

Декомпенсация СД приводит к снижению скорости заживления ран при СДС, путем нарушения процессов репарации и иммунной защиты, что затрудняет процесс элиминации инфекции [4,35,114,182]. Поэтому нормализация уровня гликемии является ключевым фактором успешного лечения СДС и должна проводиться в комплексе лечебных мероприятий.

В лечении диабетической нейропатии применяют препараты α-липоевой кислоты, которые улучшают трофику нейронов, регулируют липидный и углеводный обмен, оказывают антиоксидантное, гепатопротекторное и дезинтоксикационное действие [38,61,117]. Доказано, что при нейропатии нижних конечностей обязательно назначение витаминов группы В (В1, В6, В12). Они улучшают проводимость по нервным волокнам, стимулируют заживление их оболочек, обладают некоторым обезболивающим эффектом [32,83,155,179].

Основными принципами местного лечения хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы являются условия влажного заживления, отсутствие избыточного накопления экссудата, отказ от применения

антисептических средств, обладающих разрушающим и токсическим действием, щадящие механические обработки. [20,67,125,179,187].

Санация ран растворами антисептиков должна соответствовать определенным требованиям: необходимо выдерживать определенную экспозицию препарата для получения антимикробного эффекта, учитывая при этом возможное токсическое воздействие[127]. При применении 3% раствора перекиси водорода доказан цитотоксический эффект на грануляционную ткань и фибробласты, поэтому рекомендовано использование 1,5% раствора. Безопасным считается применение 0,05% водного раствора хлоргексидина и 0,01% раствора мирамистина, а также физиологического раствора.[14,49,102]

Для ран с обильным гнойным отделяемым и тканевым детритом показана обработка ультразвуковой кавитацией 0,02% водным раствором хлоргексидина (механическое очищение раны, снижение бактериальной обсемененности, улучшение регионарной микрогемодинамики), использование воздушно – плазменных потоков (экзогенная NO–терапия) [21,107,159,186].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость использования перевязочных материалов для лечения хронических ран. Полноценная и ускоренная эпителизация хронических ран во многом определяется грамотным применением современных перевязочных средств [17,33,150].

Эти средства должны отвечать следующим требованиям: атравматичность; обеспечение влажного заживления ран; препятствие вторичному инфицированию раны; обеспечение адекватного дренажа; создание идеального микроклимата для заживления раны (газообмен, термообмен); возможность анатомического моделирования раневого дефекта [24,132].

При выборе повязки должна быть учтена стадия раневого процесса. Так в фазу экссудации рекомендуется использование альгинатов и полиуретановые губчатые повязки [136,189]. В фазу пролиферации и эпителизации целесообразно использовать гидроколлоиды, гидрогели, коллагенсодержащие материалы[44,164].

Важнейшим аспектом лечения хронических ран у больных с синдромом диабетической стопы служит контроль раневой инфекции. Первым этапом является полное удаление некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим методом [72,145]. При нейропатической форме СДС хирургическая обработка всегда должна носить радикальный характер. При поверхностных поражениях (I–II степени по Wagner) объем хирургической обработки заключается в удалении некротизированных мягких тканей, иссечении окружающей рану гиперкератоза, тщательной ревизии полости дефекта на предмет наличия дополнительных карманов, затеков и прилегания костных структур[71,174].

Несмотря на общность подходов к местному ведению больных с СДС, каждый конкретный пациент требует индивидуального подхода. Во многих случаях именно грамотное применение современных перевязочных материалов является основополагающим звеном в достижении положительного результата лечения [40,54,98].

Одним из главных условий заживления раны, расположенной на стопе, является разгрузка пораженной области. Она позволяет, прежде всего, исключить травматизацию раны, а также уменьшить вероятность возникновения повторного инфицирования [36,48,193]. В настоящее время на смену трудно выполнимому постельному режиму приходят разные варианты разгрузочных приспособлений, из них наиболее доступны съёмные («полубашмак», CastWalker), индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП) Total Contact Cast (TCC), которая может применяться в съёмной и несъёмной модификациях. Международной рабочей группой ИРП TCC определена как предпочтительный метод разгрузки конечности у пациентов с СДС нейропатической формой [11,101,174]. С введением в практику стандартов лечения СДС уже не встает вопрос, необходима ли разгрузка конечности, теперь важно выбрать оптимальный вид разгрузки или модификацию TCC для

конкретного пациента, оценив не только клиническую ситуацию, но и приверженность к лечению, социальный статус пациента.

Дополнительными факторами, влияющими на выбор метода разгрузки, являются профессиональная подготовка медицинского персонала по изготовлению ИРП ТСС и финансовые возможности медицинского учреждения или пациента [22,171].

Процесс заживления хронической раны представляет собой сложный механизм, состоящий из целого каскада морфологических изменений происходящих в ране. Понимание о механизмах взаимодействия и функции различных клеток, участвующих в процессе заживления раневого дефекта, способно помочь в создании новых инновационных, высокоэффективных методов лечения ран и предупреждения осложнений в их течении [33,46,185].

В последние годы создан целый ряд активных препаратов для локального лечения ран различного генеза и локализации [1,17,170].

Принцип влажного заживления ран является доминирующим. Предложено много методик и повязок для заживления хронических ран. Однако только необходимый уровень влажности может способствовать удержанию области раны гидратированной и обеспечить витальные субстанции для поддержки заживления. С другой стороны - слишком много выпота может препятствовать процессу заживления раны. Наибольшую трудность представляет лечение ран с замедленным течением репаративного процесса, высоким риском гнойных осложнений в послеоперационном периоде. В подобных случаях используют покрытия на основе биорассасываемых полимеров, содержащих противомикробные компоненты [41,85]. Среди биологических имплантатов наиболее перспективным считается фибриллярный белок соединительной ткани, а именно, коллаген [7,93,192].

Коллаген, основной структурный белок, составляет приблизительно одну треть общего белка организма. Из-за формы белковой молекулы коллаген относят к фибриллярным белкам. Хотя коллаген широко распределен в

организме, для медицинских целей обычно используют содержащие его обработанную дерму, сухожилие и твёрдую мозговую оболочку людей и животных [2,99,148].

Фильтрационные и барьерные свойства коллагеновых мембран играют существенную роль в медицине [103,147]. Доказано, что физические и химические свойства волокон коллагена непосредственно связаны с полимеризацией тропоколлагена, связывания его молекул вместе группами и ковалентными межмолекулярными связями [141,42].

Имплантаты на основе коллагена сочетают в себе множество положительных свойств различных синтетических и биологических имплантатов. Главные преимущества использования коллагена в качестве биоматериала основаны на его высокой биосовместимости, низкой иммуногенности и легком контроле относительно его биodeградирования. Многочисленными исследованиями доказана способность коллагена контактировать и направлять клетки с целью восстановления нормальной анатомии ткани [45,53,125,177]. При этом исследования продемонстрировали важность контакта коллагена с внутренней поверхностью раны для процесса эпителизации. Коллаген 1 типа обеспечивает направляемый контакт для эпителиальных клеток и фибробластов, создавая оптимальную миграцию и ориентацию клеток [109,133]. Задача коллагена состоит в том, чтобы связать клетки, позволяя им сформировать новую ткань. Когда этот имплантат связывается с раной, фибробласты из окружающей ткани мигрируют к имплантату и входят в него. Они вырабатывают новые коллагеновые волокна, которые заполняют рану в области имплантации, обеспечивая рост новой здоровой ткани. Имплантированная коллагеновая матрица медленно рассасывается в течение процесса эпителизации [99,184]. Коллагеновые имплантаты обеспечивают поврежденные ткани основным биологическим субстратом, который требуется для заживления - натуральным, соединительнотканым специфическим коллагеновым ресурсом.

Накопленный опыт применения коллагеновых материалов при различных процедурах восстановления тканей привел к созданию рассасываемого имплантата на основе коллагена для регенерации соединительной ткани [112,175]. Данный материал способен быть безопасным и эффективным средством для восстановления ткани [129,156]. Потенциальная эффективность применения таких материалов сводится к нескольким факторам: способности к обеспечению подходящей субстанции для адгезии и пролиферации клеток, формированию поддерживающей структуры экстрацеллюлярной матрицы, рассасыванию в ране контролируемым способом [100,122,168]. Кроме того, материалы должны обладать минимальной токсичностью, эластичностью и низкой иммуногенностью, сходной с неповрежденной тканью.

«Коллост» (ООО «Ниармедик», Россия) - новый коллагеновый рассасываемый биологический имплантат для лечения травматических или операционных повреждений соединительной ткани, а также трудно заживающих ран. Позволяет создать физиологические условия для заживления ран за счет предотвращения бурного и беспорядочного роста грануляционной ткани. Гистоморфологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что рост новой формирующейся ткани при этом идет строго по коллагеновой матрице [19,88]. Он заполняет пустое пространство, обладает хорошей пластичностью, достигает ложа кровотокающей раны и останавливает кровотечение за счет адсорбции и свертывания крови в капиллярах [42]. Способствует усилению фагоцитарной способности гранулоцитов и макрофагов, пролиферации фибробластов и стимуляции ангиогеза, при этом становится возможным образование новой ткани, ускоряется заживления ран. Кроме того, «Коллост» становится барьером для вторичной инфекции.

«Коллост» принимает активное участие во всех фазах раневого процесса за счет создания оптимальных условий для гемостаза, активации, миграции и деления клеток, участвующих в регенерации тканей [46]. «Коллост» усиливает

ответную реакцию организма на рану, стимулируя естественный процесс заживления [45,50].

В последнее время в различных областях медицины активно применяют обогащенную тромбоцитами аутоплазму. Тромбоциты, известные своей ролью в гемостазе, имеют еще одну очень важную физиологическую функцию, которая лишь недавно была открыта и изучена: они являются переносчиками протеинов, играющих роль в регенерации тканей. Тромбоциты содержат в себе факторы роста, которые отвечают за регенерацию и репарацию различных тканей. Они являются переносчиками этих факторов и высвобождают их в местах, где произошло повреждение [1, 23]. Факторы роста, заключенные в специальные секреторные гранулы тромбоцитов – альфа-гранулы, включают в себя: фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный ангиогенный фактор роста (PDAF), трансформирующий фактор роста (TGF- β) [25,90,158,181]. Высвобождение этих факторов инициируется активацией тромбоцитов различными веществами-стимуляторами, такими как тромбин, хлорид кальция или коллаген. Факторы роста играют ключевую роль в заживлении ран и регенеративных процессах, таких как хемотаксис, пролиферация, дифференцировка и ангиогенез [10,52,138,165].

Технология изготовления обогащенной тромбоцитами аутоплазмы позволяет увеличить концентрацию перечисленных факторов. Кроме того, в плазме также присутствуют и другие вещества (фибронектин, витронектин, сфингозин, 1-фосфат и др.), которые играют важную роль в заживлении ран. Недавно была распознана морфологическая и молекулярная конфигурация обогащенной тромбоцитами аутоплазма – это сеть фибрина вокруг тромбоцитов, которая поддерживает регенеративный матрикс [15,43,151]. Поскольку обогащенная тромбоцитами аутоплазма содержит факторы роста, она способна стимулировать ангиогенез и увеличивать дифференцировку фибробластов, ускоряя ранозаживление и снижать риск формирования грубого

рубца [79,115,134]. Фактор роста тромбоцитов (PDGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) – главные факторы, влияющие на миграцию фибробластов, пролиферацию и синтез коллагена [51,173]. По данным литературы, увеличенные концентрации этих факторов ускоряют заживление раны в 2-3 раза [80,120,144,173].

В соответствии с гематологическими критериями, обогащенная тромбоцитами аутоплазма - это плазма, содержащая 1 млн. тромбоцитов в мкл [27,126].

В последнее время имеется ряд публикаций, посвященных применению обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении хронических ран нижних конечностей в виде инъекций и аппликаций на фоне хронической венозной и артериальной недостаточности [96]. Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексном местном лечении хронических ран обеспечивает широкий спектр местных и системных лечебных эффектов, тем самым улучшает результаты и значительно сокращает сроки эпителизации. Описан опыт применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комбинации с коллапаном при парадонтите в стоматологии [1], в местном лечении хронических ран на фоне венозной патологии нижних конечностей с другими коллагенсодержащими биологически активными препаратами [5]. Подобное сочетание позволяет улучшить результаты, и сократить сроки лечения сравнительно с отдельным применением препаратов.

Перспективным представляется разработка новых методов местного лечения хронических ран на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы, сочетающая в себе саногенетические факторы коллагена и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, чему и посвящено данное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводили на базе хирургического отделения №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета в период с сентября 2014 года по июль 2016 года. Проанализированы клинические наблюдения 90 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, нейропатической формы синдрома диабетической стопы. У всех 90 пациентов на момент начала наблюдения имелись хронические раны на подошвенной поверхности стопы или культи стопы 1-2 степени по Wagner .

Критериями включения в исследование стали возраст пациентов от 40 до 75 лет; отсутствие выраженной местной и системной воспалительной реакции (отек, гиперемия, местная гипертермия, лихорадка, лейкоцитоз и др.); компенсация сахарного диабета (глюкоза крови ≤ 10 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,5$); отсутствие декомпенсации по сопутствующим соматическим заболеваниям.

Критериями исключения из исследования стали: наличие у пациентов дефектов по классификации Wagner 3-4 степени, выраженная местная и системная воспалительные реакции (местная гипертермия, выраженный отек и гиперемия стопы; лихорадка, лейкоцитоз и др.); декомпенсация по основному и сопутствующим соматическим заболеваниям.

Пациенты были разделены на две группы. Подходы к обследованию больных в группах не отличались. В основную группу вошли 44 пациента, местное лечение которых осуществляли обогащенной тромбоцитами аутоплазмой в сочетании с коллагенсодержащим материалом «Коллост» (патент РФ на изобретение «Способ лечения хронических ран» № 2627814 от 17.08.2017). Контрольную группу составили 46 пациентов, получавшие местное лечение коллагеновой повязкой Suprasorb C (Lohmann-Rauscher, Австрия). Распределение по группам исследования было случайным, при этом основная и

контрольная группы были сопоставимы по всем параметрам, влияющим на результаты лечения.

В ходе исследования 3 пациента были исключены из групп наблюдения. Один из основной и двое из контрольной в связи с развитием осложнений в виде флегмоны стопы и декомпенсации сопутствующей патологии. Дальнейшее распределение и анализ групп сравнения проведен у 43 пациентов в основной группе и 44 больных в группе контроля.

День поступления считали первым днем наблюдения, когда выполняли хирургическую обработку раны. На следующий день в основной группе начинали применение разработанного нами способа лечения, а в контрольной применяли повязки на основе коллагена Suprasorb C (Lohmann-Rauscher, Австрия). После биодеградаций мембраны раневые дефекты у пациентов основной группы перевязывали ежедневно, накладывали асептические повязки с водным раствором хлоргексидина 0,02% до полной эпителизации. В контрольной группе коллагенсодержащие повязки Suprasorb C меняли через сутки до 14 дня наблюдения. Далее проводили ежедневные перевязки аналогично основной группе.

Оценку течения раневого процесса осуществляли на протяжении 14 дней наблюдения. Ближайшие результаты – наличие или отсутствие эпителизации оценивали через три месяца от начала наблюдения.

Отдаленные результаты лечения анализировались у пациентов групп исследования через 1 год наблюдения. Исследовалась частота возникновения рецидивов, качественные характеристики сформированных рубцов и изменение показателей качества жизни, произошедшие за год наблюдения.

2.2. Характеристика групп сравнения

В процессе выполнения исследования проведено сравнение основной и контрольных групп пациентов по основным параметрам, влияющим на

результаты лечения. Распределение пациентов по полу и возрасту в группах сравнения представлено в Таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов групп сравнения по возрасту и полу.

Возраст (лет)	Пол								Итого	%
	женщины				мужчины					
	Абс.		%		Абс.		%			
	Осн гр	Конт гр	Осн гр	Конт гр	Осн гр	Конт гр	Осн гр	Конт гр		
40-49	6	5	6,9	5,7	6	9	6,9	10,3	26	29,9
50-59	9	7	10,3	8,2	9	8	10,3	9,2	33	38,1
60-69	4	5	4,6	5,7	7	8	8,0	9,2	24	27,6
70-75	1	1	1,1	1,1	1	1	1,1	1,1	4	4,4
Всего	20	18	22,9	20,8	23	26	26,4	29,9	87	100,0

Сведения о статистической достоверности распределения пациентов по полу и возрасту представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Сведения о статистической достоверности распределения пациентов по полу и возрасту в группах сравнения.

Возраст /женщины	Основная группа	Контрольная группа	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
40-49	6	5	0,023	0,043	p>0,05
50-59	9	7	0,145	0,003	p>0,05
60-69	4	5	0,317	0,033	p>0,05
70-75	1	1	0,006	0,424	p>0,05
Всего	20	18	0,277	0,096	p>0,05
Возраст /мужчины					
40-49	6	9	0,418	0,113	p>0,05
50-59	9	8	0,377	0,098	p>0,05
60-69	7	8	0,001	0,081	p>0,05
70-75	1	1	0,008	0,403	p>0,05
Всего	23	26	0,277	0,096	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Большинство пациентов (53 пациента (60,9 %) были трудоспособного возраста, что показывает социальную значимость заболевания. Средний возраст пациентов в исследовании составил $54,8 \pm 2,6$ лет. Лиц женского пола было 38 (43,7%), мужского – 49 (56,3%). На основе расчета критериев Пирсона (χ^2) и критериев χ^2 с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по полу и возрасту не было выявлено.

Длительность заболевания сахарным диабетом у пациентов в среднем составила $11,8 \pm 2,6$ лет. Длительность существования дефекта на стопе или культи стопы составила от 1 месяца до 2 лет.

При исследовании болевой, тактильной, вибрационной и температурной чувствительности нижних конечностей у всех пациентов была выявлена выраженная сенсомоторная нейропатия. Расчет проводили по шкале диагностики нейропатии – (НДС) нейропатического дисфункционального счета, которая представлен в Таблице 3.

Таблица 3

Оценка чувствительности нижних конечностей в группах сравнения, средние значения.

Чувствительность	Основная группа (баллы) $M \pm m$	Контрольная группа (баллы) $M \pm m$	t-критерий	p
Болевая	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	$0,446$ $t < 1,990$	$p > 0,05$
Тактильная	$1,9 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$	$0,00$ $t < 1,990$	$p > 0,05$
Вибрационная	$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,3$	$0,00$ $t < 1,990$	$p > 0,05$
Температурная	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$0,446$ $t < 1,990$	$p > 0,05$
Итого:	6,3	6,2		

Примечание: Критериальное (табличное) значение t-критерия (при $p = 0.05$) составляет 1,990 при количестве степеней свободы $f = 85$.

Инсулинотерапию получали 24 (55,8%) пациента основной группы и 25 (56,8%) контрольной ($\chi^2 = 0,009$) таблетированные сахароснижающие препараты - 18(41,8%) в основной группе и 16 (36,3%) в контрольной ($\chi^2 = 0,276$). Комбинированную терапию (таблетированные сахароснижающие препарат и пролонгированный инсулин) – 4 (9,3%) и 3 (6,8%) соответственно ($\chi^2 = 0,181$, поправка Йейтса = 0,001) , что соответствует критерию сопоставимости групп по χ^2 при $p=0,05$ при $f=1$.

В ходе клинического обследования у 66 (75,8%) пациентов была выявлена сопутствующая патология, у 34 (79%) пациентов основной группы и 32 (72,7%) контрольной ($\chi^2 = 0,478$). Клинически выраженные осложнения сахарного диабета были выявлены у 13 больных (6 в основной и 7 в контрольной группах исследования ($\chi^2 = 0,065$; поправка Йейтса = 0,002) и были представлены в виде нефропатии и ретинопатии. Распределение пациентов по выявленной сопутствующей патологии представлено в Таблице 4.

Таблица 4

Сопутствующие заболевания выявленные у пациентов групп сравнения.

Группы сравнения Сопутствующие заболевания	Основная (n=43)	Контрольн я (n=44)	Всего (n=87)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Сопутствующая патология выявлена	34	32	66	0,478	0,194	p>0,05
Сопутствующая патология не выявлена	9	12	21	0,478	0,194	p>0,05
Одно сопутствующее заболевание	28	29	57	0,006	0,0022	p>0,05
Два и более сопутствующих заболевания	13	11	24	0,298	0,094	p>0,05
Хронические заболевания органов ЖКТ	7	8	15	0,055	0,002	p>0,05
Осложнения СД: нефропатия, ретинопатия	6	7	13	0,045	0,002	p>0,05
Гипертоническая болезнь	24	23	47	0,110	0,014	p>0,05
ИБС	13	11	24	0,298	0,094	p>0,05
Ожирение III и IV степени	5	4	9	0,151	0,001	p>0,05
Другие сопутствующие заболевания	4	3	7	0,181	0,001	p>0,05

Примечание: критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Распределение пациентов по площади раневого дефекта до выполнения хирургической обработки (ХО) представлено в Таблице 5.

Таблица 5

Распределение пациентов групп сравнения по площади раневого дефекта до выполнения хирургической обработки

Площадь дефекта (см²)	Группы пациентов				Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p) p>0,05	Всего (n=87)	
	Основная группа (n=43)		Контрольная группа (n=44)					Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%					
5-12 см²	31	72,1	33	75	0,094	0,004	p>0,05	64	73,6
13–19 см²	10	23,3	9	20,5	0,100	0,003	p>0,05	19	21,8
20-24 см²	2	4,6	2	4,5	0,001	0,239	p>0,05	4	4,6
Итого:	43	100	44	100				87	100

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Сравнение основной и контрольных групп по площадям дефектов показало, что площадь большинства хронических ран находилась в диапазоне 5–12 см² у 31 (72,1%) пациента в основной группе и 33 (75%) в контрольной. Средние значения площади дефекта в основной группе составили $2,16 \pm 0,3$ см², в контрольной – $2,11 \pm 0,6$ см². Достоверных отличий не было выявлено ($\chi^2 < \chi^2_{\text{табл.}}$).

2.3. Методы лечения

Всем пациентам при поступлении была назначена терапия, направленная на коррекцию гликемии. В последующем по уровню гликемии в соответствии с рекомендациями эндокринолога данную терапию корригировали. Пациентам, у которых при исследовании глюкозы крови натощак, было отмечено ее повышение до 7,0 ммоль/л, подбирали инсулинотерапию. Дозы короткого и пролонгированного инсулинов назначали индивидуально, учитывая уровень глюкозы крови.

Согласно клиническим рекомендациям [2], для лечения нейропатии нижних конечностей назначали препараты тиоктовой кислоты (октолипен) 600мг в сутки внутривенно и витамины группы В пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин (комбилипен) по 2 мл внутримышечно в течение десяти дней.

Стартовую антибактериальную терапию начинали с цефалоспоринов 3 поколения, по 2 грамма внутримышечно два раза в сутки, а с третьего дня наблюдения меняли в соответствии с результатами посевов из раны на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам. В обеих группах исследования при необходимости проводили лечение по поводу сопутствующих заболеваний.

В начале наблюдения всем пациентам выполняли хирургическую обработку ран, включающую иссечение омертвевших краев, ревизию раны на наличие затеков и карманов. Затем выполняли санацию раневого дефекта раствором октенисепта в разведении 1:2 с водным раствором хлоргексидина 0,02% и накладывали асептическую повязку.

Разгрузку стоп осуществляли в обеих группах на всем протяжении стационарного лечения в виде хождения на костылях с опорой на здоровую конечность или передвижения в кресле-коляске, а далее индивидуально.

В контрольной группе на следующий день после хирургической обработки раны применяли коллагеновую раневую повязку Suprasorb C фирмы Lohmann-Rauscher (Австрия) (Рисунок 1).



Рисунок 1. Повязка на основе коллагена Suprasorb C (Lohmann-Rauscher, Австрия).

На раневую поверхность накладывали повязку так, чтобы она покрывала всю площадь дефекта и не выходила за ее пределы (Рисунок 2). После этого повязку смачивали 0,02% раствором хлоргексидина. Перевязки выполняли через день в течении 14 дней



Рисунок 2. Вид раны с наложенной раневой повязкой Suprasorb C (Lohmann-Rauscher, Австрия).

В основной группе на следующий день после хирургической обработки в местном лечении применяли разработанный нами способ (патент РФ на изобретение «Способ лечения хронических ран» № 2627814 от 11.08.2017).

В предварительно санированный дефект на стопе/культе стопы вшивали биопластический материал «Коллост» в виде мембраны, смоделированной по размеру дефекта, фиксируя ее отдельными узловыми швами, на расстоянии 0,3-0,5 мм друг от друга, для лучшей герметизации. Вблизи верхнего края раны между раневой поверхностью и мембраной устанавливали подключичный катетер для введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (Рисунок 3).



Рис.3. Пациент Е., 47 лет, основная группа. Вид раны с мембраной «Коллост» и катетером для введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

Плазму получали путем забора у пациента крови из периферической вены в количестве 20 мл, которую центрифугировали в течение 15 минут на 4000 оборотах на центрифуги Armed 80-2S (Китай), затем жидкую часть плазмы помещали в стерильную пробирку без стабилизатора и на 3500 оборотах центрифугировали еще 15 минут, получая обогащенную тромбоцитами аутоплазму объемом до 2мл (Рисунок 4). Полученную плазму вводили в выведенный конец катетера. Процедуру проводили ежедневно в течение 5 дней, в объеме, соответствующем раневому дефекту. Забор крови и приготовление обогащенной тромбоцитами аутоплазмы выполняли непосредственно перед её введением.



