

На правах рукописи

АЛЯПЫШЕВ ГРИГОРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ
ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ РАН У БОЛЬНЫХ С
НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
СТОПЫ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кривошеков Евгений Петрович

Официальные оппоненты:

Гаджимурадов Расул Увайсович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, профессор

Нузова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в __. __ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.061.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Д.А. Долгушкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно данным эпидемиологических исследований количество случаев и доля сахарного диабета (СД) в общей массе заболеваний ежегодно растет: только за последние 20 лет количество пациентов с СД в Российской Федерации возросло как минимум в 2,2 раза [Шестакова М. В. и соавт., 2016]. Количество больных СД в мире постоянно увеличивается, и в 2017 г. оно составило 425 миллионов человек [Дедов И.И. и соавт., 2017]. По оценкам экспертов к 2035 г. распространенность этого заболевания в мире возрастет до 600 миллионов человек [Галстян Г.Р. и соавт., 2018].

По данным российского федерального регистра СД к концу 2018 г. на диспансерном учете состояло почти 4,6 миллиона человек. СД 2 типа встречается у 90-95% больных, СД 1 типа у 5-10% пациентов [Митиш В.А. и соавт., 2015]. Распространенность СД среди населения в Приволжском федеральном округе составляет 5,5 % [Корымасов Е. А. и соавт., 2018].

СД сопровождается развитием системных осложнений, таких как: поражение магистральных сосудов сердца, мозга и нижних конечностей; ретинопатия; нефропатия; синдром диабетической стопы (СДС) [Ступин В.А. и соавт., 2016; Дибиров М.Д., Гаджимурадов Р.У., 2019]. По данным федерального регистра СД 2017 г. в Москве распространенность СДС составляет 9%. Этот синдром имеет медико-социальную важность, так как сопровождается высоким уровнем инвалидизации и послеоперационной летальности [Сонис А.Г. и соавт., 2017; Дедов И.И. и соавт., 2018; Lee J. et al., 2020; Lim J. et al., 2020].

Поздняя диагностика и отсутствие комплексного подхода в лечении СДС приводят к большому количеству неоправданных высоких ампутаций нижних конечностей у больных [Боклин А.А. и соавт., 2019; Колсанов А.В. и соавт., 2018; Токмакова А.Ю. и соавт., 2020; Robinson W.P. et al., 2017; Matthew C., 2019]. Факторами риска, которые могут приводить к СДС и ампутации нижних конечностей, являются: периферическая сенсомоторная и автономная нейропатия, деформация и травматизация стопы, развитие кальциноза артерий голени с нарушением магистрального кровотока [Кривошеков Е.П. и соавт., 2017; Braffett V. H. et al., 2020].

Заживление хронических ран является важным аспектом в лечении СДС [Дибиров М.Д. с соавт., 2019; Нузова О.Б. и соавт., 2020]. Применение биоматериалов, таких как

коллаген и гиалуроновая кислота, в условиях влажной среды позволяет добиться этого практически у 95% пациентов [Бублик Е.В. и соавт., 2015; Майорова А.В. и соавт., 2018]. Одним из наиболее перспективных материалов, содержащих коллаген и гиалуроновую кислоту, является гистозэквивалент-биопластический материал «G-DERM» [Корейба К.А. и соавт., 2018].

Доказано, что гиалуроновая кислота при взаимодействии с раневым отделяемым приводит к образованию геля, что позволяет поддерживать оптимальную влажность раны [Стеценко Б.Г. и соавт., 2017]. Всестороннее изучение темы использования биопластических материалов в комплексном лечении хронических ран может привести к прогрессу в лечении пациентов с СДС.

Степень разработанности темы исследования

Среди отечественных и зарубежных авторов, исследующих вопросы лечения хронических ран у пациентов с СДС, стоит отметить: Г.А. Галстяна, В.А. Митиша, А.А. Глухова, А.Б. Ларичева, М.Д. Дибирова, Р.У. Гаджимурадова, О.Б. Нузову, А.Г. Сониса, К.А. Корейбу, В.А. Ступина, А.Н. Куликову, R. Sibbald, J. J. Van Netten, S. Zhao.

Среди авторов, исследующих вопросы использования биопластических материалов в лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы, стоит отметить Б.Г. Стеценко, К.А. Корейбу, Е.П. Кривощекова, Е.Б. Ельшина. Авторы доказали, что биопластические материалы делают возможным органоспецифическое замещение структур и способны ускорять процесс заживления раневых дефектов – ожогов, трофических язв венозной этиологии. Оценка эффективности применения биопластических материалов у пациентов с нейропатической формой СДС ими не проводилась.

Теоретическое и практическое изучение этого направления может способствовать улучшению результатов комплексного лечения пациентов с хроническими ранами на стопе, страдающих нейропатической формой СДС.

Цель исследования

Улучшить результаты комплексного лечения пациентов с хроническими ранами стопы, страдающих нейропатической формой синдрома диабетической стопы, за счет совершенствования подхода к их лечению.

Задачи исследования

1. Разработать новый подход к комплексному лечению пациентов с хроническими ранами и гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы с применением биопластического материала.
2. Предложить и внедрить в клиническую практику устройства, позволяющие повысить удобство перевязок хронических ран на стопе.
3. Провести сравнительный анализ течения раневого процесса и ближайших результатов лечения хронических ран у пациентов при использовании разработанного подхода.
4. Оценить эффективность предложенного подхода в лечении пациентов с хроническими ранами в отдаленные сроки наблюдения.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ комплексного лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями при синдроме диабетической стопы (патент РФ на изобретение №2737491 от 1.12.2020).

Впервые разработаны и внедрены в клиническую практику устройства, позволяющие оптимизировать местное лечение пациентов с хроническими ранами при их локализации на тыле стопы (патент РФ на полезную модель №190857 от 15.07.2019), и на культе стопы после метатарзальной ампутации (патент РФ на полезную модель №211037 от 18.05.2022).

Впервые разработано и внедрено в клиническую практику устройство количественного определения площади и глубины раневого дефекта (патент РФ на полезную модель №190708 от 9.07.2019).

С позиций доказательной медицины проанализирована эффективность предложенного подхода в лечении больных в ближайший и отдаленный периоды.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучены механизмы действия биоматериала «G-DERM», который позволяет добиться стимуляции репаративных процессов и ускорить эпителизацию хронических ран. Применение биоматериала «G-DERM» в клинической практике позволило существенно улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты комплексного

лечения пациентов, страдающих нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

Использование устройств для перевязок ран на тыле стопы и на культе стопы после метатарзальной ампутации позволяет сократить среднее время снятия и наложения повязки, обеспечить плотную фиксацию и отсутствие её смещения. Устройство для измерения площади и глубины раны позволяет легко определять данные параметры и контролировать в динамике процесс заживления раны.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении литературных данных по лечению хронических ран у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Был построен план выполнения этапов работы; выбран объект исследования, подобран комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с нейропатической формой синдрома диабетической стопы и хроническими ранами стопы. В процессе работы были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы, микробиологические методы исследования раневого отделяемого, методы статистического анализа.

