

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

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Кривошеков Е.П.

Самара, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Определение, классификация синдрома диабетической стопы	11
1.2. Патогенез, клиника и диагностика нейропатической формы синдрома диабетической стопы	13
1.3. Современный подход к лечению хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы	18
1.4 Биопластические материалы в лечении пациентов с хроническими ранами	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Дизайн исследования	34
2.2. Методы исследования	35
2.3. Характеристика пациентов исследуемых групп	43
2.4. Методы лечения у пациентов исследуемых групп	49
ГЛАВА 3. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ РАН У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.	55
3.1. Клиническое обоснование эффективности предложенного способа лечения	55
3.2. Новые устройства для диагностики и лечения хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы	59
ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	67
4.1 Сравнительные результаты заживления ран у пациентов исследуемых групп	67

4.2. Анализ результатов бактериологического исследования раневого экссудата	69
4.3. Цитобактериологическое исследование ран	72
4.4. Оценка результатов лечения через 3 месяца наблюдения	74
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	86
5.1. Оценка отдаленных результатов лечения через 12 месяцев наблюдения.	86
5.2. Клинико-экономическое обоснование эффективности лечения больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы с помощью предложенного подхода	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	119

ВВЕДЕНИЕ

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. состояло на диспансерном учете 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., 2014].

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 с СДС [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 лечении хронических ран в условиях влажной среды позволяет добиться заживления хронических ран 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 гистозквивалент-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. Кривошекова, 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 результатов исследования

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, который содержит 150 отечественных и 114 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 36 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, классификация синдрома диабетической стопы

СДС представляет собой финальную стадию развития таких осложнений СД как макроангиопатия, нейропатия, расстройства микроциркуляции с присоединением инфекции, раны и/или деструкции глубоких тканей [16]; [25]; [27]. В настоящее время в СДС включены патологические изменения артериального и микроциркуляторного русла, а также изменения периферической нервной системы, которые могут представлять угрозу возникновения язвенно-некротических дефектов [5]; [11]; [40].

Исходя из современного понимания патогенеза СДС, к основным предрасполагающим факторам развития хронических ран относят: хронические облитерирующие заболевания и кальциноз артерий нижних конечностей в стадии декомпенсации, дистальная диабетическая полинейропатия; деформация стоп в исходе дистальной полинейропатии; отсутствие адекватного ухода за стопами [12]; [32]; [35]; [160]; [212]. Поражение периферических артерий, которое вызвано атеросклерозом, имеет место более чем у половины пациентов, имеющих диабетическую язву на стопе [35]; [84]; [225].

Раны возникают в результате травматизации поверхностных слоев кожи, что приводит к нарушениям анатомической и физиологической функции стопы [20]; [238]. Основными факторами, ведущими к формированию ран стопы, являются травма кожных покровов, артропатия и ишемия, или их сочетания [13]; [173]; [215]. Предрасполагающими факторами являются артериальная гипертензия, ожирение, злокачественные новообразования, заболевания периферических сосудов, длительная иммобилизация и пожилой возраст [144]; [255].

Наиболее известна патогенетическая классификация СДС. В зависимости от преобладания макроангиопатии или периферической

нейропатии выделяют следующие формы СДС: нейропатическая, ишемическая, нейроишемическая [16]; [133]; [134] ; [258]

Среди указанных форм наиболее распространена нейропатическая, она встречается у 50-70% пациентов, тогда как изолированный ишемический вариант лишь у 5-7% больных [14]; [24]; [205]. Учитывая ведущий фактор патогенеза – ишемию, допустимо объединение нейроишемической и ишемической форм в одну категорию [26]; [72]. Применение только лишь патогенетической классификации не всегда удобно в рутинной практике, так как она позволяет описать только общие направления тактики лечения пациентов с СДС [159]; [255]. Имеется классификация, предложенная Wagner (1979), которая нашла широкое применение в клинической практике [256]. За первую стадию принято считать поверхностную рану с захватом эпидермиса и дермы; за вторую – глубокую рану без вовлечения костной ткани; третью – глубокую рану с образованием остеомиелита; четвертую – ограниченную сухую или влажную гангрену; пятую – гангрену всей стопы. Представленная классификация получила широкое распространение в ряде отечественных и зарубежных исследований, наряду с клинической практикой [16]; [133]; [256]. В то же время, она не лишена недостатков, поскольку в ней нет учета ишемии и распространения инфекции [184]; [258].