Рисунок 4. Методика получения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с помощью центрифуги Armed 80-2S (Китай).

Методика получения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы была апробирована в клиничко–диагностической лаборатории Клиник СамГМУ путем исследования 650 проб крови пациентов из периферических вен. Режимы центрифугирования обеспечивали получение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с их концентрацией не менее 1000000/мкл. Данная концентрация является необходимой для высвобождения факторов роста и активации регенераторных процессов после введения аутоплазмы в рану. Время введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы было не позднее 10 минут и обусловлено тем, что в течение этого времени происходило максимальное накопление факторов роста в приготовленной плазме.

Для поддержания эластичности мембраны повязку смачивали 0,02% раствором хлоргексидина каждые 2 часа. Смену асептической повязки и удаление катетера проводили на 5-е сутки. Выведенный за асептическую повязку конец катетера позволил вводить обогащенную тромбоцитами аутоплазму, не снимая повязки (Рисунок 5). После биodeградации мембраны местное лечение ран проводили с помощью аппликации стерильной салфеткой смоченной водным раствором хлоргексидина (0,02%) через день, до эпителизации дефекта.



Рисунок 5. Вид стопы пациента Е, 61 год, с выведенным катетером для введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

2.4. Методы исследования

Всем пациентам выполняли комплексное обследование, включающее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинический осмотр

Во время опроса пациентов обращали внимание на жалобы, отмечали субъективные ощущения онемения, тяжести стоп, наличие или отсутствие болей в области раневых дефектов. В данных анамнеза обращали внимание на длительность и особенности течения сахарного диабета, время появления дефекта и факторов, способствующих возникновению раны на стопе, проводимое ранее лечение и наличие сопутствующей патологии. При осмотре пациентов, оценивали состояние нижних конечностей. Степень выраженности полинейропатии проверяли с помощью общепринятых методов исследования чувствительности: поверхностной, глубокой, температурной и вибрационной (укол иглой на тыльной поверхности первого пальца стопы, монофиламент 10г, градуированный камертон).

При осмотре описывали состояние кожных покровов на стопе, наличие гиперкератоза, точек избыточного давления, деформацию стоп, состояние стенок и краев раны. Также оценивали локализацию и размер дефектов на стопе. Обязательно проводили пальпацию артерий нижних конечностей.

Бактериологическое исследование

При поступлении, до выполнения хирургической обработки всем пациентам основной и контрольной групп в микробиологическом отделе лаборатории Клиник СамГМУ проводили исследование раневого отделяемого на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Исследование выполняли в термостате при $t\ 37,1^0$ на питательных средах (желточно-солевой агар, неселективные среды). Посевы брали в группах исследования в день поступления (до хирургической обработки) затем на 4-й, 7-й и 10-й дни наблюдения.

Цитобактериологическое исследование

У всех пациентов основной и контрольной групп было проведено цитобактериологическое исследование раневого отделяемого с помощью методики «мазков-отпечатков» (Покровская М.П., Макаров М.С.). После выполнения хирургической обработки, а затем на 10-й и 14-й дни наблюдения на обезжиренные предметные стекла «снимали» отпечатки. Препараты высушивали на воздухе, а в последующем проводили окраску по Романовскому - Гимзе. Такая окраска позволяла при микроскопии дифференцировать как микробные клетки, так и клеточные элементы макроорганизма, оценить наличие и завершенность фагоцитоза.

Подсчет и изучение клеточных элементов осуществляли по схемам процентного соотношения различных клеток в препарате. Кроме того, подсчитывали активность фагоцитоза в 1-й и на 14-й день наблюдения, абсолютное количество лейкоцитов в поле зрения, оценивали степень их деструкции.

Фагоцитоз считали завершенным тогда, когда микроорганизмы находились внутриклеточно. О незавершенности фагоцитоза судили по наличию в препарате микрофлоры, расположенной как внеклеточно, так и внутри фагоцитов. Для извращенного фагоцитоза характерно наличие неповрежденных микроорганизмов среди разрушенных нейтрофилов.

Для анализа полученных данных цитобактериологических исследований выделяли 6 типов цитограмм: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенераторный, регенераторно-воспалительный и регенераторный (Кузин М. И. с соавт., 1990).

Для некротического типа была характерна, полная клеточная ареактивность. Препарат представлен детритом и остатками разрушенных нейтрофилов, большим количеством бактерий, находящихся внеклеточно (Рисунок 6).

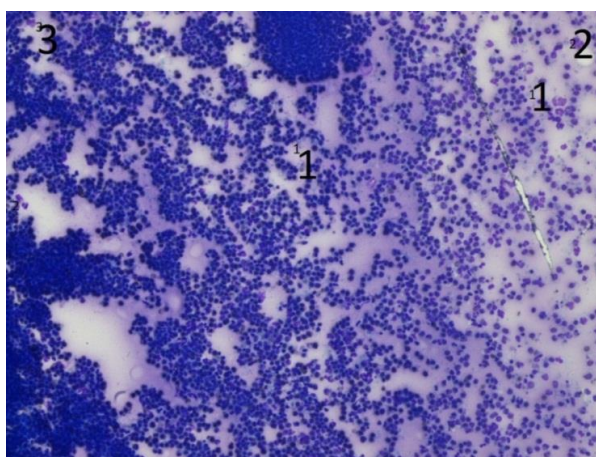


Рисунок 6. Некротический тип цитограммы с раневой поверхности пациента Л., 1-й день наблюдения (контрольная группа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.10. 1-детрит, 2-остатки разрушенных нейтрофилов, 3-внеклеточные скопления микрофлоры.

Дегенеративно-воспалительный тип характеризовался слабыми признаками воспалительной реакции. В мазках содержалось большое количество нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции. Для более сохранных нейтрофилов были характерны признаки фагоцитарной активности – внутриклеточное расположение микробов. При этом фагоцитоз был преимущественно незавершенный, а, в отдельных случаях, и извращенный, когда целые неповрежденные бактерии находились среди частей разрушенного нейтрофила (Рисунок 7).

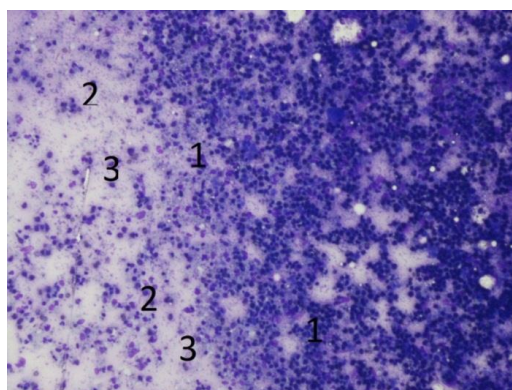


Рисунок 7. Дегенеративно-воспалительный тип цитогаммы с раневой поверхности пациентки Я., 1-й день наблюдения (основная группа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.10. 1-нейтрофилы в разной степени деструкции, 2-сохранные нейтрофилы, 3-микрофлора располагается, как внеклеточно, так и внутриклеточно.

Для воспалительного типа было характерно превалирование в цитологической картине нейтрофилов средней степени сохранности – до 80-90% , 5-10 клеток из 100 приходилось на долю моноцитов и лимфоцитов, полибластов и отдельных макрофагов. Фагоцитоз был представлен, по большей части, завершенным (Рисунок 8).

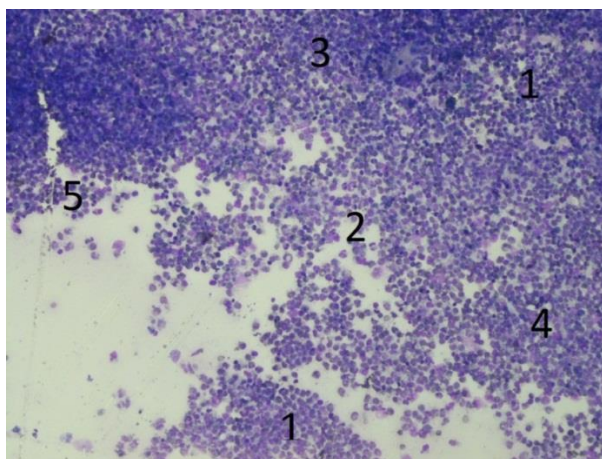


Рисунок 8. Воспалительный тип цитогаммы с поверхности раны пациента Н., 10-й день наблюдения (контрольная группа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.10. 1-нейтрофилы, 2-моноциты, 3-лимфоциты, 4-полибласты, 5-макрофаги.

В зависимости от преобладания той или иной составляющей различали воспалительно-регенераторный и регенераторно-воспалительный типы цитогамм. При этом находили значительное количество нейтрофилов (до 60-

70%). Остальные 30-40% клеток приходились на долю полибластов, фибробластов, лимфоцитов и макрофагов. Микрофлора практически отсутствовала или подвергалась активному фагоцитозу (Рисунок 9-10).

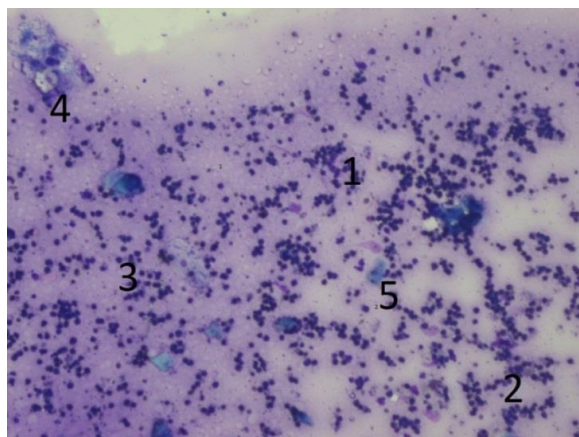


Рисунок 9. Воспалительно-регенераторный тип цитограммы с раневой поверхности пациента В., 10-й день наблюдения (основная группа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.15. 1-нейтрофилы, 2-макрофаги, 3-фибробласты, 4-лимфоциты, 5-полибласты.

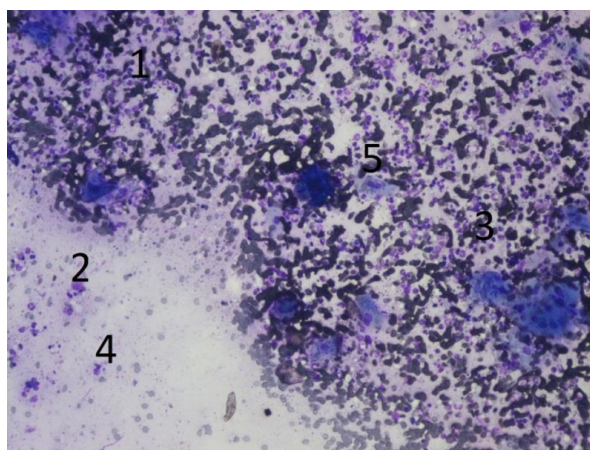


Рисунок 10. Регенераторно-воспалительный тип цитограммы с раневой поверхности пациентки Д., 14-й день наблюдения (контрольная группа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.15. 1-нейтрофилы, 2-макрофаги, 3-фибробласты, 4-лимфоциты, 5-полибласты.

Регенераторный тип характеризовался преобладанием про- и фибробластов, макрофагов, полибластов. В цитограммах появлялись

эндотелиальные и эпителиальные клетки. Содержание нейтрофилов уменьшалось до 40-50%. Микрофлора отсутствовала (Рисунок 11).

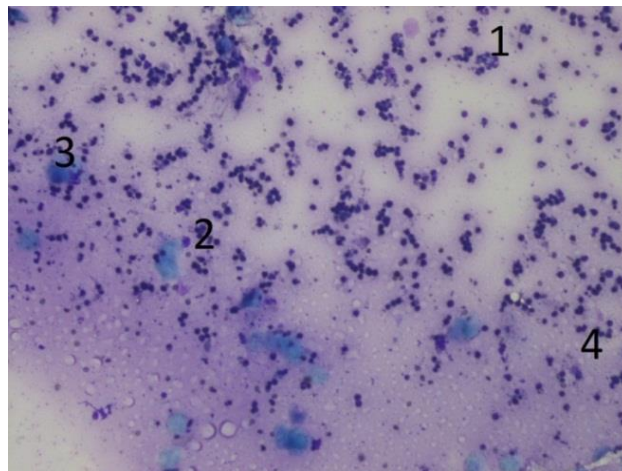


Рисунок 11. Регенераторный тип цитограммы. Микроскопическая картина «мазка-отпечатка» с поверхности язвы пациента С., 14-й день наблюдения (основная группа). Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.10. 1-нейтрофилы, 2-фибробласты, 3-эпителиальные клетки, 4-макрофаги.

Исследование рН раневого отделяемого

Для измерения рН раневого экссудата использовали лакмусовую пробу. Определение рН проводили с помощью тест-системы Combur 10 Test M (Roshe Diagnostics, Швейцария) (Рисунок 12), Измерение проводили всем пациентам основной и контрольной групп наблюдения в первый день, затем на 6-й, 8, 10, 14-й дни исследования.



Рисунок. 12. Тест-система для измерения рН раны

Фотопланиметрия ран

Фотопланиметрию ран проводили с помощью разработанной нами программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck» (Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017611681 от 08.02.2017).

Программа устанавливается в мобильные устройства, позволяющие каждому врачу «документировать» рану во время перевязки и обрабатывать данные о ране непосредственно после ее выполнения. Планиметрия ран позволила осуществлять наблюдение за изменением состояния раневых поверхностей.

Программа высчитывала площадь дефекта в динамике, а также площади зон некроза, фибринового налета, грануляций и эпителизации в процентном соотношении. Схематично работа данной программы показана на Рисунке 13.

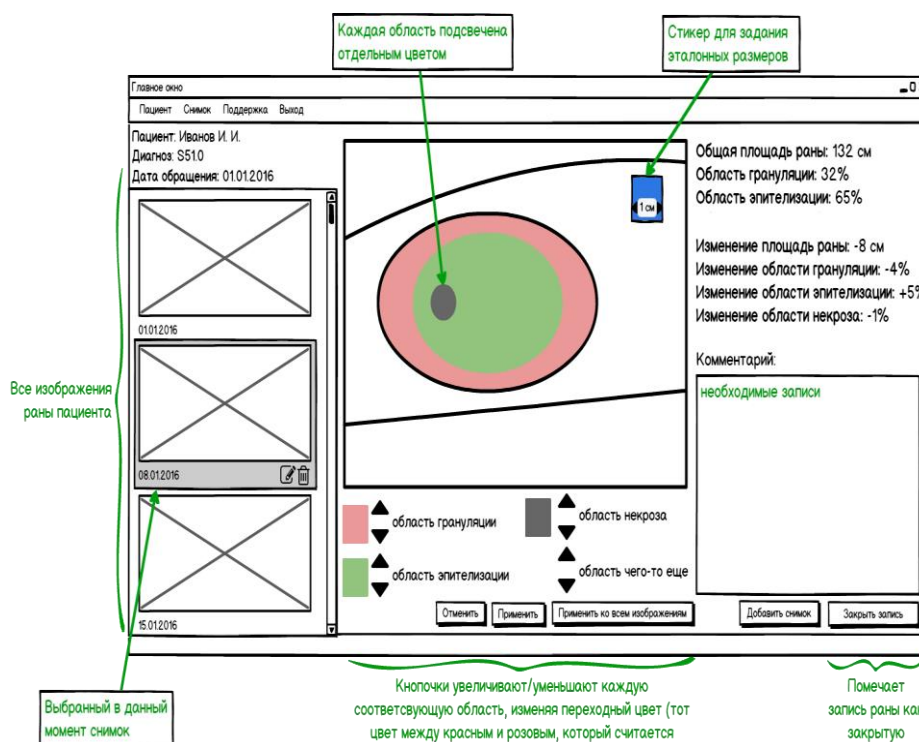


Рисунок 13 Схема работы программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck».

Для начала измерений рядом с раневым дефектом помещали листок белой бумаги, на котором предварительно маркером наносили квадрат размером 1см^2 , для определения программой площади дефекта. С помощью встроенной в мобильное устройство фотокамеры на расстоянии 20-30 см от раневого дефекта, без использования вспышки осуществляли съемку, цифровое изображение загружали в программу. При помощи специального маркера вручную прорисовывали зоны некроза, фибринового налета, грануляций и эпителизации (Рисунок 14).

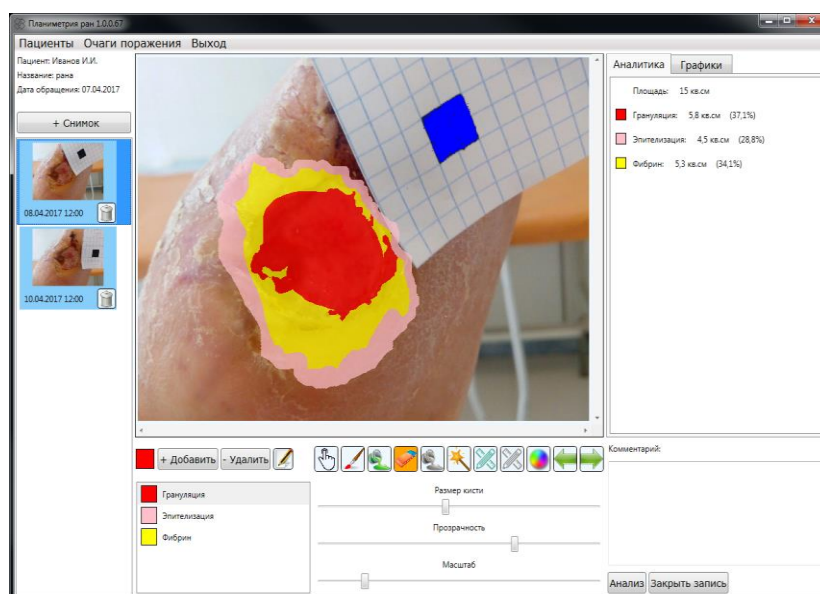


Рисунок 14. Программа для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck». Фото стопы пациента Ф., 47 лет, загруженное в программу.

После клика по кнопке «Анализ», программа определяла площадь поверхности заданных зон в квадратных сантиметрах. Вместе с измерением площади программа выполняет построение двух диаграмм с изменением показателей площади очага поражения и процентное соотношение зон некроза, фибринового налета, грануляции и эпителизации. Отображение изменения площади дефекта и процентное соотношение исследуемых зон в динамике представлены на Рисунке 15.

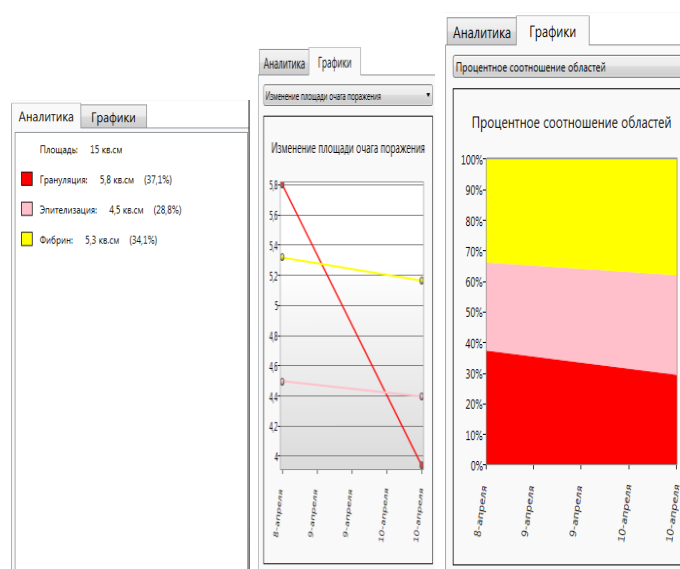


Рисунок 15. Отображение изменения площади и соотношение зон раневой поверхности в динамике.

С каждым новым фото программа автоматически вела подсчет данных по изменению площади и заносила их в базу данных по дням исследования.

Фотоплантография и плантометрия стоп

Фотоплантографию и планиметрию проводили на базе отделения биомеханики Клиник СамГМУ. Всем пациентам в начале лечения выполняли исследование плантарного давления на стопы для выявления избыточных точек давления. При выписке из стационара - для решения вопроса об изготовлении индивидуальных разгрузочных стелек и подбора ортопедической обуви. Исследование проводили с помощью прибора для экспресс – диагностики патологии стоп «Плантоскоп» Россия (Рисунок 16).

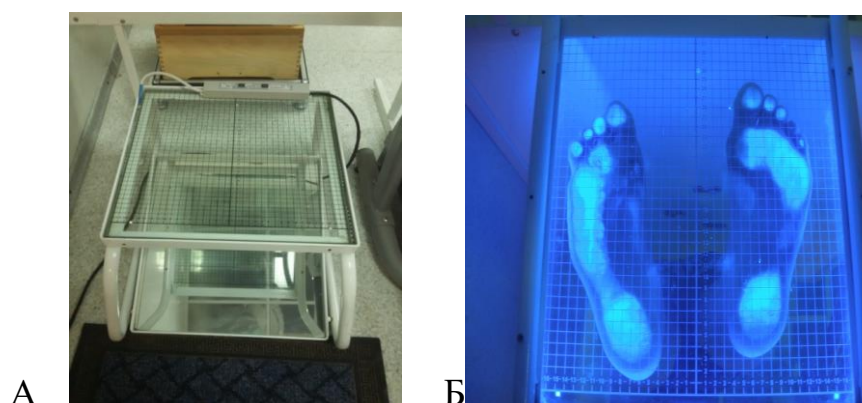


Рисунок 16. Фотоплантография. А.- Прибор «Плантоскоп», Россия. Б.- выполнение исследования.

Рентгенография

Всем пациентам, включенным в исследование, перед началом лечения выполняли рентгенографию стопы, для исключения наличия деструкции костной ткани в проекции дефекта (Рисунок 17). Рентгенографию выполняли в 2-х стандартных проекциях.



Рисунок 17. Рентгенограмма стоп пациентки В., 56 лет в прямой проекции.

Компьютерная термография

Компьютерную термографию проводили у 15 пациентов из основной и у 15 пациентов контрольной групп наблюдения с помощью ИК-камеры «Иртис» с прилагаемым пакетом программ «IRPREVIEW» (Рисунок 18) на 1 и 14-й дни наблюдения. Данный аппарат имеет спектральный диапазон 3-5 мкм и чувствительность $0,02^{\circ}\text{C}$. Последующая компьютерная обработка данных позволяла увеличить изображение, выделить отдельный его фрагмент, получить гистограмму изображения, провести в разных плоскостях графическую обработку термографического профиля, сделать анализ исследования в динамике путем вычитания последующей термограммы из предыдущей. Термографическое исследование проводили в кабинете при температуре помещения $23\pm 1^{\circ}\text{C}$, без движения воздуха, с относительной

влажностью 40-60%. При выполнении этого исследования, в обязательном порядке, исключали внешнее температурное воздействие. Кожу освобождали от повязок. Исследование выполняли в течение 5-10 минут, на расстоянии 2 м до пациента после минимальной адаптации.

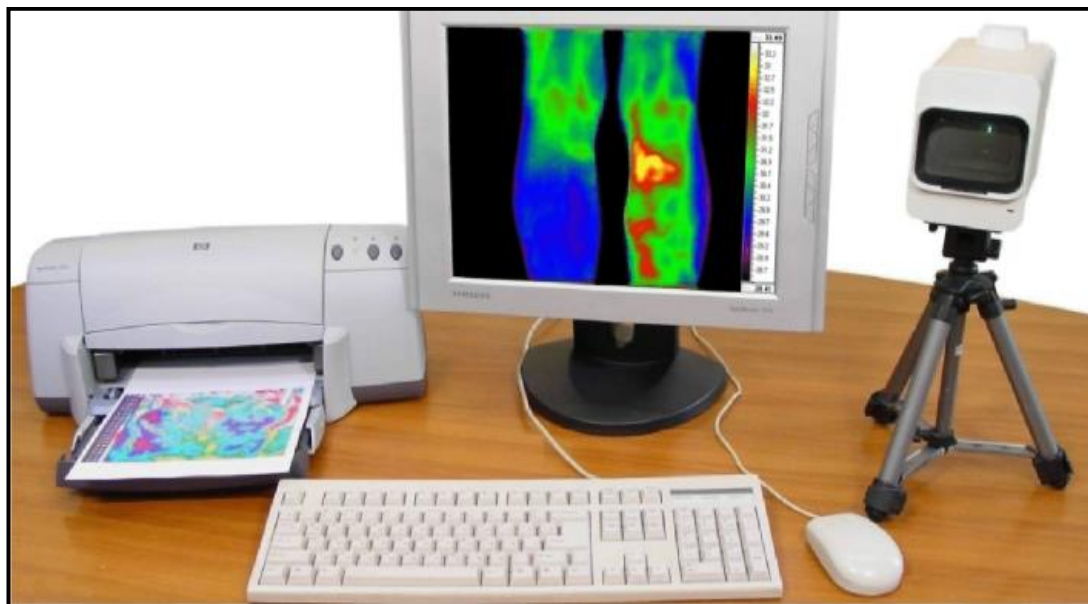


Рисунок 18. Аппаратный комплекс для выполнения термографии с ИК-камерой «Иртис» (Россия).

Оценка качества сформированных рубцов

Оценку качества рубцов проводили с помощью Ванкуверской шкалы (Vancouver Scar Scale) впервые предложенной Sullivan и соавт. в 1990 г. Шкала основывается на физических параметрах, связанных с заживлением ран, созреванием рубца, косметическим видом и функцией зажившей кожи. Для измерения качества рубца использовали пластиковую линейку. Параметры оценивали в баллах. Измеряемые параметры представлены в Таблице 6.