Математическую обработку данных проводили при помощи программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета IBM Statistics 24 PS IMAGO 4.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение разработанного подхода в лечении хронических ран у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы позволило повысить эффективность лечения, качество жизни пациентов и снизить частоту осложнений и рецидивов заболевания.

2. Использование биопластического материала в лечении хронических ран у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы позволило улучшить репаративные процессы, ускорить процесс эпителизации ран.

3. Применение предложенных устройств для выполнения перевязок и измерения параметров раны оптимизирует местное лечение хронических ран, обеспечивая существенный лечебный и экономический эффект комплексного лечения пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточности клинического материала для проведения статической обработки данных с допустимой погрешностью, использовании современных методов исследования.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования доложены на международной конференции «Высокие ампутации нижних конечностей у детей и взрослых» (Москва, 2019); международной научно-практической конференции «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» (Санкт-Петербург, 2019); 11 всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики СДС» (Казань, 2019); 3 Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 2019); 43 образовательной неделе Самарской области (Самара, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы, включающие разработанный подход к лечению пациентов и устройства, внедрены в практическую деятельность хирургических отделений ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина»; ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

Основные материалы и положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре хирургии ИПО и кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором были определены цель и задачи исследования, проведен анализ современных научных публикаций в соответствии с выбранной тематикой; представлен дизайн исследования. В рамках практической части диссертант участвовал в лечении пациентов, анализе медицинской документации, а также в каждом этапе исследования.

Связь темы диссертации с планом основных научно–исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой НИР кафедры хирургии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: «Совершенствование тактики и техники реконструктивно-восстановительных операций при дистальной форме заболеваний артерий и вен нижних конечностей» (регистрационный номер ААА-А16–116050560039-2 от 05.05.2016).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия: клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, 1 статья индексирована в библиографической базе данных Scopus. Получены 1 патент РФ на изобретение и 3 патента РФ на полезные модели.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 150 отечественных и 114 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 36 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Рандомизированное проспективное контролируемое неслепое исследование проводили на базе хирургического отделения Ульяновской областной клинической больницы в период с сентября 2016 г. по июнь 2021 г. Проанализированы клинические наблюдения 104 пациентов, страдающих

нейропатической формой СДС на фоне СД 2 типа, имеющих хронические раны стопы стадии Wagner II-III.

Критериями включения в исследование были возраст пациентов 35-75 лет; компенсация СД (сахар крови при поступлении ≤ 11 ммоль/л и уровень HbA1 $\leq 7,5$); отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации. Критериями исключения стали наличие флегмоны стопы, анаэробной инфекции в ране, злокачественных новообразований, заболеваний соединительной ткани, хронической болезни почек (ХБП) 4-5 ст., декомпенсация соматических заболеваний.

В день поступления всем пациентам проводили радикальное хирургическое вмешательство. Послеоперационное лечение имело три этапа. На первом этапе всем пациентам осуществляли вакуум-терапию раны в непрерывном, а на втором этапе в ступенчатом режиме. На третьем этапе испытуемые были разделены на две группы: основную - 53 (50,9%) больных, и группу сравнения - 51 (49,1%) человек. В основной группе в местном лечении раны использовали биологическое покрытие «G-DERM» (РФ), а в группе сравнения - повязки Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ).

Распределение пациентов по исследуемым группам носило случайный характер; все основные параметры были сопоставимы. Рандомизацию проводили при помощи метода случайных чисел (по номеру истории болезни): четный и нечетный. Повязка Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ) была выбрана нами для сравнения, так как широко используется для лечения хронических ран в условиях влажной среды.

Эффективность лечения оценивали на контрольном осмотре через 7, 14, 28 дней, 3 и 12 месяцев после операции. Ближайшими считали результаты, полученные к 3 месяцу исследования - оценивали количество пациентов с полной/неполной эпителизацией ран и ранними рецидивами. Отдаленными считали результаты, полученные через 12 месяцев - исследовали частоту рецидивов, морфологические показатели рубца и качество жизни пациентов. Рецидивом считали образование раны на месте ранее эпителизированной хронической раны.

Характеристика пациентов групп сравнения. Средняя продолжительность СД у пациентов составляла $13,1 \pm 2,2$ лет, а дефект на стопе существовал в среднем $6 \pm 2,2$ месяца. У 14 (13,5%) человек рана стопы была первичная, а у 90 (86,5%) пациентов имелся рецидив. Трудоспособными оказались 58 (55,8%) пациентов. Медиана по возрасту составила 56,4 лет. Мужчин было 48 (46,2%) и 56 (53,8%) женщин (Таблица 1).

Таблица 1 - Сведения о статистической достоверности распределения пациентов исследуемых групп по полу и возрасту

Жен./Возраст	Основная группа n=53	Группа сравнения n=51	Критерий Пирсона χ^2	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
40-49	10	7	0,819	0,522	p>0,05
50-59	7	7	0,036	0,138	p>0,05
60-69	7	9	0,736	1,037	p>0,05
70-75	5	4	0,115	0,010	p>0,05
Итого	29	27	0,636	0,136	p>0,05
Муж./Возраст					
40-49	6	7	0,143	0,321	p>0,05
50-59	9	11	0,364	0,568	p>0,05
60-69	5	3	1,333	0,750	p>0,05
70-75	4	3	0,333	0,083	p>0,05
Итого	24	24	0,537	0,037	p>0,05

Пациентам обеих групп предлагали заполнить опросник нейропатического симптоматического счета (НСС), предложенный D. Ziegler (1995) -Таблица 2. Оценку кожной чувствительности у пациентов проводили по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС) - Таблица 3. На основании анализа полученных данных был сделан вывод о сопоставимости групп по полу, возрасту, признакам нейропатии нижних конечностей.