Более актуальной считается Шкала Техасского университета (1996), состоящая из четырех пунктов, которая оценивает риск потери конечности на основании наличия признаков ишемии/инфекции. С учетом сильных и слабых сторон обеих классификаций, возможно их сопоставление, в рамках разработки двухэтапной оценки, включающий этап оценки по Wagner и этап оценки по Шкале Техасского университета. Иначе говоря, совмещение указанных классификаций даст возможность разработки индивидуального подхода к современному лечебному процессу [133].

Известна классификация S(AD)SAD (2001), которая основана на оценке таких параметров раны как размер, глубина, инфекция, ишемия, нейропатия. При этом каждый параметр оценивается по трехбалльной шкале. Данную

классификацию удобно применять в клинических и эпидемиологических исследованиях. Однако в рутинной практике она не получила широкого применения ввиду своей сложности [33].

Известна классификация PEDIS (2003), основанная на оценке тех же пяти параметров, что и классификация S(AD)SAD, но в отличие от последней имеет в своем составе подклассы. Каждая из характеристик имеет свою градацию по степени тяжести. Данная классификация предназначена исключительно для эпидемиологических исследований [31].

В последние пять лет получила широкое применение система классификации «нижних конечностей под угрозой ампутации» - WIfI (Wound, Ischaemia, Foot Infection) (2014) [256]. Данная система получила распространение среди исследователей и клиницистов, так как она выделяет три области, которые необходимо оценить, и позволяет определить, какая из них в данный момент является «доминирующей угрозой»: потеря ткани, ишемия или инфекция [164]; [178]; [215].

Описаны методики обработки и компьютерного анализа фотографий раневых дефектов для оценки стадии раневого процесса [31]; [109]. В то же время в клинических рекомендациях и систематических обзорах не определен оптимальный способ определения площади раны, а методики измерения глубины раны не регламентированы [40]; [191]; [212].

1.2. Патогенез, клиника и диагностика нейропатической формы синдрома диабетической стопы

СДС имеет мультифакторный патогенез [63]. В рамках гнойно-некротической его стадии, определяющим является комплекс факторов, включающих гипергликемию, инфекционные очаги и энергетический дефицит, вызванный нарушением системы обмена глюкозы [41]; [110].

Первопричиной развития СДС являются полинейропатия и остеоартропатия, нарушения микроциркуляции и магистрального кровотока,

в соответствии с чем появляется риск возникновения кожных дефектов [9]; [10]; [19]; [64]; [195].

Гемодинамически значимые стенозы в магистральных артериях могут быть устранены при помощи реконструктивных открытых и эндоваскулярных сосудистых вмешательств. При отсутствии таких возможностей возникает вопрос о необходимости и возможности проведения комплексного консервативного лечения диабетической ангиопатии. Именно поэтому пациентам с СДС должна проводиться ультразвуковая доплерография (УЗДГ) артерий нижних конечностей с последующей консультацией сосудистого хирурга.

В формулировке диагноза должно быть отражено состояние магистрального кровотока. Отмечено, что при СДС имеет место дисфункция эндотелия, а также кальциноз Менкеберга. У больных с выраженным кальцинозом артерий голени результаты УЗДГ могут быть не показательными, а лодыжечно-плечевой индекс может быть неточен [125]. Для оценки микроциркуляции должен быть использован метод транскутанной оксиметрии, причем желательно в трех локализациях: тыл стопы, подошвенный отдел стопы, а также на голени ниже уровня коленного сустава [33].

Распространенность гнойного поражения конечности оказывает влияние на тактику лечения. Более того, распространенность поражения конечности положена в основу решения вопроса высокой ампутации конечности при неэффективности предшествующего лечения [118].

Чаще всего СДС возникает при сочетании двух и более факторов риска, причем основную роль играет диабетическая периферическая полинейропатия [76]; [240]. Как было описано выше, длительно существующая гипергликемия и гипогликемия приводят к развитию нейропатии. При этом последняя делится на виды: моторную, сенсорную и автономную [18]; [22]; [170].

Сенсорная полинейропатия вызывается поражением чувствительных немиелинизированных С-волокон и сопровождается утратой всех видов

чувствительности: температурной, тактильной и болевой [26]; [56]; [180]. Потеря чувствительности лишает пациента возможности адекватно реагировать на повреждающие внешние факторы: инородные тела, воздействия температуры [197].