Пигментацию оценивали следующим образом. При нажатии пластиковой линейкой на рубец добивались побледнения кожи, после этого проводили сравнение с аналогичной зоной противоположной конечности. Васкуляризацию рубца исследовали путем пальцевого прижатия до побледнения кожи. Эластичность рубца проверяли при сравнении с аналогичным участком кожи на

противоположной конечности. Для измерения высоты, с помощью пластиковой линейки, замеряли возвышение рубца над кожным покровом.

Таблица 6

Ванкуверская шкала.

Параметр	Характеристика рубца	Баллы
Пигментация	Нормальный	0
	Гипопигментация	1
	Смешанная пигментация	2
	Гиперпигментация	3
Васкуляризация	Нормальный	0
	Розовый	1
	Красный	2
	Багровый	3
Эластичность	Нормальный	0
	Эластичный	1
	Упругий (поддается давлению)	2
	Плотный (несжимаемый, но смещаемый)	3
	Спаянный с тканями, приводящий к натяжению	4
	Контрактура (устойчивое укорочение рубца)	5
Высота/толщина	Плоский рубец	0
	<2 мм	1
	2-5 мм	2
	>5 мм	3

Оценка качества жизни пациентов по опроснику SF-36

В первый день наблюдения и через 1 год, после проведенного лечения, проводили исследование качества жизни у 84 пациентов по 42 из основной и контрольной групп. Качество жизни оценивали по ответам на опросник SF-36 (J.E. Ware, 1992). Опросник состоит из 11 разделов и позволяет определить удовлетворенность пациента своим физическим и психическим состоянием, а

также социальным функционированием. В опроснике 36 пунктов сгруппированных по 8 шкалам. Показатели этих шкал варьируются между 0 и 100 баллами, где максимальное количество (100) баллов отражает полное здоровье. Все шкалы формируют два основных показателя – физический и психологический компоненты здоровья.

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH)

Physical functioning (PF) - Физическое функционирование отражает на сколько физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице и др.).

Role-physical functioning (RF) - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – это влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).

Bodily pain (BP) - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

General health (GH) - общее состояние здоровья– оценка пациентом своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

2. Психологический компонент здоровья (Mental health – MH)

Vitality (VT) - жизненная активность подразумевает ощущения бодрости, энергичности или наоборот обессиленности.

Social functioning (SF) - социальное функционирование определяется тем, насколько физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность, прежде всего общение.

Role-emotional (RE) - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием предполагает оценку степени, в которой эмоциональная подавленность мешает другой повседневной деятельности и работе.

Mental health (МН) - психическое здоровье характеризует общее настроение, наличие депрессии, тревоги, уровень положительных эмоций.

Методы статистической обработки результатов

Полученные данные методов исследования подвергали статистической обработке. Выполняли математическое сопоставление показателей с аналогичным описанием закономерностей, проводили логический и математический анализ полученных данных, их обобщение и системный многофакторный анализ величин изученных критериев.

Критерий Пирсона χ^2 позволял судить о случайности (неслучайности) распределения в таблицах взаимной сопряженности. Для этого в таблицах взаимной сопряженности (ТВС) наряду с эмпирическими частотами были определены теоретические (гипотетические) частоты, рассчитываемые исходя из H_0 .

H_0 -нулевая гипотеза – гипотеза о том, что распределение внутри ТВС случайно и, следовательно, зависимость между признаками отсутствует

На основании эмпирических и теоретических частот определялся критерий Пирсона:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Данная поправка позволяла уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключалась в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что вело к уменьшению величины критерия χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

Расчетное значение χ^2 сравнивали с его критическим (табличным) значением при числе степеней свободы:

$$f = (r - 1) \times (c - 1).$$

Для четырехпольной таблицы, в которой 2 ряда ($r = 2$) и 2 столбца ($c = 2$), число степеней свободы составляло $f_{2 \times 2} = (2 - 1) \times (2 - 1) = 1$.

Если полученное значение критерия χ^2 было больше критического, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемыми показателями при соответствующем уровне значимости (p).

Для оценки значимости различий средних величин был использован t-критерий Стьюдента.

Наиболее частые случаи применения t-критерия были связаны с проверкой равенства средних значений в двух выборках.

Для сравнения средних величин t-критерий Стьюдента рассчитывали по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где M_1 - средняя арифметическая первой сравниваемой совокупности (группы),

M_2 - средняя арифметическая второй сравниваемой совокупности (группы),

m_1 - средняя ошибка первой средней арифметической,

m_2 - средняя ошибка второй средней арифметической.

Расчетное значение t-критерий Стьюдента сравнивали с табличным значением значения t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p=0,05$ и числе степеней свободы:

$$f = (n_1 + n_2) - 2$$

где, n_1 и n_2 - количество исследуемых в каждой группе

Если рассчитанное значение t-критерия Стьюдента было *равно или больше* критического, найденного по таблице, делали вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами.

Если значение рассчитанного t-критерия Стьюдента было *меньше* табличного - различия сравниваемых величин были статистически не значимы.

U-критерий Манна-Уитни непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно.

Этот метод основан на определении того, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

U-критерий Манна-Уитни определяли по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где:

n_1 – количество элементов в первой выборке,

n_2 – количество элементов во второй выборке,

T_x – большая из двух ранговых сумм,

n_x – количество элементов в группе с большей суммой рангов.

Полученное значение U-критерия сравнивали по таблице для избранного уровня статистической значимости ($p=0,05$) с критическим значением U при заданной численности сопоставляемых выборок:

Если полученное значение U было меньше табличного или равно ему, то признавали статистическую значимость различий между уровнями признака в рассматриваемых выборках (принималась альтернативная гипотеза). Достоверность различий тем выше, чем меньше значение U.

Если же полученное значение U больше табличного, принимается нулевая гипотеза.

Коэффициент множественной ранговой корреляции (конкордации) Кендалла.

При расчетах для начала был определен средний ранг совокупности признаков:

$$\bar{S} = \frac{\sum_{j=1}^n S_j}{n}$$

Вычислено отклонение d_j среднего ранга j-го признака от среднего ранга совокупности:

$$d_j = \bar{S} - S_j$$

Определяли количество групп одинаковых рангов – Q. Определяли коэффициент конкордации по формуле:

$$K = \frac{12 \sum_{j=1}^m d_j^2}{m^2 (n^3 - n) - m \sum_{i=1}^m T_i}$$

где:

$$T_i = \sum_{q=1}^Q (t_q^3 - t_q)$$

Для объективной сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов в группах исследования мы применяли принципы доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

Решающие показатели, характеризующие эффективность применения разработанного нами способа лечения рассчитывали с помощью таблицы сопряженности, включающие возможные исходы лечения (Таблица 7).

Таблица 7

Таблица сопряженности.

Группа	Изучаемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Основная группа	A	B	A + B
Контрольная группа	C	D	C + D

Вычисляли следующие показатели:

1. Частоту благоприятных исходов лечения в основной группе (ЧИЛ)

$$\text{ЧИЛ} = \frac{A}{A + B}$$

- Частоту благоприятных исходов лечения в контрольной группе (ЧИК)

$$\text{ЧИК} = \frac{C}{C + D}$$

2. Повышение относительной пользы (ПОП) – относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе по сравнению с контрольной

$$\text{ПОП} = \frac{\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}}{\text{ЧИК}} \times 100\%$$

3. Повышение абсолютной пользы (ПАП) – абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между основной и группой контроля

$$\text{ПАП} = (\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК}) \times 100\%$$

4. Частоту неблагоприятных исходов в основной группе (ЧНИЛ)

$$\text{ЧНИЛ} = \frac{B}{A + B}$$

Частоту неблагоприятных исходов в группе контроля (ЧНИК)

$$\text{ЧНИК} = \frac{D}{C + D}$$

5. Снижение относительного риска (COP) – относительное уменьшение неблагоприятных исходов в основной группе по сравнению с группой контроля

$$\text{COP} = \frac{\text{ЧНИЛ} - \text{ЧНИК}}{\text{ЧНИК}} \times 100\%$$

6. Снижение абсолютного риска (CAP) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между основной и контрольной группой

$$\text{CAP} = (\text{ЧНИЛ} - \text{ЧНИК}) \times 100\%$$

ГЛАВА 3. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Течение раневого процесса и общеклиническую симптоматику анализировали в течение стационарного лечения до 14 дня наблюдения. Ближайшие результаты оценивали через 3 месяца от начала наблюдения, так как полная эпителизация при хроническом течении раневого процесса у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы имеет затяжной характер.

3.1. Динамика общеклинической симптоматики

Все пациенты основной и контрольной групп в начале лечения предъявляли жалобы на наличие долго незаживающей раны, чувство онемения, похолодания стоп. У большинства отмечали нарушения сна в связи с усилением неприятных ощущений в нижних конечностях в ночное время. Данные измерений и клиническая симптоматика свидетельствовала о выраженной сенсомоторной полинейропатии нижних конечностей.

При осмотре стоп отмечали выраженную сухость кожного покрова с наличием микротрещин. Раневые дефекты у всех пациентов локализовались на подошвенной поверхности и имели ороговевшие края, находились преимущественно во второй фазе раневого.

После начала лечения препаратами тиоктовой кислоты (октолипен) и витаминов группы В пиродоксин + тиамин + цианокобаламин + лидокаин (комбилипен) все пациенты основной и контрольной групп отметили исчезновение неприятных ощущений в ночное время и снижение чувства онемения стоп к 5-7 дню наблюдения.

В первый день наблюдения проводили исследование глюкозы крови. У большинства пациентов (73%) наблюдали компенсацию сахарного диабета (средний уровень глюкозы крови 5,7-6,8 ммоль/л). У 27% больных

констатировали повышение глюкозы до 7 ммоль/л, и после консультации эндокринолога проводили коррекцию гипергликемии.

Таким образом, в течение 3 месяцев (ближайший период) у всех пациентов групп сравнения удалось достигнуть положительной динамики по компенсации гипергликемии и поддержания целевых показателей углеводного обмена. Проведенное комплексное лечение благоприятно влияло на симптоматику характерную для нейропатии. У всех пациентов как основной, так и контрольной группы отмечали регресс неприятных ощущений в стопах, улучшение показателей нейропатического дисфункционального счета. Каких либо отличий в динамике общеклинической симптоматики в группах сравнения в ближайший период отмечено не было.

3.2. Результаты фотопланиметрии раневых дефектов

Планиметрия ран у пациентов в группах сравнения, проведенная с помощью программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck», показала следующие результаты.

Относительные параметры соотношения площади раны целом и ее зон в группах сравнения менялись следующим образом.

Относительная площадь ран, охваченная процессом эпителизации в основной и контрольной группах на момент поступления и после проведения хирургической обработки достоверно не отличалась $15,1 \pm 1,98$ и $16,0 \pm 2,03$ соответственно (Uэмп. > U табл., $p > 0,05$). Однако, после 10 суток лечения в основной группе относительная площадь эпителизации была достоверно больше, чем в группе контроля - $75,3 \pm 4,52$ и $59,1 \pm 3,98$ процентов соответственно (Uэмп. < U табл., $p \leq 0,05$). Аналогичная динамика сохранялась и к моменту выписки из стационара.

Динамика относительной площади эпителизации раны у пациентов групп сравнения представлена в Таблице 8.

Таблица 8.

Динамика относительной площади эпителизации ран у пациентов групп сравнения (%)

Срок	Группы		U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости (p)
	Основная (n=43) ($M_p \pm m_p$)	Контрольная (n=44) ($M_p \pm m_p$)		
1 сутки (до проведения ХО)	15,1 $\pm$ 1,98	16,0 $\pm$ 2,03	812,2	p>0,05
2 сутки (после проведения ХО)	8,0 $\pm$ 2,76	7,2 $\pm$ 2,18	796,6	p>0,05
10 сутки	75,3 $\pm$ 4,52	59,1 $\pm$ 3,98	512,6	p $\leq$ 0,05
14 сутки	84,7 $\pm$ 4,96	70,7 $\pm$ 4,54	497,4	p $\leq$ 0,05

Примечание: критериальное (табличное) значение U-критерия = 751 (p=0,05)

Для наглядности динамика относительной площади эпителизации раны у пациентов в группах сравнения представлена на Рисунке 19.

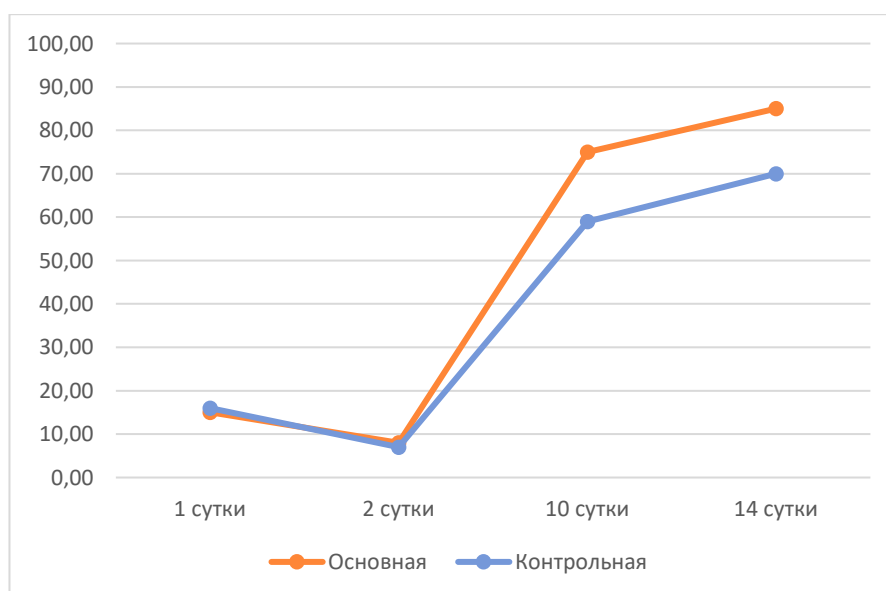


Рисунок 19. Динамика относительной площади эпителизации раны у пациентов групп сравнения по данным программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck».

Относительная площадь в ранах (%), занятая грануляционной тканью в основной и контрольной группе на момент поступления и после проведения хирургической обработки (ХО) также достоверно не отличалась ($U_{\text{эмп.}} > U_{\text{табл.}}$, $p > 0,05$). Динамика изменения относительной площади грануляционной ткани представлена в Таблице 9.

Таблица 9.

Динамика относительной площади грануляционной ткани в ранах у пациентов групп сравнения (%).

Срок	Группы		U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости (p)
	Основная (n=43) ($M_p \pm m_p$)	Контрольная (n=44) ($M_p \pm m_p$)		
1 сутки (до проведения ХО)	65,2±2,14	63,6±2,88	904,2	$p > 0,05$
2 сутки (после проведения ХО)	89,1±4,35	90,1±5,12	864,6	$p > 0,05$
10 сутки	23,4±2,26	38,4±3,11*	489,8	$p \leq 0,05$
14 сутки	15,0±1,56	27,9±2,04*	504,2	$p \leq 0,05$

Примечание: Критериальное (табличное) значение U-критерия = 751 ($p = 0,05$)

После 10 суток лечения в основной группе средняя относительная площадь грануляций в ранах была достоверно меньше, чем в группе контроля - 23,5±2,26 и 38,4±3,11 процентов соответственно ($U_{\text{эмп.}} < U_{\text{табл.}}$, $p \leq 0,05$). Достоверное различие по данному параметру сохранялось и к моменту выписки из стационара.

Уменьшение относительной площади занятой грануляционной тканью связано с ускорением эпителизации ран, а не с нарушением течением раневого процесса.

Для наглядности динамика средних показателей относительной площади ран, занятой грануляциями, у пациентов в группах сравнения представлена на Рисунке 20.

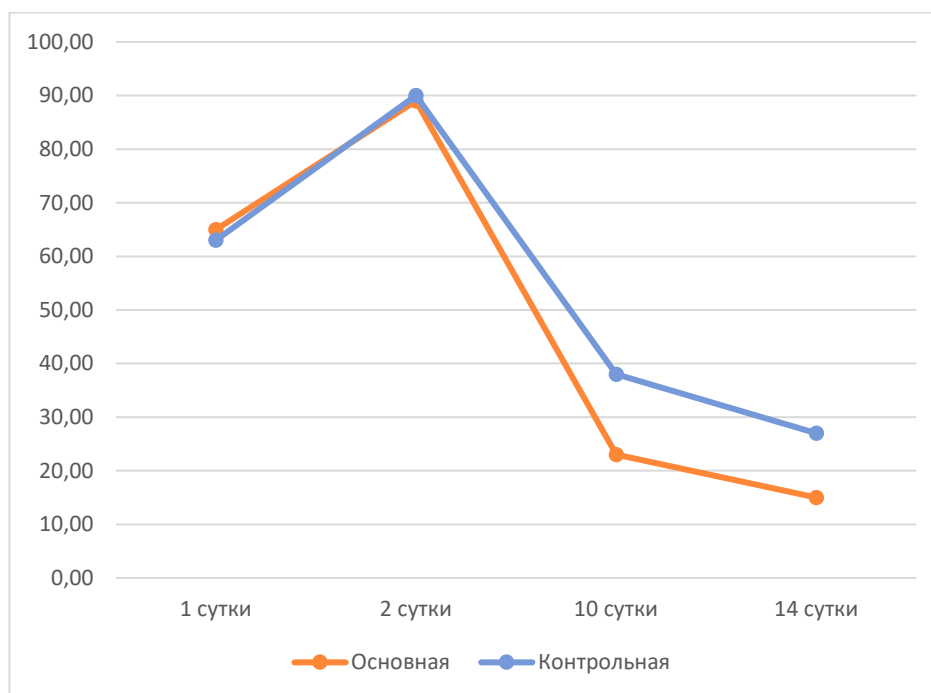


Рисунок 20. Динамика изменения относительной площади грануляционной ткани в ранах у пациентов групп сравнения по данным программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck».

Средняя относительная площадь ран (%), закрытая налетом фибрина, в основной и контрольной группе на момент поступления и после проведения хирургической обработки также не имела достоверных различий ($U_{\text{эмп.}} > U_{\text{табл.}}$, $p > 0,05$). Более подробно приведенная информация представлена в Таблице 10.

Таблица 10.

Динамика относительной площади фибрина в ране у пациентов групп сравнения (%)

Срок	Группы		U- критерий Манна- Уитни	Уровень значимости (p)
	Основная (n=43) ($M_p \pm m_p$)	Контрольная (n=44) ($M_p \pm m_p$)		
1 сутки (до проведения ХО)	20,0 $\pm$ 1,55	21,1 $\pm$ 2,04	865,6	p>0,05
2 сутки (после проведения ХО)	3,2 $\pm$ 0,08	2,9 $\pm$ 0,06	812,4	p>0,05
10 сутки	1,1 $\pm$ 0,07	2,6 $\pm$ 0,08*	426,8	p $\leq$ 0,05
14 сутки	0,4 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,05*	496,6	p $\leq$ 0,05

Примечание: критериальное (табличное) значение U-критерия = 751 (p=0,05).

К 10-у и к 14-у дням наблюдения в основной группе средняя относительная площадь ран с налетом фибрина была достоверно меньше, чем в группе контроля и составила 0,4 $\pm$ 0,02% и 2,1 $\pm$ 0,05 соответственно (Uэмп. <U табл., p $\leq$ 0,05).

Наглядная динамика относительны площади раны, закрытой фибрином, у пациентов в группах сравнения представлена на Рисунке 21.

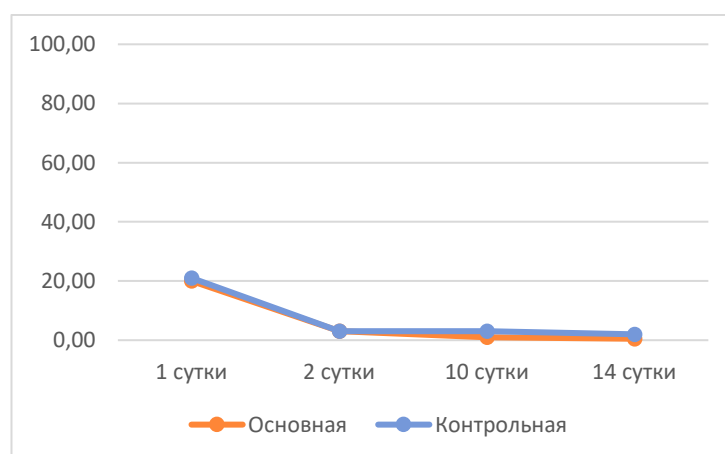


Рисунок 21. Динамика изменения относительной площади грануляционной ткани в ранах у пациентов групп сравнения по данным программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck».

Проведенная хирургическая обработка и перевод хронической раны в «острую» в первый день наблюдения позволили достоверно уменьшить зону занятую налетом фибрина.

Объединенные графики по динамике средней относительной площади ран, занятой эпителизацией, грануляционной тканью и фибрином у пациентов по группам сравнения, в соответствии с данными, загруженными из программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck», представлены в диаграммах на Рисунке 22.

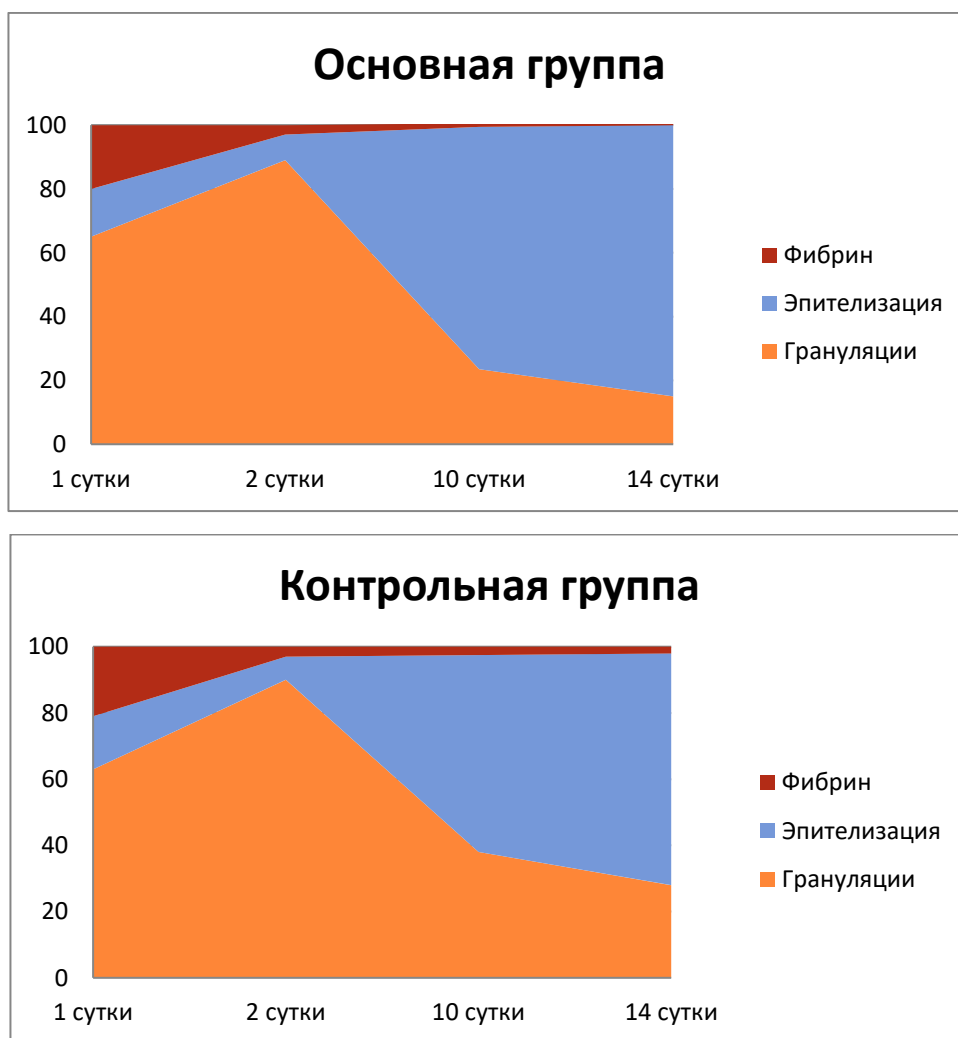


Рисунок 22. Динамика относительной площади ран по основным оцениваемым критериями планиметрии у пациентов групп сравнения по данным программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck».

Анализ данных планиметрического исследования свидетельствует об активности репаративных процессов в обеих группах сравнения. Тем не менее, уменьшение площади раневых дефектов в основной группе проходило достоверно быстрее. Относительные показатели планиметрии также были лучше в основной группе. Под воздействием разработанного нами способа лечения очищение раны от фибрина, рост грануляционной ткани и ее эпителизация проходили достоверно быстрее, чем в контрольной группе. Данные результаты свидетельствуют о том, что применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагена, содержащегося в мембране «Коллост», оказали существенное влияние на раневой процесс в виде улучшения регенерации и ускорении эпителизации раневых дефектов. Учитывая, что общее лечение в обеих группах было одинаковым и дополнительного воздействия лекарственными препаратами стимулирующими заживление не проводили, то полученные результаты можно связать с действием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост».

3.3. Анализ результатов методов исследования

Измерение рН раневого отделяемого

Измерение рН раневого экссудата является одним из основных методов биохимического контроля над состоянием раневого процесса. Измерение проводили всем пациентам основной и контрольной групп наблюдения в первый день, затем на 6-й, 8, 10 и 14 дни исследования. Нейтрализация и последующее ощелачивание кислой среды раны свидетельствовало о нормализации окислительно-восстановительных процессов в тканях, об утилизации продуктов метаболизма.