Таблица 2 - Оценка выраженности частоты и интенсивности симптомов диабетической нейропатии у пациентов исследуемых групп

Параметры	Стреляющая боль	Жжение	Онемение	Покалывания
Интенсивность, баллы (основная группа M±m)	1,7±0,3	1,9±0,1	1,9±0,1	1,5±0,4
Интенсивность, баллы (группа сравнения M±m)	1,95±0,05	1,9±0,1	2,0	1,75±0,25
t-критерий	-0,625 t<1,983	0,667 t<1,983	-0,250 t<1,983	0,625 t<1,983
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Частота, баллы (основная группа M±m)	0,31±0,03	0,45±0,03	0,5±0,01	0,38±0,02
Частота, баллы (группа сравнения M±m)	0,351±0,03	0,42±0,02	0,49±0,01	0,36±0,02
t-критерий	0,033 t<1,983	0,031 t<1,983	0,031 t<1,983	0,033 t<1,983
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таблица 3 - Оценка кожной чувствительности стопы пораженной конечности у пациентов в исследуемых группах по шкале НДС, средние значения

Кожная чувствительность стопы	Основная группа (баллы) M±m	Группа сравнения (баллы) M±m	t-критерий	p
Болевая	0,65±0,3	0,6±0,1	0,250 t<1,983	p>0,05
Тактильная	1,95±0,3	1,9±0,3	0,167 t<1,983	p>0,05
Вибрационная	1,9±0,3	1,7±0,2	0,800 t<1,983	p>0,05
Температурная	1,85±0,1	1,95±0,2	-0,667 t<1,983	p>0,05
Итого	6,35	6,15		

Распределение больных групп сравнения по локализации и стадии поражения по Wagner отражено в Таблице 4

Таблица 4 - Распределение пациентов по локализации и стадии поражения по Wagner

Локализация гнойно-некротического поражения	Группы пациентов				χ^2	Поправка а Йейтса	p	Всего n=104	
	Основная группа n=53		Группа сравнения n=51					Абс	%
	Абс	%	Абс	%					
Пальцы стопы Wagner III	5	9,4	5	9,8	0,0001	0,083	p>0,05	10	9,6
Тыл стопы Wagner II	8	15,1	7	13,7	0,258	0,156	p>0,05	15	14,4
Подошвенная поверхность, Wagner II	23	43,4	22	43,1	0,02	0,001	p>0,05	45	43,3
Подошвенная поверхность стопы Wagner III	12	22,6	13	25,5	0,01	0,001	p>0,05	25	24
Состояние после метатарзальной ампутации Wagner III	5	9,5	4	7,9	0,001	0,083	p>0,05	9	8,7

Сравнение групп по стадии поражения показало, что большинство испытуемых имели стадию поражения Wagner II: 31 (58,5%) пациентов в основной группе и 29 (56,9%) человек в группе сравнения (критерий Пирсона χ^2 0,042). Наибольшее количество пациентов имело поражение подошвенной поверхности стопы (стадия

Wagner II) : 23 (43,4%) человек в основной группе и 22 (43,1%) пациентов в группе сравнения (критерий Пирсона χ^2 0,02).

Методы исследования. Пациентам выполняли комплексное обследование, включающее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования. При сборе анамнеза уточняли стаж СД, характер его течения, приём препаратов, снижающих уровень глюкозы крови. Оценивали состояние ногтей, кожного покрова, кожную температуру стоп, периферическую артериальную пульсацию, локализации избыточного давления, деформацию стоп и пальцев, размеры, состояние раны и ее краев. Наличие у пациентов нейропатии нижних конечностей определяли по данным исследования четырех видов кожной чувствительности. Объективный расчет проводили по шкале НДС а также с помощью опросника НСС D. Ziegler (1995). В день поступления выполняли транскутанную оксиметрию tcpO_2 при помощи аппарата «ТСМ 4» (Radiometer, Дания); рентгенографию стопы в двух стандартных проекциях. Осуществляли ультразвуковое дуплексное сканирование артерий и вен пораженной и контралатеральной конечности для диагностики состояния артериального русла и исключения венозного тромбоза на аппарате «Accuson S2000» (Siemens, Германия).

При поступлении до операции всем пациентам проводили анализ раневого отделяемого на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Посевы брали также на 7, 14, 28 дни лечения. В эти же сроки проводили цитобактериологическое исследование раневого отделяемого с помощью метода «мазков-отпечатков» (Покровская М.П., Макаров М.С.) - подсчитывали фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, выделяли 6 типов цитограмм. В динамике измеряли абсолютную площадь и глубину раны, а также площадь её относительной эпителизации при помощи предложенного «Устройства для измерения площади кожного дефекта и глубины раны» (патент РФ на полезную модель №190708 от 9.07.2019).

Через 12 месяцев проводили оценку качества сформированных рубцов по Ванкуверской шкале (Sullivan,1990). Исследовали показатели качества жизни пациентов по опроснику SF-36 (John E. Ware,1992) - за благоприятный результат принимали отсутствие рецидива хронической раны, улучшение качества жизни согласно опроснику SF-36 более 10% от исходного. К неблагоприятному исходу относили рецидив раны, декомпенсацию СД и снижение качества жизни пациента. Для объективной

сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов в группах исследования мы применяли принципы доказательной медицины.

Методы лечения. Все пациенты, начиная со дня поступления, получали лечение, направленное на коррекцию гипергликемии согласно современным алгоритмам. Для лечения нейропатии больным назначали тиоктовую кислоту 600 мг в сутки внутривенно струйно медленно и витамины группы В по 2 мл внутримышечно, курсом 10 дней. Сначала больным проводили эмпирическую антибактериальную терапию: амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г (1000 мг+200 мг), разведенные в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30 минут с интервалом 8 часов, курсом 7 дней. С 4 дня наблюдения терапию корректировали в соответствии с данными бактериологического посева из раны. В день поступления пациентам обеих групп выполняли хирургическое вмешательство под тотальной внутривенной анестезией в зависимости от локализации и стадии поражения (Таблица 5).

Таблица 5 – Виды выполненных операций у пациентов групп сравнения

Локализация хронической раны		Вид операции						z-тест (критич. значение z-оценки = 1,6449)
		Экзартикуляция пальца		Хир. обработка, некрэктомия		Краевая резекция кости, сустава		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пальцы стопы Wagner III	Осн. (n=5)	5	9,4	0	0	0	0	1,084 p>0,05
	Сравн (n=5)	5	9,8	0	0	0	0	
Тыл стопы Wagner II	Осн. (n=8)	0	0	8	15,1	0	0	1,084 p>0,05
	Сравн (n=7)	0	0	7	13,7	0	0	
Подошв. поверхность стопы Wagner II	Осн. (n=23)	0	0	23	43,4	0	0	0,854 p>0,05
	Сравн (n=22)	0	0	22	43,1	0	0	
Подошв. поверхность стопы Wagner III	Осн. (n=12)	0	0	0	0	12	22,6	0,988 p>0,05
	Сравн (n=13)	0	0	0	0	13	25,5	
Состояние после метатарзальной ампутации Wagner III	Осн. (n=5)	0	0	5	9,4	0	0	1,084 p>0,05
	Сравн (n=4)	0	0	4	7,8	0	0	
Всего (n=104)		10	9,6	69	66,3	25	24,1	

При наличии раны на тыле стопы проводили хирургическую обработку, некрэктомию при помощи ультразвукового диссектора-аспиратора «Sonoca-180» (Soring, Германия). У пациентов со стадией поражения Wagner II, хронической раной на подошвенной поверхности стоп выполняли хирургическую обработку, некрэктомию.