Таким образом, стопа в этом случае постоянно подвергается внешнему воздействию, что приводит к появлению травм и микротрещин [208]. Деформация суставов повышает плантарное давление в некоторых точках стопы, что приводит к постоянной травматизации мягких тканей. Вследствие этого при отсутствии разгрузки конечности может возникнуть хроническая рана [38]; [212].

Автономная нейропатия ведет к дисфункции потовых желез, что отражается на температурном, водном и электролитном балансе кожи стопы [19]; [241]. Также она приводит к развитию кардиомиопатии, что являетсяотягощающим фоном [263]. Автономная нервная система принимает участие в регуляции периферического кровотока [19]; [228]. В результате снижения вазомоторного тонуса артериальная кровь, минуя микроциркуляторное русло, сбрасывается в венозную систему. Это приводит к снижению капиллярного кровотока. Повышенный кровоток увеличивает венозное давление и улучшает фильтрацию жидкости через капиллярные поры. Это приводит к повышению давления в тканях, развитию лимфостаза нижних конечностей, что еще больше усугубляет ишемию тканей [181]; [257].

Описана нейротравматическая теория патогенеза нейроартропатии при СДС [51]; [261]. Она выдвигает гипотезу о травме (острой, подострой или хронической), которая в отсутствии адекватной профилактики является причиной развития остеоартропатии. В ответ на травму костные и мягкие ткани отвечают высвобождением провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 β фактора некроза опухоли- α [46]; [235]. Существуют доказательства того, что нервная система и нейропептиды влияют на метаболизм костей [51]; [216]. У пациентов с остеоартропатией имеется более высокая степень симпатической и парасимпатической дисфункции [149];

[257]. Сенсорные волокна способствуют поддержанию целостности трабекулярной кости через механизмы, опосредованные пептидом, связанным с геном кальцитонина и веществом Р. Кроме того, удаление данного пептида приводит к остеопении из-за уменьшенного остеобластного образования кости [226]. У больных с СДС отмечается выраженный дефицит мозгового нейротрофина, что отражает снижение компенсаторных возможностей нервной системы [135].

Другим важным звеном в патогенезе остеоартропатии является гормональный дисбаланс; инсулин может регулировать активность костных клеток [58]. У большинства пациентов отсутствует болевая чувствительность на стопе и перелом костей не сопровождается болевым синдромом. Наличие остеоартропатии способствует развитию хронических ран на стопе [209]. Примечателен факт, что у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями периферических артерий и диабетом риск образования остеоартропатии ниже. Это связано с дефицитом кровотока в периферическом русле, пониженным давлением в тканях.

На ранних стадиях заболевания пациенты предъявляют жалобы на чувство покалывания и жжения в стопах, парестезии, ощущение холода или жара. При диабетической полинейропатии в генезе болевых импульсов принимают участие прямая активация ноцицептивных рецепторов, активная аксональная дегенерация, атрофия аксона [137]. При дальнейшем течении заболевания указанные симптомы выражены менее ярко. На первый план выступают жалобы на онемение стоп [73]. При клиническом обследовании выражены признаки нарушения чувствительности стоп. В этом случае речь может идти о развитии нейропатической форме СДС, а в некоторых – нейроостеоартропатии [17].

Образование хронических ран на стопе связано с сочетанием внутренних факторов (нейропатия, деформации стопы, ограничение подвижности суставов) и внешних факторов (неправильно подобранная обувь, травма, ожог), которые провоцируют травму [132]. Образование ран часто

сопровождается присоединением вторичной инфекции, развитием обширного гнойно-некротического процесса и сепсиса [161]; [218].

Клинический осмотр пациента состоит из нескольких этапов. В первую очередь из анамнеза необходимо выяснить стаж СД, характер терапии, наличие в анамнезе ран и предшествующих хирургических вмешательств. Также, необходимо выяснить наличие факторов риска: курение, употребление алкоголя, заболевания сердечно-сосудистой системы, дислипидемия, ретинопатия и нефропатия [144]. Выявляются и другие потенциальные факторы относительного риска, о которых сообщалось в литературе, - повышенный уровень HbA1c в сыворотке, лечение инсулином, длительная ходьба, жизнь в одиночестве и низкий уровень образования [168].