У большинства пациентов при определении рН был выявлен выраженный ацидоз в начале наблюдения - 5,7-6,2. (Рисунок 23).

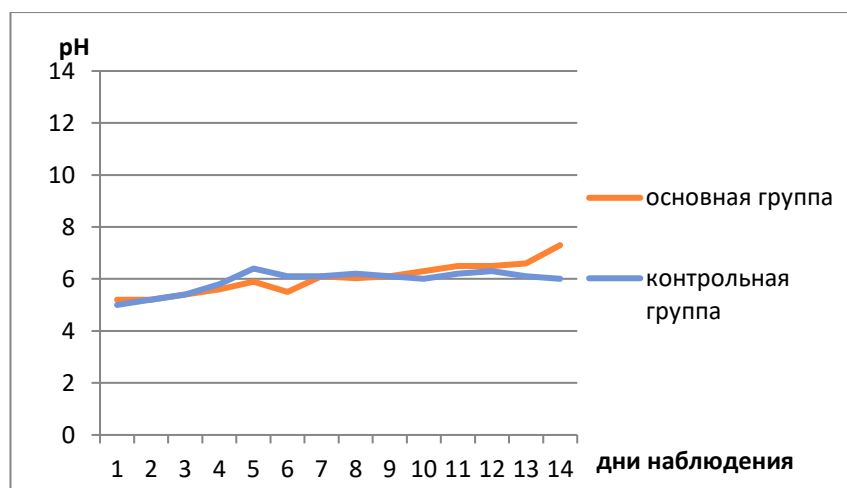


Рисунок 23. Динамика изменения pH раневого экссудата у пациентов в группах сравнения.

В контрольной группе к 6-му дню наблюдения происходило смещение pH в нейтральную сторону, а при дальнейшем лечении - слабощелочной характер экссудата отмечали только к 14-му дню. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма в сочетании с коллагенсодержащей мембраной «Коллост» вносила существенные коррективы в динамику изменения pH. Так, в основной группе, изменения в нейтральную сторону были отмечены к 10-м суткам, а к 14-м происходила стремительная нейтрализация и слабое ощелачивание раневого экссудата, достигающее более высокого среднего значения pH – $7,8 \pm 0,08$, чем в контрольной группе – $6,83 \pm 0,06$ (Uэмп. <U табл., $p \leq 0,05$).

Измерение pH раневого отделяемого показало, что исходно кислое раневое отделяемое в процессе лечения становится слабощелочным, а снижение ацидоза способствует стиханию воспалительной реакции, активации фагоцитоза. В основной группе, при использовании разработанного способа лечения хронических ран отметили ускорение нормализации окислительно-восстановительных процессов в ранах, что способствовало регенерации тканей.

Считаем что подобное воздействие связано с высвобождением и последующей активацией коллагеном ростковых факторов аутотромбоцитов. Таким образом, проведенная pH метрия свидетельствует об оптимизации течения раневого процесса, при сочетанном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост».

Анализ бактериологического исследования раневого отделяемого

Анализ результатов бактериологического исследования раневого отделяемого проведен у всех пациентов исследуемых групп. На Рисунке 24 представлен качественный состав микрофлоры раневого отделяемого до проведения хирургической обработки.

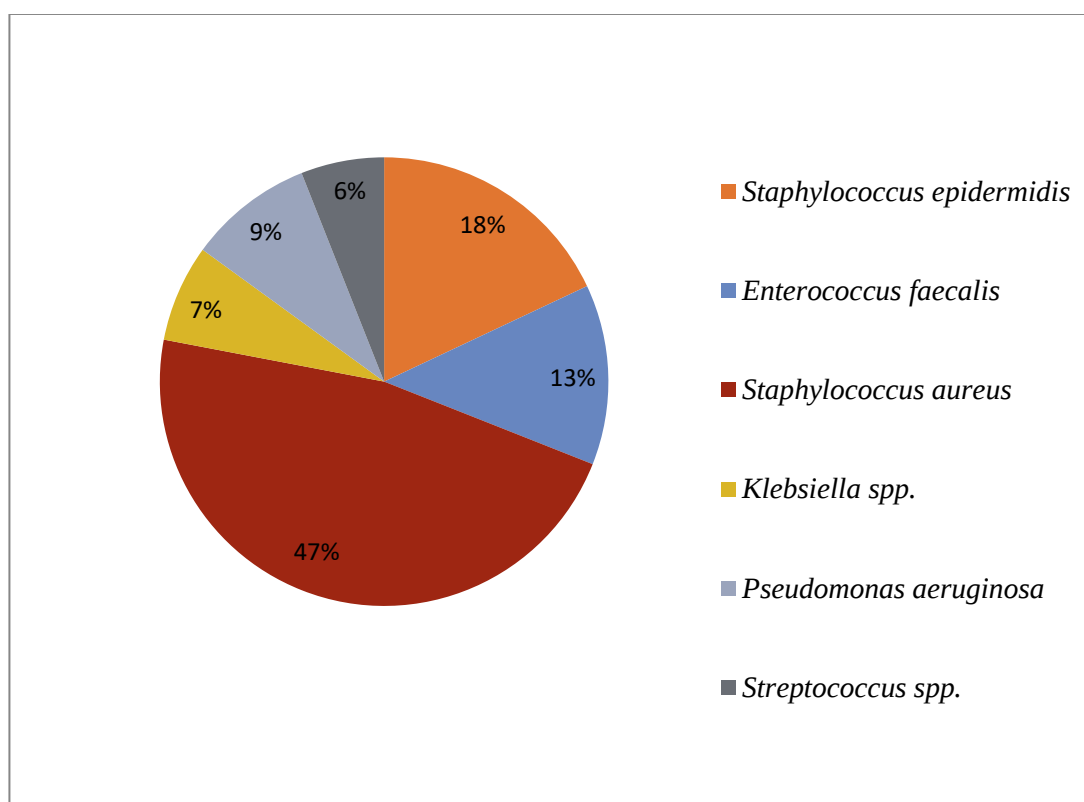


Рисунок 24. Микробный пейзаж раневого отделяемого до выполнения хирургической обработки ран у пациентов обеих групп.

Установлено, что в раневом отделяемом, при хроническом течении раневого процесса у пациентов с синдромом диабетической стопы нейропатической формы преобладали *Staphylococcus aureus* (47%) и *Staphylococcus epidermidis* (18%).

Распределение микроорганизмов выделенных из раневого отделяемого пациентов основной и контрольной групп в монокультуре и ассоциации представлено в Таблице 11.

Таблица 11.

Микробиоценоз раневого отделяемого до хирургической обработки в группах сравнения.

Микрофлора		основная группа n=43		контрольная группа n=44		Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
		абс	%	абс	%			
монокультуры	<i>Staphylococcus aureus</i>	11	25,6	12	27,2	0,032	0,004	p>0,05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	18,6	9	20,5	0,047	0,003	p>0,05
	<i>Enterococcus faecalis</i>	5	11,6	4	9,1	0,151	0,001	p>0,05
	<i>Streptococcus spp.</i>	5	11,6	6	13,6	0,079	0,002	p>0,05
ассоциации	<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	4	9,3	5	11,4	0,100	0,001	p>0,05
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella spp.</i>	7	16,3	5	11,4	0,442	0,125	p>0,05
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	7	3	6,8	0,001	0,155	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Таким образом, ассоциации из двух микроорганизмов были выделены у 32,6% пациентов основной группы и 29,6% контрольной. Микрофлора в монокультуре была выделена у 29 пациентов (67,4%) основной и у 31 (70,4%) в контрольной группе. Достоверной разницы в микробном пейзаже в группах сравнения в начале наблюдения не выявили.

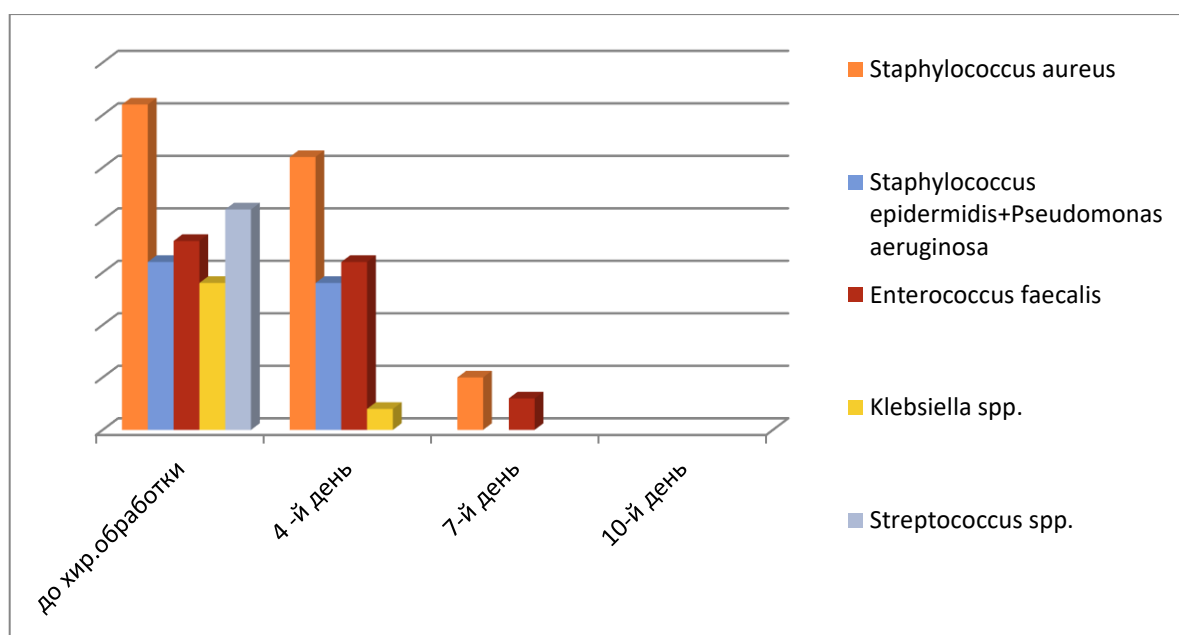


Рисунок 25. Динамика изменения микробного пейзажа в основной группе исследования.

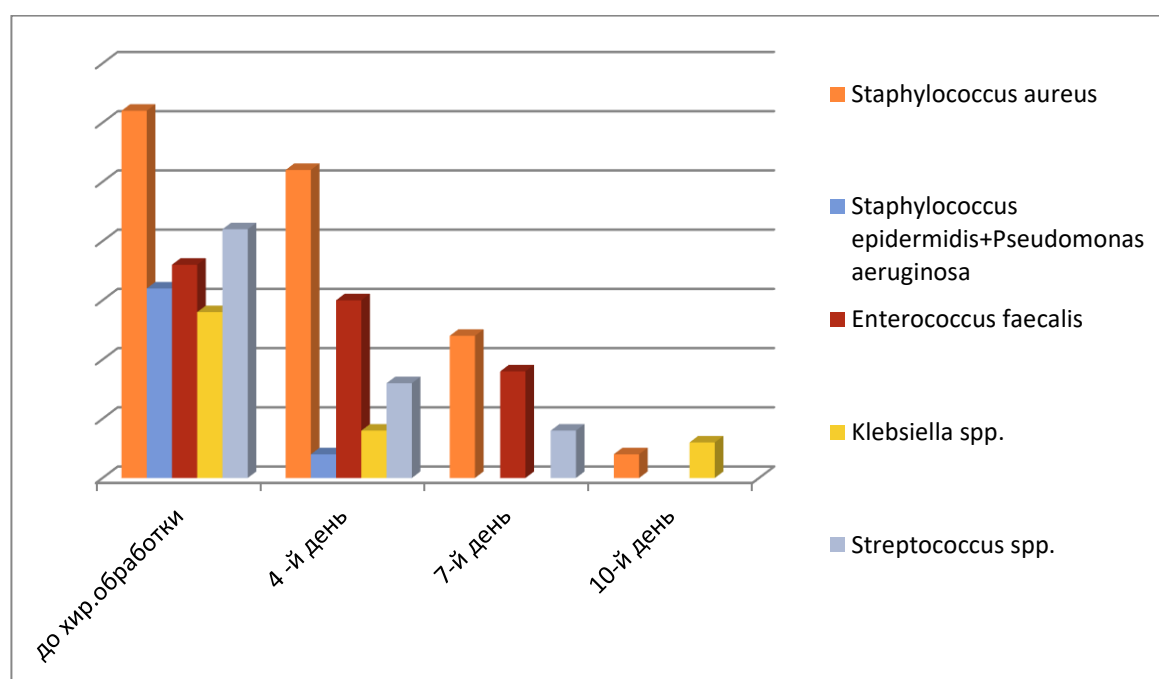


Рисунок 26. Динамика изменения микробного пейзажа в контрольной группе исследования.

При динамическом наблюдении за изменением микробного пейзажа в основной группе были выделены следующие различия. До хирургической обработки микробный состав в основной группе был представлен различными видами микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis* (18%), *Enterococcus faecalis* (13%), *Staphylococcus aureus* (47%), *Klebsiella spp* (7%), *Pseudomonas*

aeruginosa (9%), *Streptococcus spp* (6%). В материале, собранном на 3-й день, количество выделенных видов заметно сократилось, практически не были выделены энтеробактерии ($\chi^2 = 12,56$, $p \leq 0,05$) и псевдомонады ($\chi^2 = 25,62$, $p \leq 0,05$), преобладающей микрофлорой оказались стафилококки ($\chi^2 = 34,54$, $p \leq 0,05$) и энтерококки ($\chi^2 = 27,92$, $p \leq 0,05$) (37% и 5%). На 7-й день микрофлора была выделена в единичных случаях и была представлена грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus* 5% ($\chi^2 = 18,14$, $p \leq 0,05$), *Klebsiella spp.* 3% ($\chi^2 = 21,17$, $p \leq 0,05$)). На 10-й день у всех пациентов основной группы из раневого отделяемого микрофлора не была выделена (Рисунок 25).

В группе контроля до хирургической обработки микробный пейзаж был представлен такими же микроорганизмами что и в основной. На 10-й день микрофлора выделена в 5% посевах и была представлена грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus* 2% ($\chi^2 = 31,56$, $p \leq 0,05$), *Klebsiella spp.* 3% ($\chi^2 = 37,14$, $p \leq 0,05$)) (Рисунок 26).

Таким образом, микробный пейзаж в группах сравнения до хирургической обработки не имел отличий ($\chi^2_{\text{эмп.}} < \chi^2_{\text{табл.}}$), существенные изменения отмечены в основной группе на 10-й день наблюдения. ($\chi^2_{\text{эмп.}} > \chi^2_{\text{табл.}}$).

Мы предполагаем, что антисептический эффект полученный при лечении разработанным способом являлся косвенным и связан с активацией фагоцитоза, за счет воздействия обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Также редкая смена повязок в основной группе уменьшала травматизацию раневой поверхности.

Цитобактериологическое исследование раневых поверхностей

При анализе результатов цитобактериологического исследования, руководствовались типами цитограмм по Кузину М.И. (1990). Сведения о

процентном соотношении различных типов цитогрaмм по срокам наблюдения в основной и контрольной группе приведены в Таблице 12. В начале наблюдения в группах сравнения общая цитологическая картина раневого отделяемого была примерно одинакова, с явным преобладанием цитогрaмм воспалительного типа. В основной группе к десятым суткам наблюдения отмечали меньшее количество цитогрaмм дегенерaтивно-воспалительного и воспалительного типов, чем в контрольной группе и соответствующее увеличение относительного числа цитогрaмм регенераторных типов. Статистическая обработка полученных типов цитогрaмм в группах сравнения представлена в Таблице 13.

Таблица 12.

Соотношение различных типов цитогрaмм в группах сравнения по дням наблюдения.

Группы сравнения		Контрольная n=44						Основная n=43					
Типы цитогрaмм		Н	ДВ	В	ВР	РВ	Р	Н	ДВ	В	ВР	РВ	Р
Дни наблюдения													
1-ый	%	2,3	15,9	36,3	45,5	-	-	2,3	18,6	41,9	37,2	-	-
	абс.	1	7	16	20	-	-	1	8	18	16	-	-
10-ый	%	-	9,1	22,7	61,4	6,8	-	-	4,6	20,9	9,4	60,5	4,6
	абс.	-	4	10	27	3	-	-	2	9	4	26	2
14-ый	%	-	-	6,8	22,7	34,1	36,4	-	-	-	4,6	34,9	60,5
	абс.	-	-	3	10	15	16	-	-	-	2	15	26

Примечание: Н – некротический тип цитогрaмм, ДВ – дегенерaтивно-воспалительный, В – воспалительный, ВР – воспалительно-регенераторный, РВ – регенераторно-воспалительный, Р – регенераторный.

Таблица 13.

Статистическая обработка полученных типов цитогрaмм в группах сравнения.

Группы сравнения	Н		ДВ		В		ВР		РВ		Р	
Дни наблюдения	χ^2	С правой	χ^2	С правой	χ^2	С правой	χ^2	С правой	χ^2	С правой	χ^2	С правой
1-ый	0,0001, $p > 0,05$	0,489, $p > 0,05$	0,111, $p > 0,05$	0,002, $p > 0,05$	0,276, $p > 0,05$	0,093, $p > 0,05$	0,610, $p > 0,05$	0,317, $p > 0,05$	-	-	-	-
10-ый	-	-	0,668 $p > 0,05$	0,155 $p > 0,05$	0,041 $p > 0,05$	0,003 $p > 0,05$	27,342 $p < 0,01$	25,051 $p < 0,01$	28,165 $p < 0,01$	25,802 $p < 0,01$	2,095 $p > 0,05$	0,0536 $p > 0,05$
14-ый	-	-	-	-	3,037 $p > 0,05$	1,334 $p > 0,05$	5,976 $p < 0,01$	4,552 $p < 0,01$	0,006 $p > 0,05$	0,022 $p > 0,05$	5,059 $p < 0,01$	4,140 $p < 0,01$

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Более интенсивное изменение процентного соотношения вышеуказанных типов цитогрaмм отметили в мазках-отпечатках у пациентов основной группы. К 14-му дню удельный вес регенераторных типов цитогрaмм в основной группе составлял 60,5%, тогда как в контрольной группе удельный вес этих цитогрaмм составил 36,4% ($\chi^2 = 5,059$, $p < 0,01$).

Разработанный способ лечения стимулировал процессы регенерации-репарации. Отмечалось уменьшение количества нейтрофилов, в то же время, увеличивалось число лимфоцитов и макрофагов, полибластов, про- и фибробластов, имеющих непосредственное отношение к процессам регенерации, появлялись эпителиальные и эндотелиальные клетки.

Фагоцитарная активность клеток в начале наблюдения у всех пациентов исследуемых групп была практически одинакова. Динамика показателей активности фагоцитоза в группах исследования показана в Таблице 14.

Таблица 14.

Динамика показателей фагоцитоза в исследуемых группах.

День наблюдения	1-й день		У-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости (p)	14-й день		У-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости (p)
	Основная группа n=43	Контрольная группа n=44			Основная группа n=43	Контрольная группа n=44		
ФЧ %	32,6±0,4	33,1±0,9	879,6	p>0,05	46,3±0,7	39,6±0,2	428,2	p<0,05
ФИ (отн.ед)	2,08±0,6	2,1±0,4	924,4	p>0,05	2,56±0,3	2,42±0,2	453,8	p<0,05

Примечание. ФЧ – фагоцитарное число, ФИ – фагоцитарный индекс.

Критериальное (табличное) значение U-критерия = 751 (p=0,05).

Отметили, что на 14-й день наблюдения в основной группе заметно выросло фагоцитарное число 46,3±0,7 в контрольной группе 39,6±0,2 (U-критерий = 428,2 <751), При исследовании фагоцитарного индекса произошло достоверно большее его увеличение в основной группе по сравнению с контрольной группой 2,56±0,3 и 2,42±0,2 (U-критерий = 453,8 <751).

Таким образом, при местном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в сочетании с коллагенсодержащей мембраной «Коллост» отмечено достоверное улучшение показателей активности фагоцитоза, с чем связываем полученный косвенный антибактериальный эффект.

Результаты термографического исследования

При анализе термограмм в начале наблюдения в обеих группах сравнения наибольшая гипертермия наблюдалась в зоне соответствующая раневому дефекту. Далее к периферии она резко уменьшалась, постепенно сливаясь с нормальным «свечением» тканей. Зона четко визуализирующейся гипертермии

практически повторяла контуры дефекта. Резкое снижение гипертермии за краями раневого дефекта связываем с наличием оmozолелых краев препятствующих распространению инфракрасного излучения.

Через 14 дней интенсивность инфракрасного свечения значительно снижалась, четко определяемая зона гипертермии становилась однородной и занимала большую площадь, чем в начале наблюдения. Это связывали с проведенной хирургической обработкой и иссечением оmozолелых краев. Приведенные выше данные отражают общие тенденции изменения термографической картины у пациентов в группах сравнения. (Таблица 15, Рисунок 27,28).

Таблица 15.

Изменения показателей термографии в группах сравнения (средняя площадь гипертермии и её средняя температура).

Сроки наблюдения Группы сравнения		1-й день	U-критерий Манна- Уитни	14-й день	U-критерий Манна- Уитни
Площадь (пиксели)	Основная n=15	5261,7±186,14	92,4 (p>0,05)	6428,6±169,32	85,3 p>0,05
	Контрольная n=15	5306,2±206,01		6397,3±237,18	
t°C	Основная n=15	37,61±0,52	111,6 (p>0,05)	36,01±0,36	69,4 p≤0,05
	Контрольная n=15	37,56±0,49		37,14±0,32	

Примечание: Критериальное (табличное) значение U-критерия = 72 (p=0,05)

В 1-й день исследования средняя площадь определяемой гипертермии и средняя температура в ней в группах сравнения практически не отличались

($5261,7 \pm 186,14$ пикселей и $37,61 \pm 0,52^{\circ}\text{C}$ в основной и $5306,2 \pm 206,01$ пикселей и $37,56 \pm 0,49^{\circ}\text{C}$ в контрольной). К 14-му дню наблюдения средняя площадь интенсивного инфракрасного излучения в основной группе увеличилась до $6428 \pm 169,32$ пикселей, а в контрольной до $6397,3 \pm 237,18$ пикселей, что достоверно не отличалось. Однако средняя температура области гипертермии у пациентов основной группы снизилась до $36,01 \pm 0,36^{\circ}\text{C}$, тогда как в контрольной группе сохранялась гипертермия $37,14 \pm 0,32^{\circ}\text{C}$. При статистической обработке выявили достоверную разницу показателей средней температуры области гипертермии. Интенсивное уменьшение средних показателей температуры области раневого дефекта в основной группе связывали с оптимизацией раневого процесса и более значимым уменьшением воспалительных проявлений чем в контрольной.

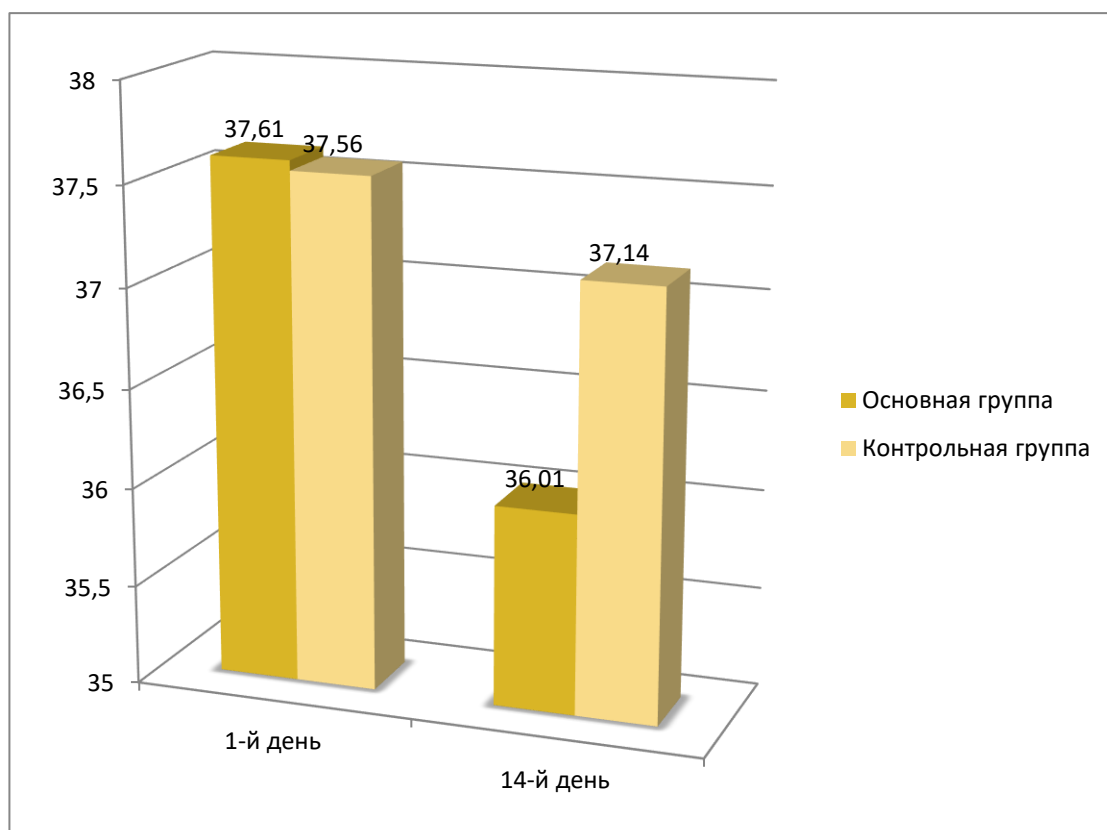


Рисунок 27 Диаграммы изменения средней температуры в зоне гипертермии в группах сравнения.