Краевую резекцию кости/сустава выполняли у больных с поражением на подошвенной поверхности стопы при стадии поражения Wagner III - рану не ушивали первично в связи с наличием большого кожного дефекта, неубедительных данных об отсутствии инфекции и наличием рубцово-измененных тканей. У пациентов с глубокой раной стопы, остеомиелитом пальца выполняли его ампутацию. У больных, перенесших ранее метатарзальную ампутацию стопы с частичным расхождением краев послеоперационной раны, проводили хирургическую обработку, некрэктомию.

После операции пациентам проводили разгрузку стопы с помощью хождения на костылях. Выполняли вакуум-терапию со сменой режимов и местное лечение раны повязками. В основной группе использовали биопластический материал «G-DERM» (РФ), а в группе сравнения - повязку Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ), которую накладывали полностью закрывая кожный дефект с выступом за его края на 0,5 см. Снимали второй защитный слой и дополнительно накладывали бинтовую марлевую повязку. Смену повязки выполняли ежедневно.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ РАН У ПАЦИЕНТОВ

Предложенный подход включал в себя три этапа лечения (патент РФ на изобретение №2737491 от 1.12.2020). Длительность первого этапа составляла 7 дней. После операции на стопе после тщательного гемостаза на рану накладывали губку Vivano Med Foam (Hartmann, Германия), поверх которой наклеивали стерильную липкую пленку Hydrofilm (Hartmann, Германия), чтобы пленка заходила на края неизменной кожи внахлест. В проекции раневого дефекта на пленке вырезали окошко размером 2х3 см, к которому приклеивали порт аппарата «VivanoTec Port» (Hartmann, Германия). Дренажную трубку порта присоединяли к коннектору аппарата вакуумной аспирации «VivanoTec S042 NPWT» (Hartmann, Германия). Данную вакуум-систему накладывали сразу после операции, с ее помощью в ране создавали отрицательное давление на уровне 100 мм.рт.ст. и поддерживали круглосуточно в течение 7 дней. На первом этапе пациентам назначали курс медикаментозной терапии: тромбовазим

перорально по 800 ЕД 2 раза в день, курсом 20 дней; Вессел ДУЭ Ф (сулодексид) по 600 ЕД внутривенно капельно + 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, курсом 10 дней.

Второй этап лечения также длился 7 дней. При помощи аппарата вакуумной аспирации продолжали создавать над раной отрицательное давление, изменяя его уровень от 100 до 20 мм.рт.ст. и обратно в течение суток. Снижение давления происходило в автоматическом режиме, на 20 мм.рт.ст. за каждый час; аналогично происходил подъем уровня отрицательного давления. После окончания курса парентерального введения Вессел ДУЭ Ф (сулодексид) его назначали перорально по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день, курсом 6 недель. На 14 сутки переходили к третьему этапу лечения, который проводили в условиях дневного стационара. После окончания приема тромбовазима больные принимали ривароксабан перорально в дозировке 2,5 мг 2 раза в день, общим курсом 12 недель, в сочетании с постоянным пероральным приемом Тромбо АСС 100 мг 1 раз в день.

В основной группе перевязки выполняли при помощи гистозэквивалент-биопластического материала «G-DERM», который перед использованием погружали в 0,9% раствор натрия хлорида на 5 минут. Формировали из него лоскут по размерам и контурам кожного дефекта, укладывали гладкой поверхностью на рану и расправляли до плотной фиксации, накрывали повязкой, пропитанной 0,05% водным раствором хлоргексидина. Увлажнение повязки пациенты проводили самостоятельно ежедневно 2 раза в сутки при помощи 0,9% раствора натрия хлорида. Перевязки с участием медицинского персонала осуществляли 1 раз в 7 дней.

Для совершенствования подхода к лечению пациентов с хроническими ранами разработано несколько устройств. Площадь и глубину ран в динамике у пациентов измеряли при помощи устройства (патент РФ на полезную модель №190708 от 9.07.2019), содержащего неподвижный металлический корпус-матрицу и металлические стержни, которые свободно перемещаются вверх-вниз вдоль одной оси. Матрица состоит из верхней и нижней пластин. Верхняя пластина с трех сторон снабжена пазами, в которые вставляется нижняя, и 169 круглыми сквозными отверстиями диаметром 2 мм. Нижняя пластина также снабжена 169 сквозными отверстиями диаметром 2 мм, которые расположены аналогично, но имеют каплевидную форму. Схема и вид устройства изображена на Рисунке 1.

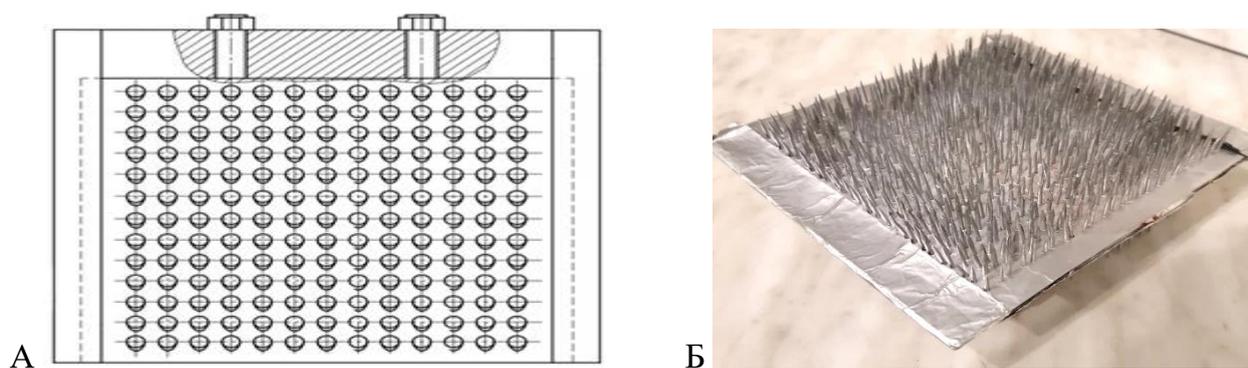


Рисунок 1 - Устройство для измерения площади кожного дефекта и глубины раны: А: общая схема; Б: вид устройства.