Для объективной оценки неврологического статуса проводится клиническое обследование периферической чувствительности (болевой, вибрационной, температурной, тактильной) [22]; [24]. Для этой задачи используются приемы: укалывание иглой подошвенной поверхности I пальца стопы, исследование с помощью камертона и монофиламента 10 г. Дополнительно проводится оценка коленных, ахилловых рефлексов и электромиография [167]; [236]. Для определения степени тяжести имеющейся симптоматики применяются опросники НДС и НСС, визуально-аналоговая шкала и др. [35]; [231].

Для исключения патологии магистральных артерий изучают периферическую пульсацию артерий нижних конечностей. При необходимости проводят УЗДГ, в сомнительных случаях определяют пальце-лодыжечный индекс [26]; [128]. Для оценки состояния костей стопы выполняют рентгенографию в двух проекциях. По данным А.Н. Куликовой (2008 г.) при нарушениях магистрального кровотока патологические изменения костей стопы зафиксированы в 89,9% случаев [84]. В сомнительных случаях, для исключения остеомиелита, возможно применение радионуклидного сканирования, магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионная томография [35]. Не было выявлено явных причин

для предпочтения одного теста другому с точки зрения диагностической точности [209]. При наличии раны обязательно выполняется микробиологическое исследование раневого экссудата [61] ; [97]. Данное исследование должно проводиться несколько раз в течение лечения для оценки динамики и коррекции антибактериальной терапии [66] ; [96].

Стоит отметить, что термин «хроническая рана» может иметь некоторые разночтения, потому что в литературе можно встретить и другие термины-синонимы: «трофическая язва», «язва», «незаживающая рана» или «язвенный дефект». В классификациях Wagner (1979), D.R.Knighton (1986), Техасского университета (1996), PEDIS (2003) встречаются различные термины [217]; [256]. Однако наиболее общеупотребительным в РФ в отношении СДС является термин «хроническая рана» [33]; [62]. Описаны разные критерии по которым можно считать рану хронической. В литературе у разных авторов различаются критерии по которым можно именовать рану стопы хронической, однако большинство специалистов сходятся во мнении, что хронической необходимо считать рану стопы, эпителизация которой не наступает в течение 8 недель и более [11]; [61];[118].

1.3. Современный подход к лечению хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы

СД и осложняющий его СДС является частым и социально значимым заболеванием. Общепризнанно, что лечение указанной патологии должно проводиться бригадой специалистов, в которую входит: эндокринолог, терапевт, ангиохirurg, гнойный хирург, травматолог-ортопед, психотерапевт [65]; [68]; [143].

Базовая терапия пациентов с СДС включает достижение целевых показателей гликемии [119]; [169]. Уровень гликемии подбирается индивидуально для каждого пациента с учетом его возраста, наличия сопутствующих заболеваний, а также возможной астении и деменции. Для большинства взрослых пациентов адекватный уровень гликемии - целевой

HbA1 менее 7.0% [40]; [93]; [119]. Параллельно с этим производится компенсация сопутствующих заболеваний, системная антитромботическая, вазо- и нейропротекторная терапия [74].

Важным компонентом в лечении диабетической нейропатии является патогенетическая терапия - лечение препаратами альфа-липоевой кислоты, которая является мощным липофильным антиоксидантом, приводит к профилактике сосудистых и метаболических нарушений [8]; [22]; [211].

Известно, что при диабетической нейропатии базовым является назначение витаминов группы В. Они обладают нейропротекторным, антиноцицептивным эффектами [211]. В исследовании А.А. Косяна (2020) доказано, что при использовании антиоксидантов и нейротропных препаратов, повышается уровень антиоксидантных ферментов, снижается уровень гомоцистеина, за счет чего улучшается функция периферической нервной системы [74].

Антибактериальная терапия на начальном этапе чаще всего проводится эмпирически, в дальнейшем корректируется на основании данных бактериологического посева. При поверхностно расположенных язвенных дефектах предпочтителен пероральный прием антибиотиков в течение 7-10 суток. При наличии остеомиелита, курс может составлять 6 и более недель.

При наличии инфекции, угрожающей ампутации конечности или жизни, антибактериальные препараты, активные в отношении анаэробной и аэробной флоры, вводятся парентерально до стабилизации состояния [157]; [171]; [163]. В некоторых случаях целесообразно добавление антимикотических препаратов [108]. В случае неэффективности лечения и при появлении признаков генерализации инфекции решается вопрос об оперативном лечении.