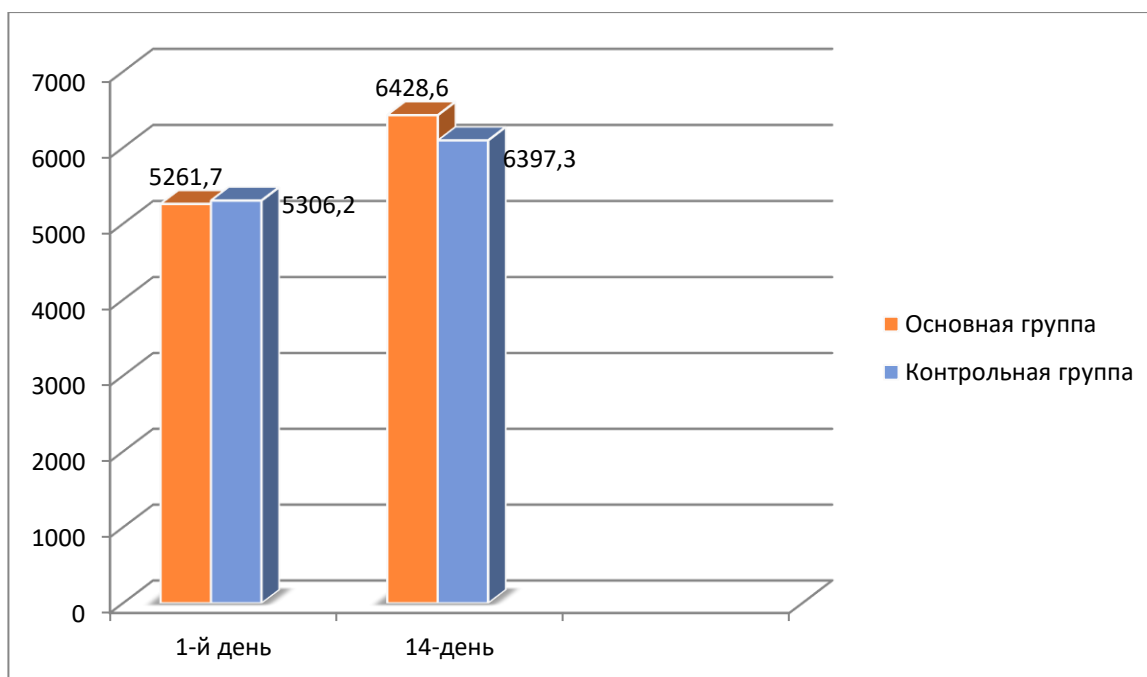


Рисунок 28 Диаграммы изменения средней площади гипертермии в группах сравнения.

Тенденции изменений местной температуры в группах сравнения были схожи и отражали степень активности биологических процессов проходивших в тканях - увеличение площади гипертермии за счет хирургической обработки и уменьшение воспалительных явлений в ранах. Однако при применении разработанного способа регресс воспалительной реакции происходил быстрее чем в контрольной группе.

3.4. Оценка результатов лечения через 3 месяца наблюдения

Основным критерием оценки ближайших результатов лечения у 87 пациентов исследуемых групп считали достижение полной эпителизации раневого дефекта в течение 3-х месяцев от начала наблюдения (благоприятный исход). К неблагоприятным исходам относили отсутствие полной эпителизации в указанный срок или развитие раннего рецидива, то есть повторное возникновение раневого дефекта после эпителизации. Ближайшие результаты лечения прослежены у всех 87 пациентов (Таблица 16).

Таблица 16.

Ближайшие результаты лечения пациентов в группах сравнения через 3 месяца.

Исходы	Основная группа n=43 абс (%)	Контрольная группа n=44 абс (%)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Полная эпителизация	36 (83,7)	33 (75)	1,008	0,547	p>0,05
Неполная эпителизация	7 (16,3)	9 (20,5)	0,253	0,051	p>0,05
Ранний рецидив	-	2 (4,5)	0,001	0,489	p>0,05
Благоприятный исход	36 (83,7)	33 (75)	1.008	0,547	p>0,05
Неблагоприятный исход	7 (16,3)	11 (25)	1,008	0,547	p>0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

При анализе ближайших результатов лечения считаем важным отметить возможность возникновения дефекта после эпителизации, так как хронические раны на фоне сахарного диабета имеют тенденцию к рецидивам, в том числе и ранним. Повторное возникновение раневого дефекта в контрольной группе отмечено у 2-х пациентов (4,5%), в основной группе рецидивов за 3 месяца наблюдения не отмечено. Таким образом, благоприятный клинический исход в течение 3-х месяцев наблюдения зарегистрирован у 36 пациентов основной группы (83,7%) и у 33 пациентов контрольной группы (75%). Неблагоприятный исход отмечен у 7 (16,3) в основной и у 11 (25%) в контрольной группе соответственно.

Клинико – статистические показатели предусмотренные методами доказательной медицины составили: частота развития благоприятных и

неблагоприятных исходов в группах исследования ЧИЛ – 0,83 ЧИК – 0,75 ЧНИЛ – 0,16 ЧНИК – 0,25; повышение относительной пользы (ПОП) – 10,6%, повышение абсолютной пользы (ПАП) – 8%, снижение относительного риска (COP) – 36%, снижение абсолютного риска (CAP) – 8%.

При анализе ближайших результатов считали важным контролировать не только эпителизацию дефектов, но и динамику основного и сопутствующих заболеваний. В течение 3-х месяцев наблюдения мы не выявили декомпенсации сахарного диабета и сопутствующих заболеваний у пациентов в группах сравнения.

При анализе динамики раневого процесса у пациентов основной и контрольной групп, мы выявили достоверные отличия по многим оцениваемым параметрам, что позволило нам сделать заключение о благотворном влиянии разработанного способа на течение раневого процесса, его оптимизацию под воздействием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост». Тем не менее, в течение трех месяцев у большинства пациентов групп сравнения была достигнута эпителизация дефектов. Достоверных различий в ближайших результатах не наблюдали.

Изложенное выше подтверждается литературными данными, собственным опытом лечения данной категории пациентов. Основными факторами, позволяющими добиваться эпителизации раневых дефектов у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, являются компенсация сахарного диабета, местное лечение, соответствующее современным подходом, разгрузка стоп. Однако, едва ли можно отрицать тот факт, что чем меньше по времени существует раневой дефект, тем лучше для пациента. Заживление ран на подошвах стоп позволяет больным вести более активный образ жизни, избавиться от частых перевязок и способствует компенсации уровня углеводного обмена. Учитывая сложность и трудоемкость лечения пациентов с хроническими ранами на фоне нейропатической формы

диабетической стопы, даже небольшое улучшение ближайших результатов, считаем важным и ценным.

Неблагоприятные результаты лечения, как в основной, так и в контрольной группе связываем с большой площадью дефекта, которая не эпителизовалась в течение 3-х месяцев наблюдения, но размеры дефектов сократились более чем в два раза. Частота неблагоприятных исходов в основной группе оказалась ниже чем в контрольной.

Приводим клиническое наблюдение пациента из контрольной группы исследования.

Пациент А., 53 года, был госпитализирован в хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ с жалобами на наличие долго незаживающей раны на левой стопе. При расспросе стало известно, что страдает сахарным диабетом второго типа 6 лет, принимает таблетированные сахароснижающие препараты. Около 8 месяцев назад после микротравмы появилась рана на левой стопе. Неоднократно лечился в стационарах города и амбулаторно. Рана заживала, но через 1-2 недели образовывалась вновь. При поступлении поставлен диагноз: Сахарный диабет, 2 тип. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная, выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана подошвенной поверхности левой стопы, 2 степень по Wagner (Рисунок 29).



Рисунок 29. Пациент А., 53 года вид раны стопы при поступлении.

При осмотре раневой дефект на подошвенной поверхности в проекции головки I плюсневой кости, с наличием ороговевших краев. В дне вялые грануляции, при ревизии зондом упор в кость не получен. На рентгенограммах стоп – отсутствие костной деструкции. До выполнения хирургической обработки была выполнена фотопланиметрия раневого дефекта. Площадь составила 7,6 см², зоны: грануляции - 77,8%, эпителизации - 9,2%, фибрина - 13,0%. После выполнения хирургической обработки площадь – 9,3см², зона грануляции – 89,9%, эпителизации – 6,4%, фибрин – 3,7%. Назначенная антибактериальная терапия, скорректирована по результатам микробиологического исследования. Начато стандартное лечение нейропатии. Местно применяли коллагеновую раневую повязку Suprasorb С фирмы Lohmann-rauscher. На 10-й день наблюдения при микробиологическом исследовании раневого отделяемого отметили наличие КОЕ *Staphylococcus aureus* 10³, рН раневого отделяемого – 6,8. При цитобактериологическом исследовании раны на 14-й день наблюдения в «мазке-отпечатке» представлены эпителиальные клетки, без ядра и небольшое количество нейтрофилов (Рисунок 30).

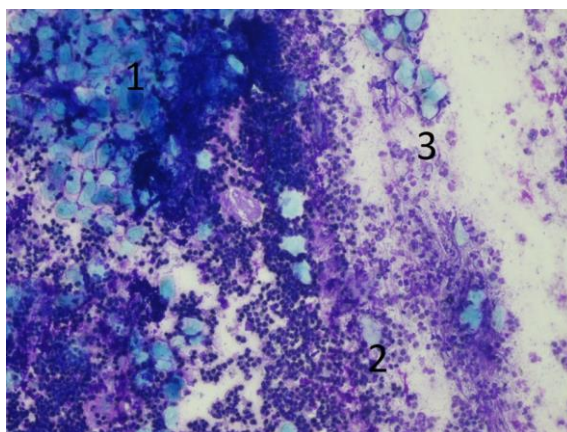


Рисунок 30. Микроскопическая картина «мазка-отпечатка» на 14-й день наблюдения с поверхности раны пациента А., 53 года (контрольная группа). Регенераторный тип цитогаммы. Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.10. 1-эпителиальные клетки, 2-фибробласты, 3-нейтрофилы

К 14-му дню наблюдения площадь раны составила 4,9 см². Пациент был выписан из стационара с рекомендациями. Раневой дефект на подошвенной поверхности левой стопы полностью эпителизировался через 2,5 месяца от начала лечения (Рисунок 31). Рецидивирования раневого дефекта в течение 1 года наблюдения не было.



Рисунок 31 Пациент А., 53 года вид стопы через 3 месяца от начала лечения.

Пациенту даны рекомендации по уходу за стопами и необходимости ношения ортопедической обуви для разгрузки конечности, для предотвращения рецидива раны.

Несмотря на разгрузку стопы после эпителизации рецидив раневого дефекта зафиксирован через 5 месяцев от начала лечения. При анализе гликемии по уровню гликированного гемоглобина отметили, что средний показатель за 12 месяцев составил $6,7 \pm 0,2\%$ что свидетельствует уровню глюкозы крови до 8 ммоль/л. Оценка качества жизни показала прирост показателей по физическому функционированию на 20%, ролевому на 21%.

При оценке качества сформированного рубца по Ванкуверской шкале получили следующие результаты: пигментация – 0 балл, васкуляризация – 2 балл, эластичность – 3 балла, высота – 1 балла. Эти показатели свидетельствовали о том, что рубец сформировался гипертрофичным.

Приводим клиническое наблюдение пациента, в местном лечении которого применяли разработанный нами способ.

Пациент П., 47 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ с жалобами на наличие долго незаживающей раны на левой стопе. Из анамнеза: более 8 лет страдает сахарным диабетом 2 типа, принимает инсулинотерапию по схеме. Два года назад была выполнена операция – экзартикуляция V пальца с резекцией головки плюсневой кости из-за остеоартрита V плюснефалангового сустава слева в следствие хронической раны. Около шести месяцев назад на левой стопе появилась рана после самостоятельно выполненного педикюра. При поступлении в стационар поставлен диагноз: Сахарный диабет, 2 тип, инсулинопотребный. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная, выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана левой стопы, 2 степень по Wagner (Рисунок 32).



Рисунок 32. Пациент П., 47 лет. Вид раны на подошвенной поверхности стопы при поступлении в стационар.

При осмотре на левой стопе отсутствует V палец, по подошвенной поверхности, в проекции головок II, III плюсневых костей имеется дефект кожного покрова с наличием ороговевших краев. Дно дефекта представлено

вялыми грануляциями. При ревизии зондом упора в кость не получено. По результатам рентгенографии левой стопы в двух проекциях костной деструкции головок плюсневых костей не выявлено. До хирургической обработки была выполнена фотопланиметрия раневого дефекта. Площадь раны составила 12,3 см², зона грануляции 63,8%, зона эпителизации - 13,2% и зона фибрина 23,0%. После выполнения хирургической обработки площадь составила 13,6 см², грануляций – 82,6%, эпителизации – 9,7%, фибрина – 7,7%. Для лечения нейропатии назначены препараты липоевой кислоты и витамины группы В. Также начата антибактериальная терапия, которая изменена на четвертый день, согласно результатам посева. В местном лечении раневого дефекта использовали разработанный нами способ лечения хронических ран с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с коллагенсодержащей мембраной «Коллост» (Рисунок 33).



Рисунок 33. Пациент П., 47 лет. Вид стопы с фиксированной мембраной «Коллост» и установленным катетером для введения БоТП.

В установленный катетер ежедневно в течение 5-ти дней вводили обогащенную тромбоцитами аутоплазму в объеме 2 мл. Повязку через каждые два часа смачивали раствором антисептика для предотвращения высыхания мембраны. Разгрузка стопы была в виде хождения на костылях без опоры на левую нижнюю конечность. Первую перевязку выполняли на 5-й день наблюдения. На 10-й день наблюдения были сняты швы с мембраны.

«Коллост», при микробиологическом исследовании отметили отсутствие роста микрофлоры, рН раневого отделяемого – 6,8. К 14-му дню наблюдения мембрана полностью биодеградировала (Рисунок 34).



Рисунок 34. Пациент П., 47 лет. Вид раны на 14-й день после хирургического лечения.

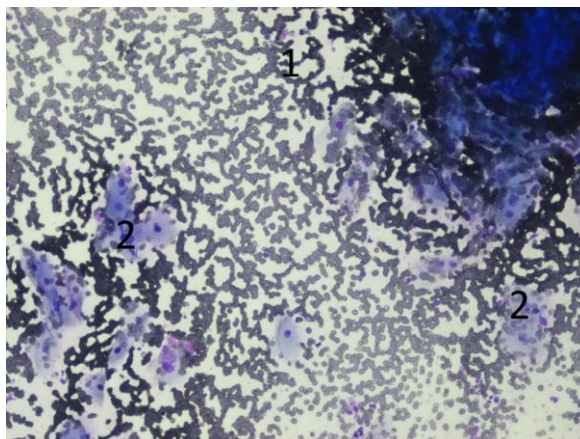


Рисунок 35. Микроскопическая картина «мазка-отпечатка» на 14-й день наблюдения с поверхности раны пациента П., (основная группа). Регенераторный тип цитогаммы. Окраска по Романовскому-Гимзе. Об.10. Ок.10. 1-кровеносные сосуды, 2-эпителиальные клетки.

На 14-й день по результатам фотопланиметрии раны площадь составила 9,2 см² зона эпителизации – 68%, грануляции - 32%, зона фибрина – 0%. По результатам цитобактериологического исследования в «мазке-отпечатке» отмечен регенераторный тип цитогаммы с преобладанием эпителиальных клеток с ядрами (Рисунке 35).

Пациент был выписан из стационара на 15-й день наблюдения с рекомендациями по разгрузке стопы и проведением перевязок с раствором антисептика до полного заживления раны.

Раневой дефект на подошвенной поверхности левой стопы полностью эпителизировался через 1,5 месяца от начала лечения (Рисунок 36).



Рисунок 36. Пациент П., 47 лет. Вид стопы через 3 месяца после начала лечения.

Рецидивирования раневого дефекта в течение 1 года наблюдения не было. При анализе гликемии по уровню гликированного гемоглобина отметили, что средний показатель за 12 месяцев составил $5,3 \pm 0,2\%$ что свидетельствует о нормализации углеводного обмена и стойкому снижению уровня глюкозы крови до $5,4$ ммоль/л. Оценка качества жизни показала прирост показателей по физическому функционированию на 30%, ролевому на 45%.

При оценке качества сформированного рубца по Ванкуверской шкале получили следующие результаты: пигментация – 0 балл, васкуляризация – 1 балл, эластичность – 2 балла, высота – 1 балла. Эти показатели свидетельствовали о том, что рубец соответствует характеристикам нормотрофического рубца, это в свою очередь снижает риск развития рецидива. При анализе гликемии по уровню гликированного гемоглобина отметили, что средний показатель за 12 месяцев составил $5,0 \pm 0,2\%$ что свидетельствует о нормализации углеводного обмена и стойкому снижению уровня глюкозы

крови до 5,4 ммоль/л. Оценка качества жизни показала прирост показателей по физическому функционированию на 37%, ролевому на 41%.

Предложенный способ лечения хронических ран, примененный в комплексной терапии у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, позволяет максимально использовать свойства обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост». Проведенная хирургическая обработка ран, применение антибактериальной терапии, горизонтальное положение конечности, с последующей разгрузкой, - все эти факторы приводят к уменьшению экссудации, стиханию воспаления. Коллаген, обладая пористой структурой и высокой капиллярной активностью, способствует отводу экссудата, позволяет обеспечивать дренирование и одновременно поддерживать влажную среду. Тромбоциты, разрушаясь, высвобождают факторы роста, отвечающие за регенерацию тканей: фактор роста тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный ангиогенный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β . Активация этих факторов инициируется веществами – стимуляторами, одним из таких веществ является коллаген.

Ускорение эпителизации раневых дефектов у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, по нашему мнению, происходит за счет воздействия тромбоцитарных аутологических факторов роста, а также биодеградации мембраны «Коллост» и включения «внешнего» коллагена в процессы формирования физиологической матрицы. Данные полученные в ближайшем периоде (3месяца), при наблюдении за пациентами, включенными в настоящее исследование, доказывают эффективность и целесообразность предложенного способа лечения хронических ран у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Оценка отдаленных результатов лечения через 1 год наблюдения

В отдаленном периоде благоприятным результатом лечения считали достижение стойкой клинической ремиссии, то есть отсутствие рецидива раневого дефекта в течение 1 года от начала наблюдения. Такие исходы относили к благоприятным при условии отсутствия декомпенсации основного заболевания и снижения качества жизни. Возникновение рецидива оценивали как неблагоприятный исход.

Отдаленные результаты лечения проанализированы нами у 84 пациентов исследуемых групп. У 3-х пациентов (у 1 основной и 2 в контрольной группе) не удалось оценить результат через 1 год в связи с неявкой на осмотр в указанный срок. Таким образом, отдаленные результаты прослежены у 42 пациентов основной группы и у 42 контрольной (Таблица 17).

Таблица 17.

Отдаленные результаты лечения в группах сравнения.

Исход	Основная группа n=42abc (%)	Контрольная группа n=42 abc (%)	Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Отсутствие рецидива в течение 1 года	33(78,6)	22(52,4)	7,467	6,274	p<0,01
Рецидив в течение 1 года	7(16,6)	18(42,8)	5,833	4,725	p<0,05
Декомпенсация СД при отсутствии рецидива	1(2,4)	1(2,4)	0,0001	0,489	p>0,05
Снижение качества жизни при отсутствии рецидива	1(2,4)	1(2,4)	0,0001	0,489	p>0,05
Благоприятный	33(78,6)	22(52,4)	4,421	3,493	p<0,05
Неблагоприятный	9(21,4)	20(47,6)	4,266	3,319	p<0,05

Примечание: Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f = 1$.

Рецидивы раневого дефекта зарегистрированы у 7 из 42 пациентов основной группы (16,6%) и у 18 из 42 пациентов контрольной группы (42,8%). Стойкая ремиссия отмечена у 33 (78,6%) и 22 (52,4%) соответственно.

Частота развития благоприятных и неблагоприятных исходов в группах исследования составила: ЧИЛ – 0,78 ЧИК – 0,52 ЧНИЛ – 0,21 ЧНИК – 0,47.

Через 1 год наблюдения повышение относительной пользы (ПОП) оказалось равным 50%, снижение относительного риска (COP) – 55,3%, повышение абсолютной пользы (ПАП) и снижение абсолютного риска (CAP) – 26%.

При оценке отдаленных результатов считали важным проанализировать не только процессы заживления и формирования функционального рубца, но и взаимные влияния состояния стоп на компенсацию сахарного диабета и, естественно, качество жизни наблюдаемых пациентов.

При этом исходили из концепции комплексного лечения, а не только местного воздействия. Тем не менее, логично предположить взаимную связь между процессами заживления раневых дефектов стоп, отсутствия рецидивов и самочувствия пациентов, качество их жизни.

Целостность кожных покровов на стопах у пациентов с хроническими ранами на фоне сахарного диабета позволяло вести более активный образ жизни, лучше адаптироваться в социуме, не обращаться за медицинской помощью (перевязки). Поэтому, несмотря на полученные положительные результаты лечения разработанным способом, мы посчитали необходимым оценить качество жизни и уровень компенсации сахарного диабета через 1 год от начала наблюдения.

4.2. Исследование качества жизни пациентов

В начале лечения и через 1 год наблюдения 84 пациента по 42 из основной и контрольной групп отвечали на 36 вопросов анкеты SF- 36. После обработки данных нами были получены следующие результаты (Таблица 18).

Таблица 18.

Показатели оценки качества жизни в начале лечения у пациентов
основной и контрольной групп

Шкалы опросника SF-36		Основная группа n=42		Контрольная группа n=42		U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости
Физическое здоровье (PH)	PF	50,7±5,2	52,4±3,8	51,2±5,4	52,0±4,0	745,8	p<0,05
	RP	47,4±5,8		46,7±4,9		812,6	p<0,05
	BP	45,3±4,9		45,9±5,1		759,2	p<0,05
	GH	67,2±5,1		68,1±4,7		884,6	p<0,05
Психологическое здоровье (MH)	VT	48,1±5,3	51,6±5,1	50,2±5,8	51,8±4,8	892,8	p<0,05
	SF	51,7±4,9		50,7±4,6		912,2	p<0,05
	RE	43,2±5,6		44,1±5,2		734,4	p<0,05
	MH	64,8±5,1		63,3±5,0		984,8	p<0,05

Примечание: критериальное (табличное) значение U-критерия = 697 (p=0,05)

Средние баллы в группах исследования были примерно одинаковы, статистически достоверных различий не выявлено. Показатели физического (PF) и ролевого функционирования (RP) составили в среднем в основной группе 50,7±5,2 и 47,4±5,8 баллов, а в контрольной 51,2±5,4 и 46,7±4,9 что свидетельствовало о снижении физической активности в повседневной деятельности. Интенсивность болей, их влияние на физическое здоровье (BP) пациенты оценили на среднем уровне 45,3±4,9 в основной группе и 45,3±5,1 баллов в контрольной. При этом отметили, что оценка общего состояния своего физического здоровья оказалась относительно высокой 67,2±5,1 в основной группе и 68,1±4,7 баллов в контрольной. Это связано с адаптацией многих пациентов к хроническому течению основного заболевания. Средние показатели физической составляющей здоровья были примерно равными 52,4±3,8 в основной группе и 52,0±4,0 в контрольной.

О утомлении и снижении уровня общения свидетельствовали показатели по шкалам (VT) жизненная активность и (SF) социальное функционирование $48,1 \pm 5,3$ и $51,7 \pm 4,9$ баллов в основной, $50,2 \pm 5,8$ и $50,7 \pm 4,6$ баллов в группе контроля. Самые низкие показатели были с влиянием эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE) $43,2 \pm 5,6$ баллов основной и $44,1 \pm 5,2$ в контрольной группе. А вот самой высокой оказалась оценка своего психического здоровья (MH) $64,8 \pm 5,1$ баллов в основной группе и $63,3 \pm 5,0$ баллов в контрольной. Психологическая составляющая здоровья оценена ниже, чем физическая и составила в основной группе $51,6 \pm 5,1$ и $51,8 \pm 4,8$ и баллов в контрольной.

Через 1 год наблюдения проводилось повторное анкетирование пациентов (Таблица 19). Проведенное лечение оказало весомое влияние на физического и психологического здоровья.

Таблица 19.

Показатели оценки качества жизни в группах сравнения через год наблюдения.

Шкалы опросника SF-36		Основная группа n=42		Контрольная группа n=42		У-критерий Манна-Уитни	Уровень значимо- сти
Физическое здоровье (PH)	PF	$82,4 \pm 5,8$	$76,3 \pm 7,1$	$71,8 \pm 5,1$	$65,9 \pm 6,4$	496,4	$p \leq 0,05$
	RP	$76,2 \pm 5,3$		$65,1 \pm 5,4$		312,6	$p \leq 0,05$
	BP	$67,5 \pm 5,6$		$56,3 \pm 5,6$		395,2	$p \leq 0,05$
	GH	$86,3 \pm 6,7$		$74,7 \pm 6,0$		462,2	$p \leq 0,05$
Психологическое здоровье (MH)	VT	$60,8 \pm 5,4$	$65,4 \pm 6,6$	$54,8 \pm 5,2$	$56,7 \pm 6,2$	295,6	$p \leq 0,05$
	SF	$71,7 \pm 5,0$		$68,3 \pm 5,8$		552,2	$p \leq 0,05$
	RE	$57,6 \pm 5,3$		$51,7 \pm 5,1$		702,2	$p \leq 0,05$
	MH	$67,5 \pm 5,1$		$62,9 \pm 5,3$		712,4	$p \leq 0,05$

Примечание: Критериальное (табличное) значение U-критерия = 751 ($p=0,05$)

Среднее значение физического здоровья в основной группе составило $76,3 \pm 7,1$ баллов и $65,9 \pm 6,4$ в контрольной. В психологическом здоровье так же показатели стали выше $65,4 \pm 6,6$ в основной и $56,7 \pm 6,2$ в контрольной

Таким образом, у пациентов основной группы, которым в местном лечении применили обогащенную тромбоцитами плазму в сочетании с коллагенсодержащей мембраной «Коллост», отмечали более выраженное улучшение качества жизни через 1 год, чем у пациентов контрольной группы (Рисунок 37).