После стерильной обработки устройство прикладывали к дефекту на коже, чтобы стержни окружили всю его площадь. Под силой тяжести часть стержней опускалась ниже других, касаясь дна раны. Стержни фиксировали внутри матрицы. пластины смещались друг относительно друга и стержни блокировались внутри каплевидных отверстий. Чтобы вычислить площадь раны в мм^2 , зная количество опустившихся стержней и их диаметр, применяли математическую формулу $S=17.9 \times n$, где n - количество сместившихся стержней. При измерении глубины кожного дефекта визуально отмеряли - насколько сместились стержни, используя градуировку; при этом за результат принимали наибольшее значение.

Нами были предложены устройства, оптимизирующие выполнения перевязок. У пациентов основной группы, у которых рана располагалась на тыле стопы, пластинку биоматериала «G-DERM» фиксировали при помощи устройства (патент РФ на полезную модель №190857 от 15.07.2019) – Рисунок 2.

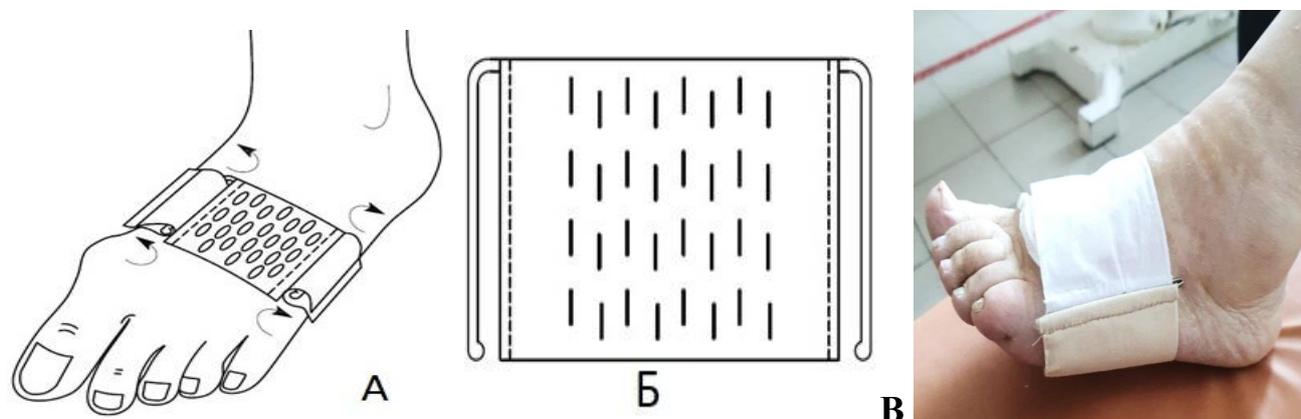


Рисунок 2 - Фиксатор повязки для ран на тыле стопы: А - схема; Б - сменная часть; В – общий вид на стопе пациента

Фиксатор выполнен из гипоаллергенного материала, имеет постоянную подошвенную и сменную тыльную часть - прямоугольной формы тканую ленту, по краям которой имеются две симметрично расположенные скобы из АБС-пластика. По всей поверхности сменной части имеются сквозные поперечные перфорации, которые необходимы для вентиляции и возможности орошать материал 0,9% раствором натрия хлорида. Постоянная подошвенная часть представляет собой тканую ленту, снабженную резиновыми нитями для осуществления тракции. При помощи скоб сменная часть крепится к постоянной. В итоге, при замене сменной части во время перевязок это происходит легко и быстро.

Применение фиксатора уменьшило нагрузку на медицинский персонал, снизило количество используемого перевязочного материала, повысило качество перевязок. Отмечено сокращение среднего времени снятия повязки на 71%, времени наложения повязки на 64%, а также уменьшение объема отходов класса «А» на 67,2% по сравнению с применением обычной циркулярной повязки.

У пациентов после метатарзальной ампутации для фиксации повязки применяли другое устройство (патент РФ на полезную модель №211037 от 7.12.2021), Рисунок 3.

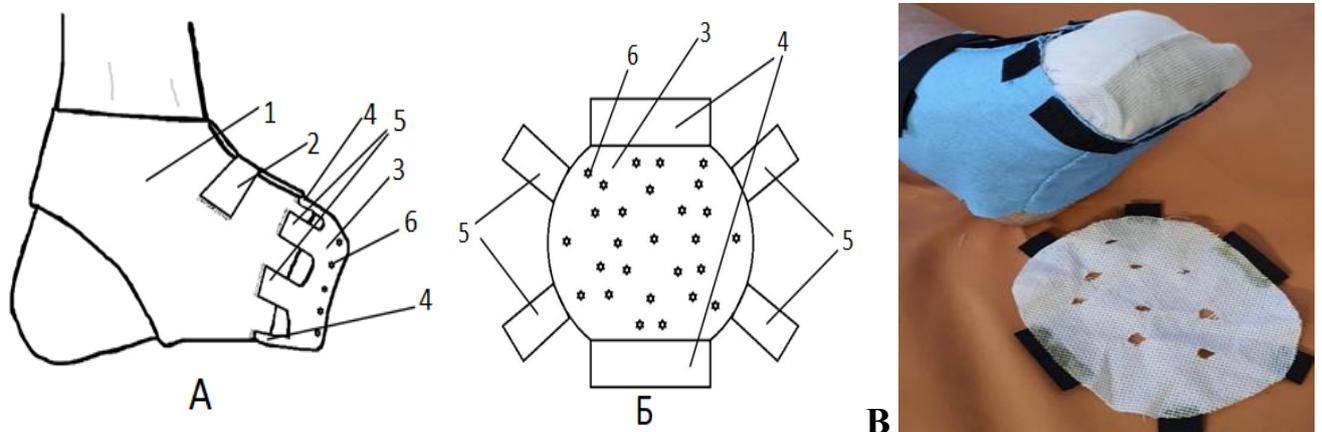


Рисунок 3 - Фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации: А - схема устройства; Б: расходная часть: 1 - базовая часть; 2 - застежка-липучка; 3 - расходная часть; 4 - широкий лепесток; 5 - узкий лепесток; 6 - сквозные перфорации; В - общий вида фиксатора на культе стопы

Фиксатор содержит базовую часть, состоящую из плотной ткани, имеющую вырез в области пятки и застежку-липучку. Расходная часть овальной формы, состоящая из асептического тканого материала, имеет многочисленные круглые сквозные перфорации, два широких и четыре узких лепестках. По сравнению с использованием