При проведении антибактериальной терапии следует учитывать фармакокинетику препаратов. До выяснения характера микрофлоры лечение следует начинать, с комбинации: цефазолин+метронидазол, цифран+линкомицин или цефипим+гентамицин [33]. Позже осуществляют

коррекцию терапии в зависимости от результатов посева на микрофлору и чувствительности к антибиотикам. Сроки антибактериальной терапии зависят от характера и течения инфекционного процесса и длятся от 2 до 4 недель.

Гипербарическая оксигенация используется в лечении СДС в течение многих лет. В лечении гнойно-воспалительных раневых процессов, которые наиболее тяжело протекают на фоне СД, возможно применение гипербарической оксигенации [82]; [83]; [148]; [203]. В ряде исследований сообщалось о более быстром заживлении ран у больных с СДС, метод улучшает пролиферацию и дифференцирование фибробластов, усиливает ангиогенез и синтеза коллагена [210]; [260].

Хирургическая обработка (некрэктомия) раны направлена на удаление фибрина, некротических мягких тканей и участков гиперкератоза [92]; [141]. Также необходимо выяснить, подлежат ли кожные костные структуры в полость раневого дефекта. Некротизированная ткань удаляется скальпелем, ложкой Фолькмана или с помощью гидрохирургической системы [114]; [260].

Очистка раны также может производиться ферментативными препаратами. При лечении хронических ран процесс санации может проводиться в несколько процедур. Второй этап местного лечения – промывание, удаление нежизнеспособных тканей. Отмечено, что до первичного обращения к специалисту пациенты самостоятельно проводят перевязки с такими антисептиками, как раствор перекиси 3%, раствор бриллиантовой зелени, раствор калия перманганата, что приводит к химическому ожогу и углублению раневого дефекта [92]; [95]; [99]; [116]; [204]. Поэтому к применению рекомендованы антисептики: водные растворы йода, мирамистин, водный раствор хлоргексидина 0.05% и т.д. [95]; [191]; [242]. По данным О.Б. Нузовой (2020) имеется положительный опыт применения милиацила [96]; [97].

Широко известен метод создания локального отрицательного давления, который основан на удалении чрезмерного количества интерстициальной жидкости, уменьшении отека тканей, создании оптимальной влажности в ране

[36]; [145]; [159]; [166]. Основной фактор, который ограничивает повсеместное применение его в рутинной практике, – высокая стоимость расходных материалов [106]; [185].

Для дальнейшего заживления раны применяются перевязочные материалы. В настоящий момент общепринятым принципом является заживления раны в условиях влажной среды [80]; [86]. Независимо от стадии раневого процесса к материалам предъявляется ряд требований: безопасность применения, атравматичность, проницаемость для газов, поглощательная и всасывающая способность, обеспечение адекватного дренажа [86]; [88]; [111]. В разные фазы раневого процесса применяются разные материалы. Рационально использование средств на водорастворимой основе, сетчатых раневых покрытий, адсорбирующих раневых покрытий и альгинатов [122].

В фазе репарации основная задача – создание и поддержание оптимальной влажности в ране, т.е. профилактика излишней экссудации или высыхания. Указанными свойствами обладают перевязочные материалы, содержащие гидрогели, гидроколлоиды и гидрополимеры. В фазе эпителизации необходимо создать условия для роста грануляций и окончательного закрытия раневого дефекта. В эту фазу требуются гидроактивные, атравматичные раневые покрытия которые защищают рану от высыхания [197]; [198].

Учитывая, что важным звеном патогенеза является повышенное плантарное давление на пораженных участках стопы, одним из необходимых условий заживления раны является разгрузка пораженной области стопы [53]; [171]; [247]. Если речь идет о лечении диабетической остеоартропатии, то разгрузка конечности является фактически основным видом лечения. За счет разгрузки исключается травматизация раны, уменьшается риск повторного инфицирования [11]; [130]; [202]. Полной разгрузки конечности можно добиться только в результате назначения строгого постельного режима, что в реальной практике невыполнимо, в связи с чем используются варианты разгрузки: использование кресла-каталки, применение разгрузочного

полуботинка, изготовление индивидуальной разгрузочной съемной/несъемной повязки Total Contact Cast на голень и стопу [190]; [247].