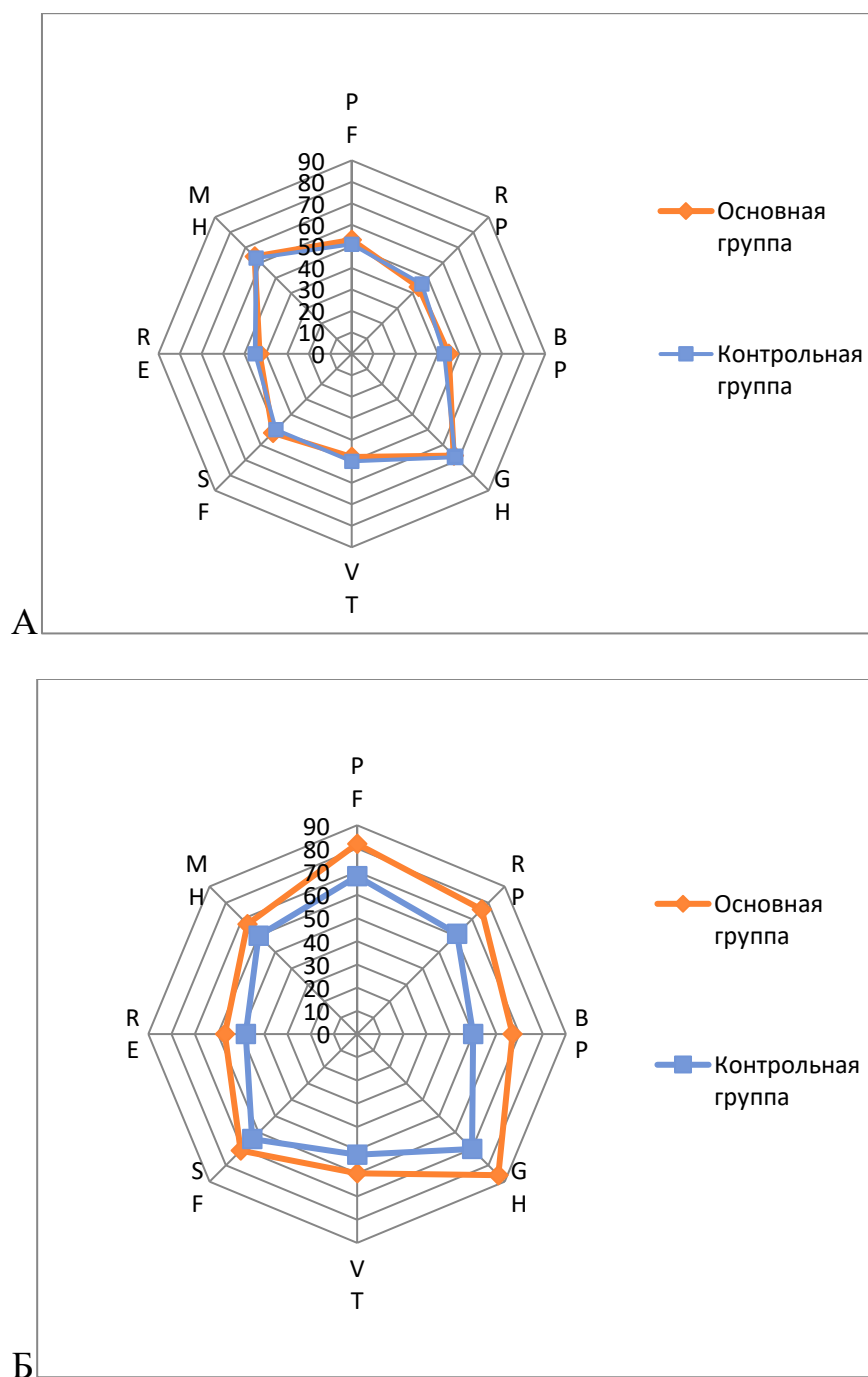


Рисунок 37. Прирост компонентов качества жизни в группах исследования: А- в начале исследования, Б- через 1 год наблюдения.

4.3. Оценка качества сформированных рубцов

Оценку проводили у 84 пациентов групп сравнения по Ванкуверской шкале, основанной на четырех параметрах оценки рубца: пигментация, васкуляризация, эластичность, высота/ толщина. Характеристики рубцовой ткани оценивали по балльной шкале (Таблица 20).

Таблица 20.

Результаты оценки качества рубца в группах сравнения по Ванкуверской шкале через 1 год наблюдения.

Показатели рубца	Основная группа n=42	Контрольная группа n=42	U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости
Пигментация	1,2±0,2	1,4±0,1	364,4	p>0,05
Васкуляризация	1,4±0,4	1,5±0,3	412,8	p>0,05
Эластичность	1,7±0,2	2,8±0,1	216,4	p≤0,05
Высота/толщина	0,9±0,1	1,4±0,2	198,8	p≤0,05
Суммарный результат/баллы	5,2±0,9	7,1±0,7	193,1	p≤0,05

Примечание: Критериальное (табличное) значение U-критерия = 291 (p=0,05)

При оценке выраженности пигментации в основной и контрольной группе показатели составили 1,2±0,2 балла и 1,4±0,1 балл (U-критерий = 364,4 p>0,05) Большинство рубцов соответствовало критерию «гипопигментации», приметно треть мы отнесли к «смешанной пигментации». Лишь небольшое количество рубцов до 15% соответствовало критериям «нормальной» и «гиперпигментации» .

На момент осмотра оценка васкуляризации (интенсивность прорастания сосудов в рубцовую ткань) составила в основной группе $1,4 \pm 0,4$, в контрольной $1,5 \pm 0,3$ баллов, что свидетельствует о низком прорастании сосудов в обеих группах (U-критерий = 412,8 $p > 0,05$).

Оценка эластичности показала, что в контрольной группе чаще встречались плотные рубцы, средний показатель эластичности составил $2,8 \pm 0,1$ балла. В основной группе пальпаторно определялась достоверно большая эластичность рубцов, средний показатель - $1,7 \pm 0,2$. (U-критерий = 216,4 $p \leq 0,05$).

В контрольной группе достоверно чаще встречались выпуклые рубцы высотой более 2мм. Средняя высота рубцов в контрольной группе составила $1,4 \pm 0,2$ а в основной $0,9 \pm 0,1$ баллов (U-критерий = 198,8 $p \leq 0,05$).

Таким образом, суммарный результат в основной группе оказался равным $5,2 \pm 0,9$ балла, что соответствует критерием нормотрофического рубца. В контрольной группе средняя сумма баллов составила $7,1 \pm 0,7$, - «гипертрофический» рубец, что в свою очередь повышает риск рецидива. Естественно, что плотные и выпуклые рубцы более подвержены травматизации. Динамика показателей Ванкуверской шкалы в группах сравнения представлена на Рисунке 38.

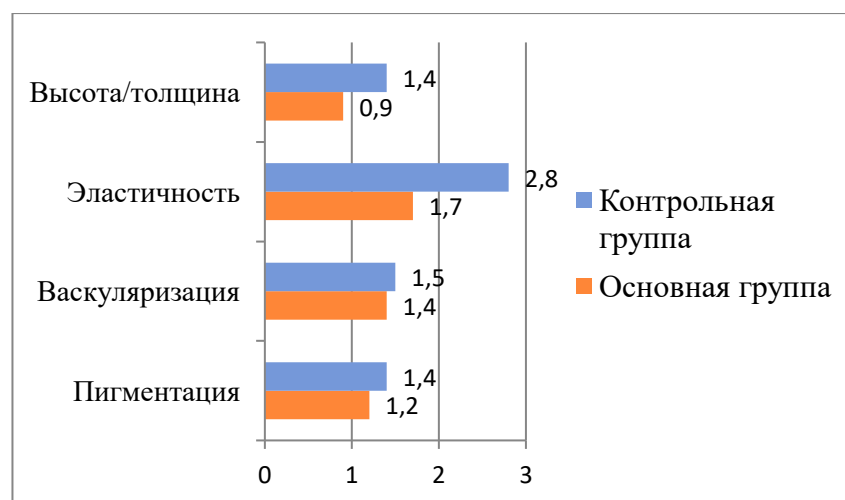


Рисунок .38. Динамика показателей Ванкуверской шкалы в группах сравнения через 1 год наблюдения.

4.4. Анализ уровня гликированного гемоглобина

В начале наблюдения у всех пациентов групп исследования для диагностики степени компенсации сахарного диабета исследовали показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), затем при выписке из стационара рекомендовали повторять исследование HbA1c в сроки через 3,6,9,12 месяцев.

Через 1 год наблюдения по амбулаторным поликлиническим картам провели анализ данных гликированного гемоглобина в указанные сроки (таблица 21).

Таблица 21.

Динамика уровня гликированного гемоглобина (%) в группах сравнения.

Период наблюдения	Группа	HbA1c-среднее значение $M \pm m$	Доверит. - 95,000%	Доверит. + 95,000%	Стандарт отклонение	U-критерий Манна-Уитни	Уровень значимости (p)
1-день	Основ. группа n=42	7,495 $\pm$ 0,7	7,46	7,524	0,0091	815,2	p>0,05
	Контр. группа n=42	7,598 $\pm$ 0,8	7,566	7,623	0,099		
3 месяца	Основ. группа n=42	6,402 $\pm$ 0,4	6,369	6,436	0,107	796,8	p>0,05
	Контр. группа n=42	6,903 $\pm$ 0,6	6,868	6,937	0,111		
6 месяцев	Основ. группа n=42	5,698 $\pm$ 0,2	5,664	5,726	0,098	695,4	p $\leq$ 0,05
	Контр. n=42	6,894 $\pm$ 0,4	6,768	6,844	0,125		
9 месяцев	Основ. группа n=42	5,409 $\pm$ 0,7	5,369	5,451	0,130	724,4	p $\leq$ 0,05
	Контр. группа n=42	6,401 $\pm$ 0,5	6,357	6,442	0,138		
12 месяцев	Основ. группа n=42	4,992 $\pm$ 0,4	4,951	5,034	0,133	702,4	p $\leq$ 0,05
	Контр. группа n=42	6,098 $\pm$ 0,3	6,059	6,136	0,121		

Примечание: критериальное (табличное) значение U-критерия = 751 (p=0,05).

В начале наблюдения у пациентов групп сравнения показатель гликированного гемоглобина существенно не отличался и составил $7,5 \pm 1,2\%$, это свидетельствует о том, что среднесуточный уровень глюкозы плазмы за последние 3 месяца составил $9,4$ ммоль/л. После проведенного лечения отметили существенную разницу между группами исследования уже через 3 месяца лечения, в основной группе этот показатель составил $6,4 \pm 0,4\%$ и имел тенденцию к уменьшению на всех сроках наблюдения. Так как в контрольной группе существенное снижение отмечено лишь через 6 месяцев и составило $6,8 \pm 0,4\%$. Через 12 месяцев этот показатель был в основной группе $5,0 \pm 0,4\%$ что соответствовало стойкому снижению среднесуточному уровню глюкозы плазмы до $5,4$ ммоль/л, а в контрольной группе уровень гликированного гемоглобина оставался выше нормы $6,1 \pm 0,3\%$ что соответствует $7,0$ ммоль/л.

Для доказательства зависимости эффективности местного лечения на уровень компенсации сахарного диабета были рассчитаны средние значения уровня гликированного гемоглобина и границы 95% –доверительных интервалов для каждой группы пациентов.

Средние значения и границы доверительных интервалов для основной и контрольной групп не имели существенных различий в 1 день лечения и через 3 месяца после лечения. Это подтверждает и величина рассчитанного критерия Манна-Уитни ($U\text{-критерий}_{\text{эмп.}} > U\text{-критерий}_{\text{табл.}}$).

Отметили что, средние значения и границы доверительных интервалов для групп через 6, 9, и 12 месяцев после лечения имеют отличия. При этом величина рассчитанного критерия Манна-Уитни меньше его критического (табличного) значения ($U\text{-критерий}_{\text{эмп.}} < U\text{-критерий}_{\text{табл.}}$).

Для визуализации полученных различий были построены диаграммы размаха (Рисунок 39.)

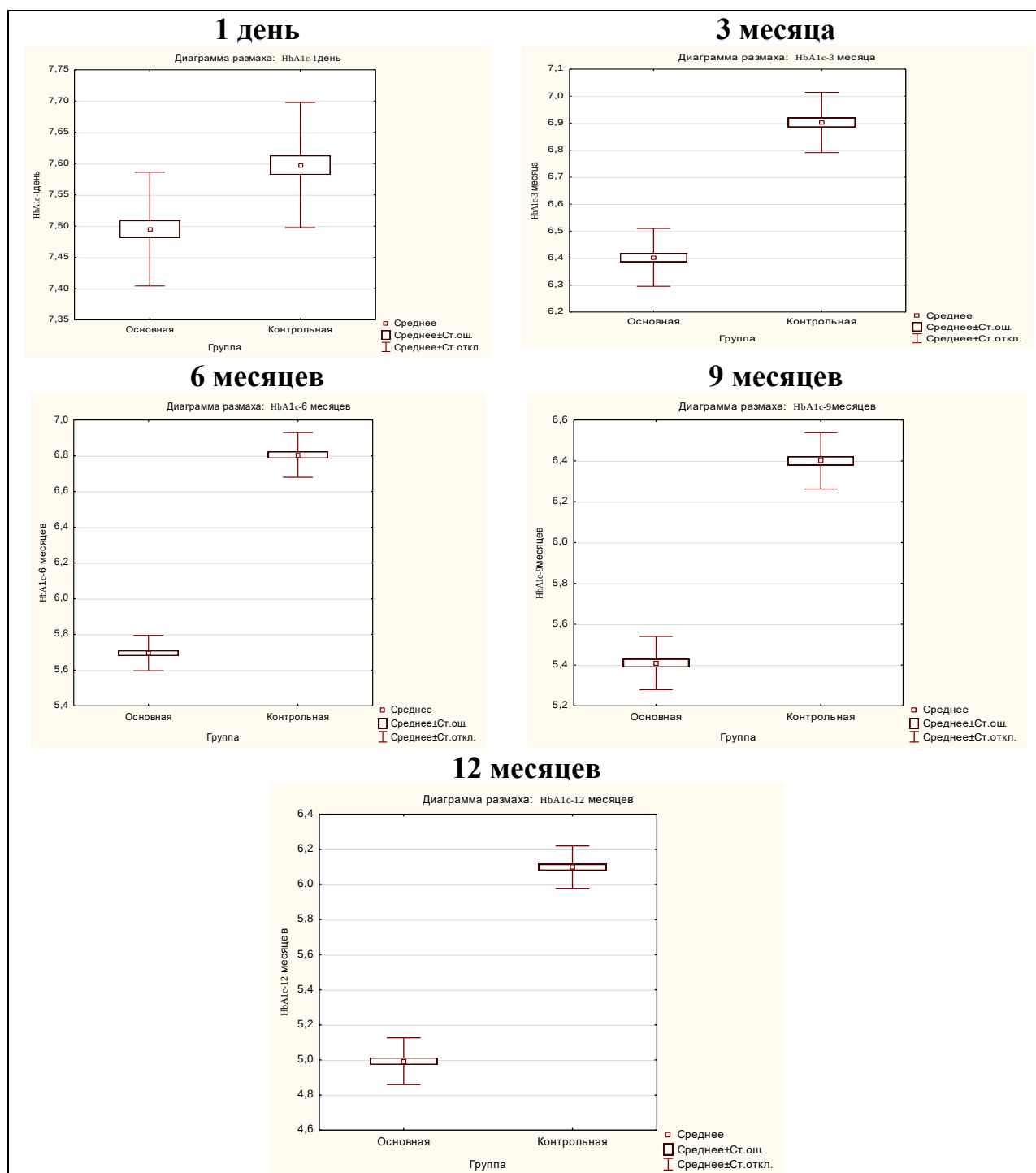


Рисунок 39. Диаграммы размаха уровня гликированного гемоглобина в группах сравнения.

Для подтверждения влияния эффективности местного лечения на уровень гликированного гемоглобина проведен непараметрический анализ с использованием Тау корреляции Кендалла. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 22.

Таблица 22.

Результаты анализа влияния местного лечения на уровень HbA1c

(τ корреляции Кендалла)

Период	О-1д	О-3м	О-6м	О-9м	О-12м	К-1д	К-3м	К-6м	К-9м	К-12м
О-1д	1,0000	0,0340	0,0889	0,0032	-0,1578	0,3987	0,0204	0,2418	0,0235	-0,0622
О-3м	0,0340	1,0000	0,1772	-0,0673	-0,1054	0,1184	0,3327	0,0669	0,0170	-0,1736
О-6м	0,0889	0,1772	1,0000	-0,1517	-0,1934	0,1632	0,0836	0,1007	0,1006	0,1855
О-9м	0,0032	-0,0673	-0,1517	1,0000	-0,0478	0,2071	-0,1169	-0,0849	-0,0789	0,0166
О-12м	-0,1578	-0,1054	-0,1934	-0,0478	1,0000	-0,2145	0,2214	-0,0404	-0,1038	-0,0499
К-1д	0,3987	0,1184	0,1632	0,2071	-0,2145	1,0000	-0,1507	0,0183	-0,0140	-0,0924
К-3м	0,0204	0,3327	0,0836	-0,1169	0,2214	-0,1507	1,0000	0,1918	0,0030	0,1446
К-6м	0,2418	0,0669	0,1007	-0,0849	-0,0404	0,0183	0,1918	1,0000	0,0472	-0,0073
К-9м	0,0235	0,0170	0,1006	-0,0789	-0,1038	-0,0140	0,0030	0,0472	1,0000	0,0611
К-12м	-0,0622	-0,1736	0,1855	0,0166	-0,0499	-0,0924	0,1446	-0,0073	0,0611	1,0000

Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,01000$. Следовательно, результат проведенного анализа говорит об отсутствии существенных расхождений в значениях HbA1c в основной и контрольной группах в 1 день и через 3 месяца. В периоды 6, 9 и 12 месяцев корреляции между показателями HbA1c в основной и контрольной группах отсутствуют, что свидетельствует о существенных различиях в исследуемых показателях. Это доказывает, что заживление хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы влияет на уровень глюкозы крови. Отсутствие раневого дефекта (источника хронического воспаления), и частых рецидивов связано со степенью компенсации сахарного диабета. Также нормализация уровня углеводного

обмена зависит двигательной активности пациента, которая повышается при заживлении хронической раны.

Приводим клинические наблюдения в группах исследования.

Пациентка Л., 52 года была госпитализирована в хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ с жалобами на рану на подошвенной поверхности левой стопы. Из анамнеза: страдает сахарным диабетом 2 типа более 5 лет, принимает таблетированные сахароснижающие препараты. Три года назад была выполнена экзартикуляция I,II пальца по поводу глубокой флегмоны левой стопы. Около 4-х месяцев назад появилась рана на подошвенной поверхности стопы. При поступлении в стационар поставлен диагноз: Сахарный диабет, 2 тип. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная, выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана подошвенной поверхности левой стопы 2 степень по Wagner (Рисунок 40).



Рисунок 40 Пациентка Л., 52 года вид раны после выполнения хирургической обработки.

При осмотре на левой стопе отсутствуют I,II палец, на подошвенной поверхности в проекции головок III, IV плюсневых костей имеется дефект кожного покрова с наличием ороговевших краев. При ревизии зондом костных структур не выявлено. После выполнения хирургической обработки проводили перевязки раневого дефекта коллагеновой повязкой Suprasorb C. Повязку накладывали на рану так, чтобы она не выходила за пределы дефекта.

Перевязки выполняли через день. Разгрузка стопы была на всем протяжении лечения в виде хождения на костылях. На 14-й день наблюдения раневой дефект уменьшился на 78% (Рисунок 41).



Рисунок 41. Пациентка Л., 52 года, контрольная группа. Вид раны на 14-й день лечения.

Пациентка была выписана на амбулаторное долечивание с рекомендациями перевязывать раневой дефект ежедневно с раствором антисептика до полного заживления раны. При контрольной явке через три месяца от начала лечения раневой дефект полностью эпителизировался. За год наблюдения рецидив раны возник через 4,5 месяца от начала лечения. При осмотре через 1 год раневой дефект полностью сформировался (Рисунок 42).

При оценке качества рубца по Ванкуверской шкале получили следующие результаты: пигментация – 1 балл, васкуляризация – 1 балл, эластичность -2 балла, высота – 2 балла. Что свидетельствует о том, что рубец гипертрофичный.



Рисунок 42 Пациентка Л., 53 года, вид стопы через 1 год от начала лечения.

При анализе гликемии по уровню гликированного гемоглобина отметили, что средний показатель за 12 месяцев составил $6,3 \pm 0,4\%$ что соответствует среднесуточному показателю уровня глюкозы крови выше $7,0$ ммоль/л. Оценка качества жизни показала прирост показателей по физическому функционированию на 25%, ролевому на 20%.

Клиническое наблюдение пациента в лечении, которого применяли разработанный способ.

Пациент С., 49 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение №2 клиники пропедевтической хирургии Клиник СамГМУ с жалобами на наличие раны на подошвенной поверхности левой стопы. Длительное время страдает сахарным диабетом 2 типа, принимает инсулинотерапию по схеме. Раневой дефект существует около года, появившийся после мозоли от новой обуви. При поступлении был поставлен диагноз: Сахарный диабет, 2 тип, инсулинопотребный. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма.

Хроническая рана подошвенной поверхности левой стопы. 2 степень по Wagner(Рисунок 43).



Рисунок 43 Пациент С., 49 лет, основная группа. Вид раны после выполнения хирургической обработки.

При осмотре на подошвенной поверхности левой стопы в проекции головки I плюсневой кости имелся дефект кожного покрова с омозолелыми краями, в дне вялые грануляции, при ревизии зондом костных структур не выявлено. Местное лечение произведено разработанным нами способом. На следующий день после проведенной хирургической обработки раны вшили collagen-containing мембрану «Коллост». В установленный катетер ежедневно вводили обогащенную тромбоцитами аутоплазму в количестве 1,5 миллилитров. Разгрузка стопы была в виде хождения на костылях.

Первая перевязка выполнялись на 5 день наблюдения, были сняты швы с мембраны и удален катетер. Раневой дефект был частично закрыт мембраной «Коллост» (Рисунок 44).



Рисунок 44. Пациент С., 49 лет. Вид раны на 7-й день лечения.

На 10-й день наблюдения мембрана «Коллост» биодеградировала. Площадь раны уменьшилась на 57%. Дно раневого дефекта сравнялось с уровнем кожи, выстлано ярко красными грануляциями, появилась краевая эпителизация (Рисунок 45).



Рисунок 45. Пациент С., 49 лет, основная группа. Вид раны на 10-й день лечения.

После биодеградации мембраны «Коллост» перевязки продолжили ежедневно с раствором антисептика. Пациент был выписан из стационара на 15-й день наблюдения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о перевязках и разгрузке стопы. При осмотре через 3 месяца раневой дефект полностью эпителизирован, рецидива не отмечено. При контрольном осмотре

через один год после начала лечения рубец полностью сформирован (Рисунок 46).



Рисунок 46. Пациент С., 50 лет. Вид стопы через год после лечения.

При оценке качества рубца по Ванкуверской шкале получили следующие результаты: пигментация – 0 балл, васкуляризация – 1 балл, эластичность – 1 балла, высота – 1 балла. Эти показатели свидетельствовали о том, что рубец соответствует характеристикам нормотрофического рубца, это в свою очередь снижает риск развития рецидива.

При анализе гликемии по уровню гликированного гемоглобина отметили, что средний показатель за 12 месяцев составил $5,1 \pm 0,2\%$ что свидетельствует о нормализации углеводного обмена и стойкому снижению уровня глюкозы крови до 5,4 ммоль/л. Оценка качества жизни показала прирост показателей по физическому функционированию на 30%, ролевому на 45%.

Таким образом, разработанный нами способ лечения хронических ран, основанный на сочетанном применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост» способствовал формированию нормотрофических рубцов у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, что, в свою очередь, снижало частоту рецидивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом в России за 2016 год по обращаемости в лечебные учреждения зарегистрировано 4,3 млн. человек. Сахарный диабет 2 типа преобладает и насчитывает 3,9 млн. человек. Осложнения в виде синдрома диабетической стопы диагностируют у 15% этих больных [2], у которых периодически возникают дефекты на стопах.

Наличие дефекта на стопах значительно снижает активность, способствует развитию гнойно – некротических осложнений, требует частых перевязок и обращений в медицинские учреждения в этой связи. Указанные факторы существенно снижают качество жизни пациентов.

В настоящее время существует множество способов местного лечения у данной когорты больных, но, к сожалению, тенденции к уменьшению числа пациентов с дефектами на стопах не наблюдается [64,145].