циркулярной повязки отмечали сокращение среднего времени снятия нового фиксатора на 58%, общего времени наложения повязки на 65%, уменьшение объема отходов класса «А» на 62%.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ближайшие результаты лечения пациентов. Площадь и глубина ран у пациентов в основной и группе сравнения на 1 сутки после операции достоверно не отличались. Учитывая, что подходы в лечении на первом и втором этапах не отличались, на 7 и 14 сутки в группах были получены схожие результаты: в основной группе к 14 суткам отмечали снижение площади кожного дефекта в среднем в 1,3 раза с $29,2 \pm 20$ см² до $22,5 \pm 13$ см². В группе сравнения к 14 суткам отмечали уменьшение площади раны в среднем в 1,3 раза с $28,8 \pm 21$ см² до $22,2 \pm 12$ см². При этом к 28 суткам в основной группе отмечали значимое уменьшение площади раны (в среднем в 3,2 раза, с $29,2 \pm 20$ см² до $9,3 \pm 5$ см²; $p < 0,05$). В группе сравнения динамика была менее выражена – площадь кожного дефекта уменьшилась в среднем в 1,85 раза, с $28,8 \pm 21$ см² до $15,6 \pm 9$ см²; $p < 0,05$). К 28 суткам после операции в основной группе отмечали более выраженное увеличение относительной площади эпителизации ран стопы: $75,8 \pm 5\%$ против $59,1 \pm 3,6\%$ в группе сравнения.

В основной группе до хирургического вмешательства отмечали наличие в микрофлоре раны *Staphylococcus aureus* у 13 (25,48%) пациентов, *Staphylococcus epidermidis* у 10 (18,89%) больных и *Enterococcus faecalis* у 6 (11,3%) человек. На 14 день *Staphylococcus aureus* обнаруживали у 4 (7,6%) больных ($\chi^2 = 31,56$, $p < 0,05$) и *Klebsiella spp* у 2 (3,89%) человек ($\chi^2 = 37,14$, $p < 0,05$). У остальных пациентов к 14 дню после операции посев из раны был стерильным. К 28 дню исследования у всех больных рост микрофлоры в ране отсутствовал. В группе сравнения до хирургического вмешательства состав микроорганизмов был такой же, как и в основной. На 14 день *Staphylococcus aureus* обнаруживали у 6 (11,8%) больных, MRSA у 2 (3,9%) человек ($\chi^2 = 31,56$, $p < 0,05$) и *Klebsiella spp* у 2 (3,9%) больных ($\chi^2 = 37,14$, $p < 0,05$). У оставшихся пациентов к 14 дню после операции посев из раны был стерильным. К 28 дню наблюдения микроорганизмы из раны высевались лишь у 4 (7,8%) пациентов; это были грамположительные кокки: *Staphylococcus aureus* у 2 (3,9%) больных ($\chi^2 = 31,56$, $p \leq 0,05$) и *Klebsiella spp* у 2 (3,9%) человек ($\chi^2 = 37,14$, $p < 0,05$). Таким образом, наблюдали 8% преимущество у пациентов основной группы в достижении стерильности раны.

К 28 дню удельный вес регенераторных типов цитогрaмм в основной группе составлял 62,3%, тогда как в контрольной группе удельный вес цитогрaмм составил 37,2% ($\chi^2 = 3,142$, $p < 0,01$). При анализе фагоцитарной активности отметили, что на 28 день наблюдения в основной группе заметно выросло фагоцитарное число $47,2 \pm 0,8$ против $38,9 \pm 0,3$ в группе сравнения (z-тест 179,35, $p < 0,05$). При исследовании фагоцитарного индекса произошло достоверно большее его увеличение в основной группе по сравнению с группой сравнения: $2,67 \pm 0,4$ и $2,39 \pm 0,3$ (z-тест 8,01, $p < 0,05$).

Для оценки ближайших результатов через 3 месяца лечения больных исследуемых групп были приняты два критерия оценки. За благоприятный исход была принята полная эпителизация раны. За неблагоприятный исход была принята неполная эпителизация раны и ранний рецидив. К 3 месяцу в основной группе полная эпителизация была достигнута у 47 (88,7%) больных, неполная у 6 (11,3%) пациентов; рецидивов не было. В группе сравнения полной эпителизации удалось добиться у 39 (76,4%) пациентов, удовлетворительной – у 10 (19,6%) человек. Результаты лечения отражены в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительные результаты исходов лечения пациентов групп сравнения через 3 месяца

Результат лечения	Основная группа n=53		Группа сравнения n=51		Критерий Пирсона (критическое значение $\chi^2 = 3,841$)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
	Абс	%	Абс	%			
Полная эпителизация	47	88,7	39	76,4	0,744	0,337	$p < 0,05$
Неполная эпителизация	6	11,3	10	19,6	1,001	0,467	$p < 0,05$
Ранний рецидив	-	-	2	3,9	2,000	1,500	$p < 0,05$
Благоприятный исход	47	88,7	39	76,4	0,744	0,337	$p < 0,05$
Неблагоприятный исход	6	11,3	12	23,6	2,002	1,512	$p < 0,05$

Время, которое потребовалось для достижения эпителизации раны в основной группе составило в среднем $34,2 \pm 5,2$ дней, а в группе сравнения в среднем $42,9 \pm 4,7$ дней, что больше на 20,3 % ($p < 0,05$). Рассчитанные клиничко – статистические показатели, предусмотренные методами доказательной медицины составили: повышение абсолютной пользы ($P_{абс}$) 12,3%; снижение абсолютного риска рецидива ($P_{абс}$) 12,3%; повышение относительной пользы ($P_{отн}$) 15,2%; снижение относительного риска рецидива ($P_{отн}$) 54,2%.

Отдаленные результаты лечения пациентов. Через 12 месяцев после операции проводили оценку свойств сформировавшихся рубцовых тканей с применением Ванкуверской шкалы (Таблица 6). В основной группе суммарная оценка рубца составила $5,6 \pm 1,1$ баллов, что позволило отнести его к нормотрофическому типу. В группе сравнения этот показатель составил $7,61 \pm 1,1$ баллов, что соответствовало критериям гипертрофического рубца и увеличивало риск рецидива.

Таблица 6 – Сравнительная оценка качества рубцов на стопе у пациентов групп сравнения через 12 месяцев по Ванкуверской шкале, баллы

Показатели рубца	Основная группа n=53	Группа сравнения n=51	z-тест (критическое значение 1,6449)	Уровень значимости
Цвет	$1,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	-10,097	$p < 0,05$
Кровоснабжение	$1,5 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,3$	-2,670	$p < 0,05$
Упругость	$1,8 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	-40,390	$p < 0,05$
Толщина	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	22,403	$p < 0,05$
Общая оценка	$5,6 \pm 1,1$	$7,6 \pm 1,1$	-18,359	$p \leq 0,05$

После обработки анкет SF-36 в начале лечения отметили, что пациенты групп сравнения не имели значимых отличий по основным показателям качества жизни. Через 12 месяцев средние показатели физического и психологического здоровья были достоверно выше в основной группе и составили $77,0 \pm 6,1$ и $63,3 \pm 5,5$ баллов соответственно, тогда как в группе сравнения $65,9 \pm 6,4$ и $58,3 \pm 5,1$ баллов (Таблица 7).

Таблица 7 - Исследование показателей качества жизни с помощью анкет SF-36 у пациентов групп сравнения через 12 месяцев наблюдения

Шкалы		Основная группа		Группа сравнения		z-тест (критич. знач. 1,6449)	p
Физическое здоровье	PF	$81,3 \pm 4,7$	$77,0 \pm 6,1$	$70,7 \pm 4,0$	$65,9 \pm 6,4$	24,56	$p < 0,05$
	RP	$75,1 \pm 4,2$		$64,0 \pm 4,3$		26,364	$p < 0,05$
	BP	$66,4 \pm 4,5$		$55,2 \pm 4,5$		25,131	$p < 0,05$
	GH	$85,2 \pm 5,6$		$73,6 \pm 4,9$		22,290	$p < 0,05$
Психологическое здоровье	VT	$59,7 \pm 4,3$	$63,3 \pm 5,5$	$53,7 \pm 4,1$	$58,3 \pm 5,1$	14,427	$p \leq 0,05$
	SF	$70,6 \pm 4,9$		$67,2 \pm 4,7$		7,153	$p \leq 0,05$
	RE	$56,5 \pm 4,2$		$50,6 \pm 4,0$		14,533	$p \leq 0,05$
	MH	$66,4 \pm 4,0$		$61,8 \pm 4,2$		11,320	$p \leq 0,05$

Отдаленный результат лечения больных оценивали через 12 месяцев, при этом за благоприятный результат принимали отсутствие рецидива раны за указанный период, улучшение качества жизни согласно опроснику SF-36 более, чем на 10% от исходного. Возникновение рецидива, декомпенсацию СД, снижение качества жизни по сравнению с исходным уровнем согласно опроснику SF-36 оценивали как неблагоприятный исход (Таблица 8).

Таблица 8 - Оценка результатов лечения пациентов групп сравнения через 12 месяцев.

Исход	Основная группа		Группа сравнения		(χ^2)	Поправка Йейтса	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Отсутствие рецидива в течение 12 месяцев	42	79,2	26	51	4,421	3,965	p<0,01
Рецидив в течение 12 месяцев	9	17	22	43,1	5,452	4,317	p<0,05
Декомпенсация СД при отсутствии рецидива	1	1,9	2	3,9	0,333	0,167	p>0,05
Снижение качества жизни при отсутствии рецидива	1	1,9	1	1,9	0,001	0,489	p>0,05
Благоприятный	42	79,2	26	51	4,421	3,493	p<0,05
Неблагоприятный	11	20,8	25	49	5,444	3,319	p<0,05

Рассчитанные клинико–статистические показатели спустя 12 месяцев наблюдения составили: повышение относительной пользы предложенного подхода к лечению хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы ($P_{отн}$) 50%; снижение относительного риска рецидива ($P_{отн}$) 54,9%; повышение абсолютной пользы ($P_{абс}$) 28%; снижение абсолютного риска рецидива ($P_{абс}$) 28%.

ВЫВОДЫ

1. Предложен и внедрен в практику усовершенствованный подход в лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы, включающий использование поэтапного комплекса консервативного лечения, местного лечения с применением вакуум-терапии, биопластического материала «G-DERM» и устройств для перевязок.

2. Предложены и внедрены в практику новые устройства для перевязок ран на стопе, позволяющие плотно фиксировать биопластический материал на поверхности

раны, избегать его смещения, а также повысить удобство смены повязок на тыле стопы и на культе стопы после метатарзальной ампутации.

3. Разработанный подход в лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы с применением биопластического материала «G-DERM» в отличие от методики с использованием повязки Воскопран с 10% метиурациловой мазью позволяет к 3 месяцам ускорить сроки эпителизации на 20,3%, сократить длительность течения второй фазы раневого процесса на 42,6%, улучшить ближайшие результаты лечения пациентов на 12,3%.

4. Предложенный подход в лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы позволяет добиться лучших отдаленных результатов через 12 месяцев: уменьшить число рецидивов на 26,1%; улучшить показатели физического здоровья пациентов на 14,5%; улучшить показатели психологического здоровья пациентов на 8%; повысить относительную пользу лечения на 50%; снизить относительный риск рецидива на 54,9%; повысить абсолютную пользу лечения на 28%; снизить абсолютный риск рецидива на 28%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с нейропатической формой СДС и хроническими ранами на стопе необходимо проводить комплексное лечение: радикальное оперативное вмешательство в день поступления с послеоперационным применением вакуум-терапии в непрерывном режиме в течение 7 дней, затем в ступенчатом режиме в течение 7 дней; лекарственную терапию: на первом этапе тромбовазим по 800 ЕД 2 раза в день, курсом 20 дней, и Вессел ДУЭ Ф (сулодексид) по 600 ЕД внутривенно капельно курсом 10 дней; на втором этапе по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день, курсом 6 недель; на третьем этапе ривароксабан перорально по 2,5 мг 2 раза в день, курсом 12 недель, в сочетании с постоянным пероральным приемом Тромбо АСС 100 мг 1 раз в день.

2. Для местного лечения пациентов с хроническими ранами на стопе на фоне нейропатической формы СДС рекомендовано применение биопластического материала «G-DERM», при этом увлажнение повязки пациент должен проводить самостоятельно 2 раза в сутки при помощи 0,9% раствора натрия хлорида, а перевязки с участием квалифицированного медицинского персонала 1 раз в 7 дней до достижения полной эпителизации раны.

3. В процессе лечения хронических ран оценку размера и глубины раны целесообразно осуществлять с помощью устройства для измерения площади кожного дефекта и глубины раны.