Современные подходы к лечению хронических ран на фоне сахарного диабета предполагают применение биопрепаратов стимулирующих ранозаживление, активацию процессов репарации. Одним из таких препаратов является обогащенная тромбоцитами аутоплазма. Практический интерес представляет использование доступных и недорогостоящих методик. К подобным можно отнести отечественный коллагенсодержащий препарат «Коллост». Проведя анализ существующих способов местного лечения, учитывая современные подходы, нами был разработан новый способ лечения хронических ран, сочетающий в себе максимальное использование саногенетических факторов вышеуказанных биопрепаратов.

Для оценки эффективности проведенного лечения нами разработано и внедрено в клиническую практику программное обеспечение, позволяющее проводить планиметрию раневых дефектов «Анализатор раневых поверхностей «WoundCheck». Полученные в ходе использования программы электронной документации ран данные позволили объективизировать результаты лечения, и оценить динамику раневого процесса. Данная программа облегчает анализ

полученных результатов, позволяет провести количественную оценку, объективно оценить проводимую терапию.

В настоящей работе, посвященной лечению хронических ран, на фоне сахарного диабета 2 типа проводили динамическое наблюдение за 87 пациентами с синдромом диабетической стопы нейропатической формы. Пациенты были разделены на две группы – основную из 43 пациентов и группу контроля, в которую вошли 44 пациента. Распределение пациентов в группы сравнения было случайным, доказана сопоставимость групп по всем параметрам, влияющим на исходы лечения.

Для обоснования эффективности и целесообразности применения разработанного нами способа лечения хронических ран у пациентов с нейропатической формой диабетической стопы в работе применяли современные и информативные методы исследования: клинико – физикальное обследование, лабораторные (измерение pH раневого отделяемого, бактериологическое, цитобактериологическое) и инструментальные (фотопланиметрия, компьютерная термография) исследования.

Одним из существенных факторов патогенеза хронических ран является нарушения репаративных процессов. Стимуляция собственных факторов роста активизирует окислительно – восстановительные процессы в тканях. Циклы превращений большинства биохимических субстратов завершаются без накопления недоокисленных продуктов, происходит нейтрализация и слабое ощелачивание раневого экссудата. Под воздействием разработанного способа смещение pH раневого экссудата у пациентов с хроническими ранами на фоне сахарного диабета в нейтральную и слабощелочную сторону происходило гораздо быстрее, чем в группе контроля. Так в основной группе изменения pH в нейтральную сторону начались к 10-м суткам, а к 14-м наблюдали стремительную нейтрализацию и слабое ощелачивание раневого отделяемого, которое достигало более высокого среднего значения pH – $7,8 \pm 0,08$, по сравнению с контрольной группой – $6,83 \pm 0,06$. Имело место усиление

миграции в стенки дефекта защитных клеток, прежде всего нейтрофилов, и медиаторов, способствующих активации и завершенности фагоцитоза, подтвержденном при цитобактериологическом исследовании. Более интенсивное изменение процентного соотношения типов цитограмм отмечали в мазках-отпечатках у больных основной группы. К 14-му дню удельный вес регенераторных типов цитограмм в основной группе составил 60,5%, тогда как в контрольной группе – 36,4% ($\chi^2 = 5,059$, $p < 0,01$).

При динамическом наблюдении за изменением микробного пейзажа в основной группе была выделена следующая закономерность. До хирургической обработки микробный состав был представлен различными видами микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis* (18%), *Enterococcus faecalis* (13%), *Staphylococcus aureus* (47%), *Klebsiella spp* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (9%), *Streptococcus spp* (6%). В материале, собранном на 3-й день количество выделенных видов заметно сократилось, практически не были выделены энтеробактерии ($\chi^2 = 12,56$, $p \leq 0,05$) и псевдомонады ($\chi^2 = 25,62$, $p \leq 0,05$), преобладающей микрофлорой оказались стафилококки ($\chi^2 = 34,54$, $p \leq 0,05$) и энтерококки ($\chi^2 = 27,92$, $p \leq 0,05$) (37% и 5%). На 7-й день микрофлора была выделена в единичных случаях и была представлена грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus* 5% ($\chi^2 = 18,14$, $p \leq 0,05$), *Klebsiella spp.* 3% ($\chi^2 = 21,17$, $p \leq 0,05$)). На 10-й день у всех пациентов основной группы из раневого отделяемого микрофлора не была выделена, так как в группе контроля микрофлора выделена в 5% посевах и была представлена грамположительными кокками (*Staphylococcus aureus* - 2% ($\chi^2 = 31,56$, $p \leq 0,05$), *Klebsiella spp.* 3% ($\chi^2 = 37,14$, $p \leq 0,05$)).

Редкая смена повязок, герметизация дефекта мембраной «Коллост», ощелачивание раневой среды, усиление фагоцитоза способствовали снижению микробной обсемененности. Местный антибактериальный эффект обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при цитобактериологических и бактериологических

исследованиях. Было выявлено более раннее исчезновение микрофлоры из «мазков - отпечатков» по сравнению с контрольной группой.

Под воздействием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост» амплитуда изменений местной температуры в динамике значительно уменьшилась что, несомненно, свидетельствовало о стимулирующем действии на саногенетические звенья раневого процесса и стиханию местной воспалительной реакции.

Предложенный способ в комплексном лечении хронических ран позволил максимально использовать свойства обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост». Проведенная хирургическая обработка ран, применение антибактериальной терапии, горизонтальное положение конечности, с последующей разгрузкой все это приводило к уменьшению экссудации, стиханию воспаления. Коллаген, обладая пористой структурой и высокой капиллярной активностью, обеспечивал отвод экссудата, позволял обеспечивать дренирование и одновременно поддерживать влажную среду. Тромбоциты, разрушаясь, высвобождают факторы роста, отвечающие за регенерацию тканей: фактор роста тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный ангиогенный фактор роста, трансформирующий фактор - β . Активация этих факторов инициируется веществами – стимуляторами, одним из таких веществ является коллаген.

Позитивное влияние разработанного способа лечения на течение раневого процесса у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы создавало предпосылки для ускорения регенерации, что подтверждалось клиническими, лабораторными и инструментальными данными характеризующими смену фаз раневого процесса.

Таким образом, новый метод лечения хронических ран способствовал не только улучшению стимуляции репаративных процессов, оптимизации раневого процесса, но и оказал значительное позитивное влияние на

результативность лечения пациентов с синдромом диабетической стопы нейропатической формы.

При оценке ближайших результатов лечения учитывали эпителизацию раневых дефектов и возникновение ранних рецидивов. Важнейшим условием для эпителизации ран является стимуляция процессов репарации и ускорение регенерации тканей.

У пациентов, в местном лечении которых применяли разработанный нами способ лечения хронических ран, отметили уменьшение сроков эпителизации. Уже на 10-й день наблюдения относительная площадь эпителизации в ране была достоверно больше, чем в группе контроля – $75,3 \pm 4,52$ и $59,1 \pm 3,98$ процентов соответственно ($p \leq 0,05$). Аналогичная динамика сохранялась и к моменту выписки из стационара.

Также в ближайших результатах лечения считаем важным выделить такой показатель как ранний рецидив, так как хронические раны на фоне сахарного диабета имеют тенденцию к рецидивированию.

Рецидив раневого дефекта через 3 месяца наблюдения в контрольной группе отмечен у 2-х пациентов (4,5%), так как в основной группе рецидивов не отмечено ни в одном случае. Таким образом, благоприятный клинический исход зарегистрирован у 36 пациентов основной группы (83,7%) и у 33 (75%) контрольной группы. Неблагоприятный исход отмечен у 7 пациентов (16,3%) в основной группе и у 11 пациентов (25%) в контрольной соответственно.

Параметры, характеризующие эффективность применение разработанного способа в плане ближайших результатов:

Повышение относительной пользы (ПОП) – 10,6%; повышение абсолютной пользы (ПАП) и снижение абсолютного риска (САР) – 8%; снижение относительного риска (СОР) – 36%.

Отдаленные результаты лечения через 1 год наблюдения у больных, в местном лечении которых применяли, разработанный способ, были так же

лучше, чем у больных группы контроля. Стойкая клиническая ремиссия, то есть отсутствие рецидивов раневого дефекта в течение 1 года, констатирована у 33 (78,6%) пациентов основной группы, а в группе контроля отмечена у 22 (52,4%).

Повышение относительной пользы (ПОП) – 50%; повышение абсолютной пользы (ПАП) и снижение абсолютного риска (САР) – 26%; снижение относительного риска (СОР) – 55,3%.

По рекомендациям ВОЗ, оценка качества жизни является важным элементом оценки результатов лечения пациентов с хроническим течением заболевания. Среди показателей качества жизни через 1 год наблюдения у пациентов в основной группе оказались значительно лучше, чем в группе контроля по всем 8 шкалам опросника SF-36. Наибольший прирост средних значений отмечен по таким ключевым компонентам качества жизни как «физическое функционирование» (PF) и «ролевое функционирование» (RE).

При анализе степени компенсации сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина у пациентов в группах сравнения отметили, что заживление хронических дефектов на стопе существенно влияет на уровень глюкозы крови. Средние показатели гликированного гемоглобина через 1 год наблюдения составили $5,0 \pm 0,4\%$ в основной группе, что соответствовало стойкому снижению уровня глюкозы крови до 5,4 ммоль/л, в контрольной группе этот показатель был значительно выше $6,1 \pm 0,3\%$ что соответствует уровню глюкозы - 7,0 ммоль/л. Исходя из этого можно сделать вывод, что отсутствие хронического воспаления на стопе и частых рецидивов коррелирует с показателями компенсации сахарного диабета.

Другой важный фактор, влияющий на развитие рецидива хронического дефекта на стопе у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, это качество сформировавшихся рубцов. При анализе оценки качества рубца по Ванкуверской шкале так же были выявлены достоверные различия между группами сравнения. Суммарный результат в

основной группе составил $5,2 \pm 0,9$ балла, что соответствует характеристикам нормотрофического рубца. В контрольной группе этот результат был $7,1 \pm 0,7$ балл – это свидетельствовало о том, что большинство рубцов было гипертрофическими, что в свою очередь повышает риск рецидива.

Изложенные факты и суждения убедительно доказывают высокую эффективность предложенного способа лечения хронических ран (сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и коллагенсодержащей мембраны «Коллост») у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, и позволяют рекомендовать его для широкого практического применения.

ВЫВОДЫ

1. Новый способ лечения хронических ран с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и мембраны «Коллост», позволяет создать условия для сохранения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в период ее активности на раневой поверхности за счет герметизации полости раны коллагенсодержащей мембраной.

2. Программа для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «Wound Check» позволяет проводить фотопланиметрию дефектов кожи, обеспечивать динамический контроль за течением раневого процесса, оценивать общую площадь раны и её зон, проводить анализ и документирование результатов исследования.

3. Применение разработанного способа лечения хронических ран позволяет оптимизировать течение раневого процесса и улучшить ближайшие результаты лечения пациентов, обеспечив к 10 дню наблюдения относительную площадь эпителизации раны в 75,3%, по сравнению с 59,1% в контрольной группе; а через 3 месяца наблюдений заживление ран у 83,7% пациентов против 75% в группе контроля.

4. Сочетанное применение коллагенсодержащей мембраны «Коллост» и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, увеличив количество благоприятных исходов через 1 год на 26,2% по сравнению с контрольной группой и улучшив показатели качества жизни пациентов - физического функционирования на 31,7 баллов, ролевого функционирования – на 14,4 балла.

5. Новый способ лечения пациентов с хроническими ранами на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы позволяет улучшить результаты лечения как в ближайшие (ПОП=10,6%) так и в отдаленные сроки наблюдения (ПОП=50%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения пациентов с хроническими ранами на стопах на фоне сахарного диабета рекомендовано сочетанное применение коллагенсодержащей мембраны «Коллост» и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы по разработанному способу.

2. Фотопланиметрию ран, оценку течения раневого процесса, анализ результатов местного лечения целесообразно осуществлять с помощью программы для ЭВМ «Анализатор раневых поверхностей «Wound Check».

3. В комплексном лечении хронических ран у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы необходимо поддерживать целевые показатели углеводного обмена, осуществлять контроль за степенью компенсации основного заболевания и состоянием кожного покрова стоп, включая различные виды их разгрузки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Применение биологических препаратов в комплексном лечении хронических ран у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы является перспективной тематикой, требующей дальнейшего совершенствования и разработки. Представляет интерес изучение результатов применения новых биорезорбируемых мембран, содержащих факторы роста, использование клеточных технологий и физических факторов, стимулирующих регенерацию тканей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДОАП – диабетическая остеоартропатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИРП – индивидуальная разгрузочная повязка

NDS – нейропатический дисфункциональный счет

NSS – нейропатический симптоматический счет

ПАП – повышение абсолютной пользы

ПОП – повышение относительной пользы

САР – снижение абсолютного риска

СД – сахарный диабет

СДС – синдром диабетической стопы

СОР – снижение относительного риска

ТСС – Total Contact Cast

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ХО – хирургическая обработка

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Адда, Ф. Тромбоциты с высоким содержанием фибрина / Ф. Адда // Клиническая стоматология. – 2003. – № 1. – С. 67-69.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва : УП ПРИНТ, 2016. – 112 с.
3. Аникин, А. И. Значение оценки микроциркуляторных нарушений в хирургическом лечении гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы / А. И. Аникин : дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 110 с.
4. Анциферов, М.Б., Кошелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы: современные направления в лечении и профилактике// РМЖ. 2005. №6. С.367
5. Бенсман, В.М. Хирургическое лечение диабетической нейроостеоартропатии и его отдаленные результаты. / В.М. Бенсман, Ю.П. Савченко, С.Е. Гуменюк [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. №6 С. 41-50.
6. Брискин, Б. С. Основные направления в комплексной терапии больных с осложненными формами стопы диабетика / Б. С. Брискин, А. В. Прошин, Е. В. Кузнецов // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 8. – С. 49-52.
7. Бубнова, Н.А. Опыт применения препарата коллост в лечении инфицированных ран различной этиологии в условиях гнойно-септического отделения городской больницы / Н.А. Бубнова [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т.10, №2, - с. 265-267.
8. Винник, А.С. Микробный пейзаж трофических язв у больных с сахарным диабетом и оценка методов антибиотикотерапии / Ю.С. Винник, Л.В. Кочетова, А.Б. Куликова // Раны и раневые инфекции: Материалы I Международного конгресса – М. 2012 – С. 61-62.

9. Глухов, А.А. Влияние метода программной ирригационно – аспирационной санации на показатели интоксикационного синдрома у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. / А.А. Глухов, В.А. Сергеев // Аспирантский вестник Поволжья – 2016. №1-2. С. 156-163.
10. Глухов, А.А. Оценка эффективности применения комбинации концентрированной суспензии тромбоцитов и нативного нереконструированного коллагена для местного лечения трофических язв малых и средних размеров. / А.А. Глухов, М.В. Арапова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии – 2016. - Т.9 - №4 (33). с. 314 – 321.
11. Гнойная хирургическая инфекция : мультимедийное руководство / под ред. акад. В. Д. Федорова, проф. А. М. Светухина. – Москва : [б. и.], 2001. – 500 с.
12. Горюнов, С. В. Гнойная хирургия : атлас / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщенко ; под ред. И. С. Абрамова. - Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2004. – 557 с.
13. Грекова, Н. М. Хирургия диабетической стопы / Н. М. Грекова, В. Н. Бордуновский. – Москва : Медпрактика-М 2009. – 188 с.
14. Григорьян, А.Ю Некоторые антисептики в лечении гнойных ран / А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкушева // Международный академический вестник – 2014 - №4 – с. 6-8.
15. Гричанюк, Д. А. Обогащенная тромбоцитами плазма крови в хирургическом лечении врожденных расщелин верхней губы и неба / Д. А. Гричанюк // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 43-48.
16. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.
17. Дедов, И.И. Диабетическая стопа / И.И. Дедов. – М.: Практическая медицина, 2005. – 197с.

18. Дедов, И. И. Синдром диабетической стопы : клиника, диагностика, лечение и профилактика / И. И. Дедов, М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова ; Федер. диabetол. центр М-ва здравоохранения РФ. - Москва : Универсум Паблишинг, 1998. – 143 с.
19. Дибиров, М. Д. Анализ клинического применения эпидермального фактора роста («Heberprot-P») и биопластического материала («Коллост») в лечении дефектов кожи и мягких тканей у больных с синдромом диабетической стопы / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, К. А. Корейба // Хирургия. – 2016. – № 3. – С. 59-63.
20. Дибиров, М. Д. Лечение гнойно-некротических осложнений при диабетической макроангиопатии / М. Д. Дибиров, Ю. Н. Евсеев, О. С. Новосельцев // Хирургия. – 2001 – № 3. – С. 29-33.
21. Дибиров, М. Д. Рациональная антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, А. В. Прошин, В. В. Лебедев и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 18. – С. 113-114.
22. Дибиров, М. Д. Хирургическое лечение осложнений диабетической ангиопатии / М. Д. Дибиров, Б. С. Брискин. – Москва : [б. и.], 2001. – 327 с.
23. Драгунов, А. Г. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей / А. Г. Драгунов, Ю. В. Александров, С. В. Поляков, В. М. Григорьев, М. В. Порфирьева, Е. А. Масленникова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 17-19.
24. Завражнов, А.А. Результаты лечения детей с раневыми повреждениями различной локализацией / А.А. Завражнов, И.В. Шеламов, А.В. Аргунов // Раны и раневые инфекции. – 2016. – Т.3. №2. – С.31-36.
25. Зайцева Е.Л., Токманована А.Ю. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных с сахарным диабетом / Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токманована // Сахарный диабет. – 2014. -№1 – С. 57-62.

26. Земляной, А. Б. Состояние иммунитета у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей / А. Б. Земляной, А. А. Пальцин, А. М. Светухин и др. // Хирургия. – 2002. – № 1. – С. 34-35.
27. Зинин, В. Ю. Использование богатой тромбоцитами плазмы (БотП) в лечении больных с венозными трофическими язвами / В. Ю. Зинин, А. М. Кожевников, В. А. Зотов // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» : материалы III хирург. конгресса, Москва, 21-24 февр. 2008 г. – М., 2008. – С. 265-266.
28. Калашникова, М. Ф. Фармакоэкономические аспекты лечения синдрома диабетической стопы / М. Ф. Калашникова, Н. В. Максимова, О. В. Удовиченко, Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 113-119.
29. Каримов, Ш. И. Оптимизация хирургических вмешательств при гнойно-некротических поражениях стопы у больных сахарным диабетом / Ш. И. Каримов, Б. А. Бабаджанов, М. С. Исламов, А. Р. Бабабеков // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 47-49.
30. Каторкин, С.Е. Комбинированное лечение трофических язв при хронических заболеваниях вен нижних конечностей / Каторкин С.Е., Жуков А.А., Мельников М.А., Кушнарчук М.Ю.// Лазерная медицина. – 2015. - №3. – С.23-28.
31. Ким, О. А. Ампутация и особенности протезирования голени у больных сахарным диабетом / О. А., Ким, С. В. Иванов, Ф. С. Крагин // Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом : труды науч.-практ. конф. – Москва, 1996. – С. 101-107.
32. Колсанов, А.В. Оценка эффективности применения раневых покрытий при лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей / А.В. Колсанов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2011. - №2. – С.146.

33. Колсанов, А.В. Разработка и внедрение современных медицинских технологий в систему медицинского образования / А.В. Колсанов, Б.И. Яремин, С.С. Чаплыгин [и др.] // Врач аспирант. – 2012. Т. 51. №2-4. С. 584-589.
34. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. – Москва : Мир, 2004. – 469 с.
35. Корейба, К. А. Лечение раневых дефектов у больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / К. А. Корейба, М. Н. Кудыкин, А. Р. Минабутдинов // Хирургия. – 2015. – № 7. – С. 69-74.
36. Корымасов, Е.А., Мачехин П.В., Середина Г.И., Кривошеков Е.П., Бенян А.С., Аюпов А.М., Цымбалист Д.А., Боклин А.А., Ильина Е.А. Клинический протокол диагностики и лечения синдрома диабетической стопы в Самарской области. – Самара: СамГМУ, 2014 - 30с.
37. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно – обоснованная медицинская практика. Монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Изд.2-е, перераб.и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 242с.
38. Кузнецов, Н. А. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран / Н. А. Кузнецов, В. Г. Никитин // Раны и раневая инфекция. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 39-45.
39. Кулешов, Е. В. Хирургические заболевания и сахарный диабет. – Киев : Здоровья, 1990. – 179 с.
40. Ларичев, А.Б. Концепция клинико-биологической регуляции раневого процесса методом вакуум-терапии./ А.Б. Ларичев // Неотложная хирургия (научный альманах). Выпуск 3. – Ярославль, 2004 – С.227-234.
41. Ларичев А.Б, Сравнительная оценка заживления раны при использовании локального лоскута и полнослойного кожного трансплантата в реконструктивно-восстановительной хирургии головы и шеи / А.Б. Ларичев, А.Л. Чистяков, В.Л. Комлев // Раны и раневые инфекции. – 2016. – Том 13. №2 – с. 37-46.

42. Лоран, О. Б. Хирургическая коррекция мочевых свищей у женщин с использованием биоматериала «Коллост» / О. Б. Лоран, А. В. Серегин, Л. А. Синякова, А. В. Дементьева, Н. Е. Твердохлебов // Мать и дитя : материалы 2 регион. науч. форума, Сочи, 28-30 апр. 2008 г. – Сочи, 2008. – С. 171.
43. Лошкарев, В. П. Сравнительная характеристика отдаленных результатов применения биопланта и колапола КПЗ и методики ведения костной раны под кровяным сгустком при хирургическом лечении хронического периодонтита, околокорневых кист / В. П. Лошкарев, Е. В. Баученкова // Стоматология. – 2000. – № 6. – С. 23-26.
44. Любарский, М. С. Синдром диабетической стопы. Патогенетические подходы к лечению / М. С. Любарский, А. И. Шевела, О. А. Шумков, В. В. Нимаев, Е. В. Близневская, И. В. Жучков // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 24. - С. 1112.
45. Майбородин, И. В. Морфологические изменения тканей после имплантации биодеградируемого материала на коллагеновой основе / И. В. Майбородин, Е. А. Береговой, А. И. Шевела, И. В. Кузнецова и др. // Морфология. – 2013. – № 6. – 63-68.
46. Макаров, И.В. Применение концентрата плазменного аутофибронектина в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. //И.В. Макаров, Н.Н. Навасардян. - Казанский медицинский журнал. – 2008. – том 89. №3. – 277-280.
47. Международное соглашение по диабетической стопе / Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе – М.: Берег, 2000.- 96с.
48. Митиш, В. А. Фактическая стоимость комплексного хирургического лечения больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / В. А. Митиш, Ф. Т. Махкамова, Ю. С. Пасхалова, В. А. Грузман и др. // Хирургия. – 2015. – № 4. – С. 48-53.

49. Москвин, С. В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением / С. В. Москвин : дис. ... д-ра биол. наук. – Тула, 2008. – 222 с.
50. Нестеренко, В. Г. «Коллост» — имплантат для замещения дефектов мягких тканей / В. Г. Нестеренко, А. А. Сафоян, С. В. Нестеренко, Д. В. Шершов, А. В. Виноградов // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии : тезисы 4-го Всерос. симпоз., Санкт-Петербург, 21-22 апр. 2010 г. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 237-238.
51. Навасардян, Н.Н. Применение плазменного аутофибронектина в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей при венозной недостаточности: автореф. дисс.. канд. мед.наук / Н.Н. Навасардян. – Самара, 2007. 25 с.
52. Нелаева, А.А. Роль противовоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании микро- и макроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова, Е.С. Хоботова // Агиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т.19, №3- С.9-13.
53. Нузов, Б.Г. Оптимизация репаративной регенерации тканей / Б.Г. Нузов, А.А. Стадников, О.Б., Нузова. – М.: Медицина. – 2012.- 199с.
54. Нузова О.Б. Клинические и морфофункциональные особенности репаративной регенерации трофических язв нижних конечностей при их комплексном лечении с местным использованием милиацила и физических методов.: автореф. Дисс..док.мед.наук / О.Б. Нузова. – Оренбург, 2010.- 44с.
55. Оболенский, В. Н. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы с использованием методов озонотерапии / В. Н. Оболенский, Г. А. Кальсин, Л. А. Лаберко, Л. В. Бычкова // Актуальные вопросы практической медицины : сб. науч. тр. к 60-летию ГКБ № 13. – Москва, 2000. – С. 130-135.
56. Оболенский, В. Н. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии / В. Н. Оболенский, В.

- Г. Никитин, П. Ш. Леваль, Д. А. Ермолова и др. // Русский медицинский журнал: хирургия. – 2012. – № 12. – С. 585-598.
57. Оболенский, В.Н. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В.Н. Оболенский, Т.В.Семенова, П.Ш. Леваль, А.А. Плотников // Русский медицинский журнал: хирургия. – 2010. – № 2. – С. 45.
58. Покровский, А. В. Вазапран (простагландин Е1) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой / А. В. Покровский, В. Н. Дан, А. В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 63-72.
59. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Москва : НИИ АХ СГМА, 2002. – 586 с.
60. Прошин, А. В. Особенности динамики раневого процесса у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы при использовании комплексного подхода в хирургическом лечении /А. В. Прошин // Вестник Нижегородского государственного университета. – 2011. - № 62. – С. 78-83.
61. Привольнев, В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В.В. Привольнев // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка – 2015- Т.2, №1.- С.13-18.
62. Применение биопластического материала коллост для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы: учебное пособие для врачей / под ред. Б.С. Брискина. – М. : 2014 – 110с.
63. Рисман, Б. В. Качество жизни и функция стоп пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС / Б. В. Рисман, И. В. Чмырев, С. В. Гамолин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. –№ 2. – С. 87-96.