4. В местном лечении ран после метатарзальной ампутации стопы рекомендовано использовать фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации. В местном лечении ран после некрэктомии на тыле стопы рекомендовано использовать фиксатор для повязки на тыле стопы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Предполагается изучение возможности использования биопластических материалов у пациентов с ишемической и нейроишемической формой СДС, а также больных с критической ишемией и хроническими ранами на стопе и голени в исходе облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Krivoshchekov E. P. The use of modern dressings In the treatment of purulent necrotic wounds of the diabetic foot / E.P. Krivoshchekov, I. I. Gumerov, E. B. Elshin, V.E Romanov, G.S. Alyapyshev // Polish Science Journal. – 2018. Is. 6. – P. 37-40.
2. Krivoshchekov E. P. Systemic treatment of the wound on the background of the neuropathic form of the diabetic foot / E.P. Krivoshchekov, G.S. Alyapyshev E.B. Elshin // Lingvo-science. – 2018. – №18. – P.5-6.
3. Кривощек, Е.П. Тактика лечения трофических язв при нейропатической форме синдрома диабетической стопы с применением перорального фибринолитика и биопластических материалов / Е.П. Кривощек, Е.Б. Ельшин, В.Е. Романов, Г.С. Аляпышев // Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции - Материалы III Всероссийской конференции с международным участием. Москва, 2018. – С.44-46.
4. Аляпышев, Г.С. Хирургическая тактика у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями при нейроишемической форме диабетической стопы / Г.С. Аляпышев, Е.П. Кривощек, И.И. Гумеров, Е.Б. Ельшин, В.Е. Романов // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы - Материалы X Всероссийской научно-практической конференции. – Казань, 2018. – С. 8-11.
5. Кривощек, Е.П. Комплексное лечение раневых дефектов на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы / Е.П. Кривощек, Г.С. Аляпышев, Е.Б. Ельшин, И.И. Гумеров, В.Е. Романов // Проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций – Сборник 4 международного конгресса «Раны и раневые инфекции». Москва, 2018. – С.80-82.
6. Кривощек, Е.П. Опыт лечения ран на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы / Е.П. Кривощек, Г.С. Аляпышев, Е.Б. Ельшин, В.Е. Романов // Znanstvena misel journal.– 2018. – Т. 1. – № 23. – С. 30–32.
7. Кривощек, Е.П. Применение биопластических, клеточных и биологических материалов для заживления раневых дефектов / Е.П. Кривощек, Г.С. Аляпышев, Е.Б. Ельшин, В.Е. Романов // Sciences of Europe. – 2019. – Т. 2. – № 35. – С. 37–39.
8. Кривощек, Е.П. Применение субтилизинов и биоматериалов в лечении осложнений синдрома диабетической стопы / Е.П. Кривощек, Е.Б. Ельшин, В.Е. Романов, Г.С. Аляпышев // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома

- диабетической стопы - Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции. – Казань, 2019. – С.109-110.
9. Krivoshchekov E.P. Application of bioplastic , cellular and biological material for the healing of the wounds / E.P. Krivoshchekov, G.S. Alyapyshev, E.B. Elshin, V.E. Romanov // Scientific achievements of the third millennium : Collection of scientific papers on materials IX International Scientific Conference, Washington. – Washington: SPC "LJournal", 2019. – P. 42-44.
 10. Кривощеков, Е.П. Эффективность патогенетического комплексного подхода к лечению осложнений синдрома диабетической стопы / Е.П. Кривощеков, Е.Б. Ельшин, В.Е. Романов, Г.С. Аляпышев // Colloquium-journal. – 2020. – № 10-3(62). – С. 10-17.
 11. **Кривощеков, Е.П. Применение биопластического материала при хронических язвах стоп у пациентов с сахарным диабетом / Е. П. Кривощеков, Г. С. Аляпышев, А. В. Посеряев, Е. Б. Ельшин // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 3(45). – С. 85-91.**
 12. **Кривощеков, Е.П. Пути сохранения конечности в послеоперационном периоде лечения осложнений синдрома диабетической стопы / Е. П. Кривощеков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов, Аляпышев Г.С., Роднянский Д.В. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 33-41.**
 13. Кривощеков, Е.П. Применение биопластического материала и метода вакуумной аспирации в лечении синдрома диабетической стопы / Е.П. Кривощеков, Г.С. Аляпышев, Е.Б. Ельшин, А.В. Посеряев, В.Е. Романов // Хирургическая обработка и биофизические методы лечения ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых - Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. Москва, 2021. – С.96-99
 14. **Кривощеков, Е.П. Применение биопластического материала при хронических ранах стопы на фоне сахарного диабета / Е. П. Кривощеков, Е. Б. Ельшин, Г. С. Аляпышев, А. В. Посеряев // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 6(54). – С. 61-70.**
 15. Аляпышев, Г. С. Клинико-экономическое обоснование эффективности применения биопластического материала в лечении пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы / Г. С. Аляпышев // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 12. – С. 75-79.

ПАТЕНТЫ

1. Устройство для измерения площади глубины кожного дефекта и глубины раны. Патент РФ на полезную модель №190708 от 09.07.2019 / Кривощёков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., Посеряев А.В., Григорьева Т.С., Аляпышев Г.С. Заявка №2019104771; приоритет от 19.02.2019. Зарегистрировано 09.07.2019. Опубликовано 09.07.2019 Бюллетень №19.
2. Фиксатор повязки для ран на тыле стопы. Патент РФ на полезную модель №190857 от 09.07.2019/ Кривощёков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., Григорьева Т.С., Аляпышев Г.С. Заявка №2018141156; приоритет от 22.11.2018. Зарегистрировано 15.07.2019. Опубликовано 15.07.2019 Бюллетень № 20.
3. Способ комплексного лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы. Патент РФ на изобретение №2737491 / Кривощёков Е.П., Посеряев А.В., Лысов Н.А., Романов В.Е., Ельшин Е.Б., Корымасов Е.А., Роднянский Д.В., Аляпышев Г.С. Частное учреждение образовательная организация высшего образования "Медицинский университет "Реавиз". Заявка №2020118562; приоритет от 26.05.2020. Зарегистрировано 01.12.2020. Опубликовано 01.12.2020 Бюллетень №34.
4. Фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации. Патент РФ на полезную модель №211037 / Кривощёков Е.П., Лысов Н.А., Романов В.Е., Аляпышев Г.С., Ельшин Е.Б., Посеряев А.В., Григорьева Т.С. Частное учреждение образовательная организация высшего образования "Медицинский университет "Реавиз". Заявка № 2021136177; приоритет от 07.12.2021. Зарегистрировано 18.05.2022. Опубликовано 18.05.2022 Бюллетень №14.