64. Самодай, В. Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В. Г. Самодай, В. Л. Брехов, В. Е. Гайдуков, М. И. Рыльков, А. П. Федорищев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – № 6. – С. 493-495.
65. Светухин, А. М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 537-534.
66. Сергеев, Н. А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении трофических язв и длительно незаживающих ран / Н. А. Сергеев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 2. – С. 16-20.
67. Сиротин, Б. З. Даларгин в комплексном лечении язвенных поражений при синдроме диабетической стопы / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий, О. В. Ушакова. – Хабаровск : Риотип, 2002. – 80 с.
68. Сонис, А.Г. Новое в диагностике и лечении остеомиелита./ А.Г. Сонис : автореферат докт.мед.наук. – Самара, 2010. – 43с.
69. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии : материалы науч.-практ. конф., Москва, 23–24 окт. 2001. – Москва : [б. и.], 2001. – 231 с.
70. Токмакова, А. Ю. Оценка состояния костной ткани у больных с синдромом диабетической стопы / А. Ю. Токмакова, П. В. Юшков, И. Н. Ульянова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 31-35.
71. Токмакова, А. Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения / А. Ю. Токмакова, Л. П. Доронина, Г. Ю. Страхова // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 63-68.
72. Туманов, В. П. Методическое руководство по лечению ран : пер. с нем. / В. П. Туманов, Г. Герман. – Москва : Пауль Хартманн, 2000. – 123 с.

73. Федоров, В. Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / В. Д. Федоров, А. М. Светухин. – Москва : Миклош, 2007. – 366 с.
74. Храмилин, В. Н. Синдром диабетической стопы : методическое пособие для самоподготовки слушателей циклов усовершенствования врачей / В. Н. Храмилин, И. Ю. Демидова ; Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ РМГУ. – Москва : Изд-во ФУВ РМГУ, 2005. – 32 с.
75. Черданцев, Д. В. Диабетические макроангиопатии : методы восстановления кровотока / Д. В. Черданцев, Л. П. Николаева, А. В. Степаненко, Е. П. Константинов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 95-99.
76. Шапошников, В. И. Комбинированное лечение гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете / В. И. Шапошников, В. В. Зорик // Хирургия. – 2001. № 2. – С. 46-49.
77. Шестакова, М. В. Профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета: решенные и нерешенные вопросы / М. В. Шестакова, И. Р. Ярэк-Мартынов, Л. А. Кошель // Consilium-medicum. – 2002 – Т. 4, № 10. – С. 527-531.
78. Шор, Н. А. Хирургическая тактика при диабетической ангиопатии нижних конечностей с гнойно-некротическими поражениями / Н. А. Шор // Хирургия. – 2001. – № 6. – С. 29-32.
79. Юрченко, М. Ю. Обзор оборудования и методик для получения аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы крови в стоматологии / М. Ю. Юрченко, А. В. Шумский // Новое в стоматологии. – 2003. – № 7. – С. 46-47.
80. Юрченко, М. Ю. Хирургическое лечение пародонтита с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами / М. Ю. Юрченко, А. В. Шумский // Клиническая стоматология. – 2003. – № 2. – С. 46-48.
81. Abbott, C. A. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort / C.

- A. Abbott, A. L. Carrington, H. Ashe, S. Bath, L. C. Every et al // *Diabet Med.* – 2002. – Vol. 19. – P. 377–384.
82. Ahrenholz, D. H. Necrotizing fasciitis and other infections / D. H. Ahrenholz // Rippe J. M., Irwin R.S., Alpert J.S., Fink M.P. (eds) *Intensive Care Medicine*, 2nd ed Boston, Little, Brown. – Boston, 1991. – P. 1334.
 83. Akbari, C. M. Overview of the diabetic foot / C. M. Akbari, R. Macsata, B. M. Smith, A. N. Sidawy // *Semin Vasc Surg.* – 2003. – № 16. – P. 3-11.
 84. Albritton, J. S. Complications of Wound Repair / J. S. Albritton // *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery.* – 1991. – Vol. 8(4). – P. 773-785.
 85. Al-Delaimy, W. K. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men / W. K. Al-Delaimy, A. T. Merchant, E. B. Rimm, W. C. Willett, M. J. Stampfer, F. B. Hu // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 236-240.
 86. Altland, O. D. Low-intensity ultrasound increases endothelial cell nitric oxide synthase activity and nitric oxide synthesis / O. D. Altland et al. // *J Thromb Haemost* – 2004. – Vol. 2 – P. 637-43.
 87. Alvarez, O. Moist Environment for Healing: matching the Dressing to the Wounds / O. Alvarez, J. Rozint, D. Wiseman // *Wounds.* – 1989. – Vol. 1. – P. 35-51.
 88. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care, 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts // *American Diabetes Association. Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – P. 1354–1360.
 89. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 3333–3341.
 90. Andros, G. Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. Therapy) for the management of diabetic foot wounds / G. Andros, S. D. G. Armstrong, C. E. Attinger, A. J. Boulton, R. G. Frykberg et al. // *Ostomy Wound Manage.* – 2006. – № 1. – P. 1–32.
 91. Apelqvist, J. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot / J. Apelqvist, K. Bakker, W. H. van

- Houtum, M. H. Nabuurs-Franssen, N. C. Schaper // International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev.* – 2000. – № 16. – S. 84-92.
92. Armstrong, D. G. Advances in the treatment of diabetic foot infections / D. G. Armstrong, B. A. Lipsky // *Diabetes Technol Ther.* – 2004. – № 6. – P. 167–177.
 93. Armstrong, D. G. The use of silver as an antimicrobial / D. G. Armstrong // *Alpha & Omega Worldwide, LLC.* – 2002. – P. 11.
 94. Armstrong, D. G. Topical negative pressure: management of complex diabetic foot wounds / D. G. Armstrong, A. J. M. Boulton & P. E. Banwell // *The Oxford Wound Healing Society.* – 2004. – P. 20.
 95. Bartus, C. L. Reducing the incidence of foot ulceration and amputation in diabetes / C. L. Bartus, D. J. Margolis // *Curr Diab Rep.* – 2004. – № 4. – P. 413–418.
 96. Beachey, E. H. Collagen-Platelet Interaction / E. H. Beachey, T. M. Chiang, A. H. Kang // Hall, D. A., Jackson, D. S. *International Review of Connective Tissue Research.* – New York, 1979. – P. 1-21.
 97. Birke, J. The effectiveness of an accommodative dressing in offloading pressure over areas of previous metatarsal head ulceration / J. Birke, B. Fred, L. Krieger, K. Sliman // *Wounds.* – 2003. – № 15. – P. 33–39.
 98. Boulton, A. J. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers / A. J. Boulton, R. S. Kirsner, L. Vileikyte // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 48–55.
 99. Boulton, A. J. The diabetic foot: a global view / A. J. Boulton // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2000. – Vol. 16. – P. S. 2–5.
 100. Boulton, A. J. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture / A. J. Boulton // *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1343–1353.
 101. Boulton, A. J. The global burden of diabetic foot disease / A. J. Boulton, L. Vileikyte, G. Ragnarson-Tennvall, J. Apelqvist // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1719–1724.
 102. Boulton, A. Peripheral neuropathy and the diabetic foot / A. Boulton // *The Foot.* – 1992. – № 2. – P. 67–72.

103. Bowering, C. K. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy / C. K. Bowering // *Can Fam Physician*. – 2001. – Vol. 47. – P. 1007-1016.
104. Boyko, E. J. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study / E. J. Boyko, J. H. Ahroni, V. Stensel, R. C. Forsberg, D. R. Davignon, D. G. Smith // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 1036–1042.
105. Brem, H. Healing of diabetic foot ulcers and pressure ulcers with human skin equivalent: a new paradigm in wound healing / H. Brem, J. Balledux, T. Bloom // *Arch Surg*. – 2000. – Vol. 135. – P. 627-634.
106. Brem, H. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers / H. Brem, P. Sheehan, A. J. Boulton // *Am J Surg*. – 2004. – May, 187(5A). – S. 1-10.
107. Brooks, B. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients / B. Brooks, R. Dean, S. Patel, B.Wu, L. Molyneaux, D. K. Yue // *Diabet Med*. – 2001. – № 18. – P. 528–532.
108. Bucalo, B. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid / B. Bucalo, W. H. Eaglstein, V. Falanga // *Wound Rep. Reg*. – 1993. – Vol. 1. – № 3 – P. 181.
109. Burton, J. L. Collagen Sponge for Leg Ulcers / J. L. Burton, D. J. Etherington, R. D. G. Peachey // *British Journal of Dermatology*. – 1978. – Vol. 5. – P. 726.
110. Bus, S. A. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study / S. A. Bus, Q. X. Yang, J. H. Wang, M. B Smith, R. Wunderlich, P. R.Cavanagh // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 1444–1450.
111. Chengcan, Y. Acceleration of wound healing in traumatic ulcers by absorbable collagen sponge containing recombinant basic fibroblast growth factor / Y. Chengcan // *Biomed Mater*. – 2006. – Vol. 1. – P. 33-37.
112. Clark, R. A. F. Angiogenesis in wound healing / R. A. F. Clark, K. Ghosh, M. G. Tonnese // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – Vol. 5. - P. 40–46.

113. Clark, R. A. F. Potential Roles of Fibronectin in Cutaneous Wound Repair / R. A. F. Clark // *Arch Dermatol.* – 1988. – Vol. 124. – P. 201-206.
114. Cortivo, R. Biological Activity of Human Collagen Breakdown Products on Fibroblasts / R. Cortivo, M. Radice, P. Brun, G. Abatangelo // *Wounds.* – 1995. – Vol. 7(5). – P. 38A-44A.
115. Davidson, J. M. Growth Factors in Wound Healing / J. M. Davidson // *Wounds.* – 1995. – Vol. 7(5). – P. 53A-64A.
116. De Frang, R. D. Basic data related to amputations / R. D. De Frang, L. M. Jr. Taylor, J. M. Porter // *Ann Vasc Surg* – 1991. – Vol. 5. – P. 202-207.
117. Desmouliere, A. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast / A. Desmouliere, C. Chaponnier, G. Gabbiani // *Wound Repair and Regeneration.* – Vol. 3(1). – P. 7-12.
118. Didangelos, T. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects / T. Didangelos, J. Doupis, A. Veves // *Handb Clin Neurol.* – 2014. – Vol. 126. – P. 53-61.
119. Doupis, J. Classification, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers / J. Doupis, A. Veves // *Wounds.* – 2008. – № 20. – P. 117–126.
120. Dyck, P. J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics / P. J. Dyck // *Muscle Nerve.* – 1988. – Vol. 11. – P. 21-32.
121. Dyck, P. J. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry / P. J. Dyck, W. R. Sherman, L. M. Hallcher, F. J. Service, L. A. O'Brien et al // *Ann Neurol.* – 1980. – № 8. – P. 590–596.
122. Edwards, J. L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management / J. L. Edwards, A. M. Vincent, H. T. Cheng, E. L. Feldman // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 120. – P. 1-34.
123. Ennis, W. J. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multi-center study. MIST Ultrasound Diabetic Study Group / W. J. Ennis, P. Foremann et al. // *Ostomy Wound Manage.* – 2005. – Vol. 51, № 8 – P. 24-39.
124. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. – London : MEP Ltd, 2005. – 320 p.

125. Falabella, A. F. Debridement and wound bed preparation / A. F. Falabella // *Dermatol Ther.* – 2006. – № 19. – PP. 317–325.
126. Falanga, V. A bilayered skin construct (Apligraf) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers / V. Falanga, M. Sabolinski // *Wound Rep Reg.* – 1999. – Vol. 7. – P. 201-207.
127. Falanga, V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation / V. Falanga // *Blood Cells Mol Dis.* – 2004. – Jan-Feb, № 32(1). – P. 88-94.
128. Falanga, V. Wound Bed Preparation and the Role of Enzymes : a Case for Multiple Actions of Therapeutic Agents / V. M. D. Falanga // *Wounds.* – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 47-57.
129. Fernandes, T. D. Hyperbaric medicine / T. D. Fernandes // *Acta Med Port.* – 2009. – Vol. 22. – P. 323–334.
130. Fernández-Montequín, J. I. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study / J. I. Fernández-Montequín, C. M. Valenzuela-Silva, O. G. Díaz, W. Savigne, N. Sancho-Soutelo et al. // *Int Wound J.* – 2009. – № 6. – P. 432–443.
131. Fitton, A. R. The use of a bilaminar artificial skin substitute (Integra) in acute resurfacing of burns: an early experience / A. R. Fitton, P. Drew, W. A. Dickson // *Br J Plast Surg.* – 2001. – Vol. 54. – P. 208–212.
132. Frykberg, R. G. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision)/ R. G Frykberg, T. Zgonis, D. G. Armstrong Driver et al // *J Foot Ankle Surg.* – 2006. – Vol. 45. – S. 1-66.
133. Frykberg, R. G. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management / R. G. Frykberg // *Am Fam Physician.* – 2002. – Vol. 66. – P. 1655–1662.
134. Frykberg, R. G. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration / R. G. Frykberg, L. A. Lavery, H. Pham, C. Harvey, L. Harkless, A. Veves // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1714–1719.

135. Gooch, C. The diabetic neuropathies / C. Gooch, D. Podwall // *Neurologist*. – 2004. – № 10. – P. 311-322.
136. Halperin, J. L. Evaluation of patients with peripheral vascular disease / J. L. Halperin // *Thromb Res*. – 2002. – Vol. 106. – P. 303-311.
137. Hart, C. A. *Exp Biol Med (Maywood)* / C. A. Hart, J. Tsui, A. Khanna, D. J. Abraham, D. M. Baker. – 2013. – Vol. 238. – PP. 1118-1126.
138. Hutton, W. The mechanics of the foot / W. Hutton, I. Stokes // *Klenerman L. The foot and its disorders*, editor. – Oxford, England, 1991. – PP. 11-25.
139. Innes, M. E. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study / M. E Innes, N. Umraw, J. S. Fish, M. Gomez, R. C. Cartotto // *Burns*. – 2001. – Vol. 27. – P. 621-627.
140. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot // *The Netherlands : International Working Group on the Diabetic Foot*. – Amsterdam, 1999. – 96 p.
141. International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot // *The Netherlands: International Working Group on the Diabetic Foot* – Amsterdam, 2007.
142. Kalani. Transcutaneous Oxygen Tension and Toe Blood Pressure as Predictors for Outcome of Diabetic Foot Ulcers / Kalani et al. // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, № 1. – P. 147–151.
143. Kalinski, C. Effectiveness of a topical formulation containing metronidazole for wound odor and exudate control / C. Kalinski, M. Schnepf, D. Laboy, L. Hernandez, J. Nusbaum et al. // *Wounds*. – 2005. – Vol. 17. – P. 84-90.
144. Katsilambros, N. Who is the patient at risk for foot ulceration / N. Katsilambros // N. Katsilambros, E. Dounis, P. Tsapogas and N. Tentolouris. *Atlas of the diabetic foot*. – Chichester ; Hoboken, 2003. – P. 1-21.
145. Kaufmann, A. Macrophage-stimulating Lipopeptide for wound healing / A. Kaufmann // *Infect Immun*. – 1999. – Dec., № 67(12). – P. 6303-6308.

146. Kavitha, K. V. Choice of wound care in diabetic foot ulcer: A practical approach / K. V. Kavitha, S. Tiwari, V. B. Purandare, S. Khedkar, S. S. Bhosale, A. G. Unnikrishnan // *World J Diabetes*. – 2014. – № 5. – P. 546–556.
147. Kessler, L. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study / L. Kessler, P. Bilbault, F. Ortéga, C. Grasso et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – PP. 2378–2382.
148. Khanolkar, M. P. The diabetic foot / M. P. Khanolkar, S. C. Bain, J. W. Stephens // *QJM*. – 2008. – Vol. 101. – P. 685–695.
149. Kiliñç, H. Which dressing for split-thickness skin graft donor sites / H. Kiliñç, O. Sensöz, R. Ozdemir, R. E. Unlü, C. Baran // *Ann Plast Surg*. – 2001. – Vol. 46. – P. 409–414.
150. Kirsner, R. S. The Wound Healing Process / R. S. Kirsner, W. H. Eaglstein // *Dermatologic Clinics*. – 1993. – Vol. 11(4). – P. 629.
151. Kot, J. A European code of good practice for hyperbaric oxygen therapy / J. Kot, J. Desola, A. G. Simao, R. Gough-Allen, R. Houman et al. // *Int Marit Health*. – 2004. – Vol. 55. – P. 121–130.
152. Leiner T. Peripheral arterial disease: comparison of color duplex US and contrast-enhanced MR angiography for diagnosis / T. Leiner, A. G. Kessels, P. J. Nelemans, G. B. Vasbinder, M. W. de Haan et al. // *Radiology*. – 2005. – Vol. 235. – P. 699–708.
153. Lipsky, B. A. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky, A. R. Berendt, H. G. Deery, J. M. Embil et al. // *Clin Infect Dis*. – 2004. – № 39. – P. 885–910.
154. Lohmann, M. Safety and performance of a new non-adhesive foam dressing for the treatment of diabetic foot ulcers / M. Lohmann, J. K. Thomsen, M. E. Edmonds, K. G. Harding, J. Apelqvist, F. Gottrup // *J Wound Care*. – 2004. – № 13. – P. 118–120.

155. Mathieu, D. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of lower extremity wounds / D. Mathieu // *Int J Low Extrem Wounds*. – 2006. – № 5. – P. 233–235.
156. Mayfield, J. A. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes / J. A. Mayfield, J. R. Sugarman // *J Fam Pract*. – 2000. – Vol. 49. – S. 17-29.
157. McDermott, M. M. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment / M. M. McDermott, P. Greenland, K. Liu, J. M. Guralnik, M. H. et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 1599-1606.
158. McDonald, A. Palliative management of pressure ulcers and malignant wounds in patients with advanced illness / A. McDonald, P. Lesage // *J Palliat Med*. – 2006. – № 9. – P. 285-295.
159. Meijer, J. W. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score / J. W. Meijer, A. J. Smit, E. V. Sonderen, J. W. Groothoff, W. H. Eisma, T. P. Links // *Diabet Med*. – 2002. – Vol. 19. – P. 962–965.
160. Molan, P. C. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing / P. C. Molan // *Int J Low Extrem Wounds*. – 2006. – № 5. – P. 40–54.
161. Molan, P. C. Using honey to heal diabetic foot ulcers / P. C. Molan, J. A. Betts // *Adv Skin Wound Care*. – 2008. – № 21. – P. 313–316.
162. Moura, L. I. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review / L. I. Moura, A. M. Dias, E. H. C. Carvalho de Sousa // *Acta Biomater*. – 2013. – № 9. – P. 7093–7114.
163. Nabuurs-Franssen, M. H. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes / M. H. Nabuurs-Franssen, A. J. Houben, J. E. Tooke, N. C. Schaper // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45. – P. 1164–1171.
164. Nabuurs-Franssen, M. H. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study / M. H. Nabuurs-Franssen, R. Slegers,

- M. S. Huijberts, W. Wijnen, A. P. Sanders, G. Walenkamp, N. C. Schaper // *Diabetes Care*. – 2005. – № 28. – P. 243–247.
165. Oyibo, S. O. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems / S. O. Oyibo, E. B. Jude, I. Tarawneh, H. C. Nguyen, L. B. Harkless, A. J. Boulton // *Diabetes Care*. – 2001. – № 24. – P. 84–88.
 166. Petrie, N. The management of lower extremity wounds using topical negative pressure / N. Petrie, M. Potter, P. Banwell // *Int J Low Extrem Wounds*. – 2003. – № 2. – P. 198–206.
 167. Polydefkis, M. New insights into diabetic polyneuropathy / M. Polydefkis, J. W. Griffin, J. McArthur // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 1371–1376.
 168. Queen, D. A. dressing history / D. Queen, H. Orsted, H. Sanada, G. Sussman // *Int Wound J*. – 2004. – № 1. – P. 59–77.
 169. Rathur, H. M. The diabetic foot / H. M. Rathur, A. J. Boulton // *Clin Dermatol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 109–120.
 170. Reiber, G. E. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings / G. E. Reiber, L. Vileikyte, E. J. Boyko, M. del Aguila, D. G. Smith, L. A. Lavery, A. J. Boulton // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 157–162.
 171. Reiber, G. E. Epidemiology of diabetic foot ulcers and amputations: evidence for prevention / G. E. Reiber, W. R. Ledoux // Williams R., Herman W., Kinmonth A. L., Wareham N. J. *The evidence base for diabetes care*. – Chichester ; Hoboken, 2003. – P. 641–665.
 172. Schaper, N. C. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies / N. C. Schaper // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2004. – № 20, Suppl. 1. – S. 90-95.
 173. Schultz, G. S. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management / G. S. Schultz, R. G. Sibbald, V. Falanga, E. A. Ayello et al. // *Wound Repair Regen*. – 2003. – № 1. – S. 1-28.

174. Shah, J. Hyperbaric oxygen therapy / J. Shah // J Am Col Certif Wound Spec. – 2010. – Vol. 2. – P. 9–13.
175. Shaw, J. E. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview / J. E. Shaw, A. J. Boulton // Diabetes. – 1997. – Vol. 46, Suppl 2. – S. 58-61.
176. Sherman, R. A. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy / R. A. Sherman // Diabetes Care. – 2003. – № 26. – P. 446–451.
177. Sibbald, R. G. Cost-effectiveness of becaplermin for nonhealing neuropathic diabetic foot ulcers / R. G. Sibbald, G. Torrance, M. Hux, C. Attard, N. Milkovich // Ostomy Wound Manage. – 2003. – Vol. 49. – P. 76–84.
178. Sima, A. A. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials / A. A. Sima, M. Calvani, M. Mehra, A. Amato // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – S. 89-94.
179. Strandness, Jr. D. E. Peripheral arterial system / Jr. D. E. Strandness // Strandness Jr D. E. Duplex scanning in vascular disorders., editor. – Philadelphia, 2002. – P. 118–143.
180. Strauss, M. B. Hyperbaric oxygen as an intervention for managing wound hypoxia: its role and usefulness in diabetic foot wounds / M. B. Strauss // Foot Ankle Int. – 2005. – Vol. 26. – P. 15–18.
181. Sumpio, B. E. The multidisciplinary approach to limb salvage / B. E. Sumpio, J. Aruny, P. A. Blume // Acta Chir Belg. – 2004. – Vol. 104. – P. 647–653.
182. Tesfaye, S. Clinical features of diabetic polyneuropathy / Tesfaye, S. // A. Veves and R. A. Malik Diabetic neuropathy: clinical management., editor. – Totowa ; NJ, 2007. – P. 243–257.
183. Tesfaye, S. Diabetic neuropathy / S. Tesfaye // Boulton A. J.M., Cavanagh P. R. and Rayman G. The foot in diabetes, editors. – Chichester, England ; Hoboken, 2006. – P. 30–40.
184. Thomas, P. K. Nerve biopsy / P. K. Thomas // Diabet Med. – 1997. – № 14. – P. 345–346.

185. Treece, K. A. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus / K. A. Treece, R. M. Macfarlane, N. Pound, F. L. Game, W. J. Jeffcoate // *Diabet Med.* – 2004. – № 21. – P. 987–991.
186. Trudgian, J. Investigating the use of Aquaform Hydrogel in wound management / J. Trudgian // *Br J Nurs.* – 2000. – № 9. – P. 943–948.
187. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
188. Veerapur, B. G. Chronic diabetic wound healing: Recombinant pdgf v/s normal saline / B. G. Veerapur, I. Uppin, Y. R. Babu // *J Pharmaceut Biomed.* – 2012. – Vol. 24. – P. 118–120.
189. Venturi, M. L. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device : a review / M. L. Venturi, C. E. Attinger, A. N. Mesbahi, C. L. Hess, K. S. Graw // *Am J Clin Dermatol.* – 2005. – № 6. – P. 185–194.
190. Vijaykumar, H. Comparative study of collagenase and papain-urea based preparations in the management of chronic nonhealing limb ulcers / H. Vijaykumar, S. A. Pai, V. Pandey, P. Kamble // *Indian J Sci Technol.* – 2011. – № 4. – P. 1096–1100.
191. Viswanathan, V. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers / V. Viswanathan, R. Kesavan, K. V. Kavitha, S. Kumpatla // *Indian J Med Res.* – 2011. – Vol. 134. – P. 168–173.
192. Williams, D. R. The size of the problem: Epidemiological and economical aspects of the diabetic foot / D. R. Williams, M. Airey // Boulton A. J. M., Connor H. and Cavanagh P. R. *The foot in diabetes.* – Chichester England ; New York, 2000. - P. 3–17.
193. Younes, N. A. Diabetic foot infection / N. A Younes, F. G. Bakri // *Saudi Med J.* – 2006. – № 27. – P. 596–603.
194. Young, M. J. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population / M. J. Young, A. J.

Boulton, A. F. MacLeod, D. R. Williams, P. H. Sonksen // Diabetologia. –1993. – Vol. 36. – P. 150–154.

195. Ziegler, D. Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients / D. Ziegler, P. Mayer, F. A. Gries // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1988. – Vol. 51. – P. 1420–1424.