Другими принципами лечения являются проведение этапного хирургического лечения, комплексное применение лекарственных средств, улучшающих трофику тканей и эффективно подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, требующих местного назначения мощных антисептиков [44].

Коррекция уровня глюкозы в крови является одним из основных условий эффективного лечения, в связи с чем интенсификация инсулинотерапии заслуживает особого внимания [11]; [43]; [119].

Применение инсулина подразумевает патогенетическое действие гормона на метаболизм углеводов, липидов, белков, электролитов, реологические свойства крови, иммунитет, чего невозможно добиться при применении других средств. Поэтому больным с гнойно-некротическими поражениями стопы, независимо от типа СД, особенно при нефропатии с протеинурией и анемией нужно проводить инсулинотерапию [119]; [254].

Лечение больных СД 2 типа должно предусматривать диету, дозированную физическую нагрузку, самоконтроль гликемии, лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию (трентал, реосорбилакт, агапурин, вобензим, ксантинола, никотинат) спазмолитики (папаверин, дротаверин) [140]; [152]; [156]. Физическая нагрузка в течение восьми недель позволяет снизить уровень HbA1c у пациентов с СД в среднем на 0,66%, даже без существенного уменьшения индекса массы тела [156].

Предлагается метод комбинированной эндолимфатической терапии больным с СДС с применением низкоэнергетического лазерного излучения и комбинированной внутриартериальной региональной пролонгированной терапии с использованием лазерного облучения крови, что улучшает кровоснабжение и оксигенацию тканей конечности, уменьшает количество ампутаций стоп [148]. Метод не получил широкого распространения в связи с его высокой стоимостью.

В связи с ростом аллергизации населения, снижением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и удорожанием лекарственных средств все более популярными становятся немедикаментозные методы лечения, к которым относят озонотерапию [82]. Это связано со способностью озона влиять на кислородтранспортную функцию крови, его дезинфицирующим и иммуномодулирующим влиянием [67].

Е.В. Паномаренко и соавт. (2017) наблюдали группу больных (70 человек) СД 1 и 2 типа, у которых после курса озонотерапии средний уровень гипергликемии снизился на 26%. Это позволило у трети из них на 16% уменьшить дозу инсулина, у четверти больных СД 2- типа – на 32% уменьшить дозу пероральных сахароснижающих препаратов. У всех больных после озонотерапии выявлено снижение уровня гликозилированного гемоглобина [104].

По результатам исследования О.П. Пьяных (2020) пролонгированная внутриартериальная озонотерапия в комплексном лечении ишемическо-гангренозной формы СДС способствовала нормализации показателей гомеостаза, снижению эндотоксикоза и уровня гликемии в крови. Метод не получил широкого распространения из-за сложности формирования сосудистого доступа [107].

Таким образом, существует необходимость усовершенствования не только методов оперативного лечения пациентов с СДС и хроническими ранами стопы, но и выработки нового подхода медикаментозной и немедикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, выбора «золотого стандарта» перевязочного материала для уменьшения количества «высоких» ампутаций и повышения качества жизни больных СД.

1.4 Биопластические материалы в лечении пациентов с хроническими ранами

Процесс заживления хронических ран подразумевает сложный процесс, в рамках которого происходит комплекс морфологических изменений внутри

раны. Знание механизмов заживления тканей позволит усовершенствовать имеющиеся методы лечения ран у больных с СДС [187]; [234].

В настоящий момент ведется разработка нескольких групп биопластических материалов для ускорения заживления ран различного генеза и локализации [55]; [115]; [118]. Ниже будут рассмотрены основные группы биопластических материалов и будет обосновано применение биопластических материалов на основе коллагена и гиалуроновой кислоты.

Первой является группа автономных биodeградируемых покрытий [124]; [142]. В рамках исследования Salamone J. C. (2016) представлен метод применения адгезивной повязки с жидкой субстанцией, содержащий силоксисилановый полимер и противомикробные элементы. Отмечается, что повязка проницаема для кислорода, имеет низкое поверхностное трение, обладает полужакрытыми пароводяными и антимикробными свойствами [242]. Описан экспериментальный опыт использования гидрогелей на основе декстрана в лечении ожогов третьей степени у животных, в рамках которого отмечалась существенная положительная динамика эпителизации [250]. Указанные методы в лечении хронических ран при СДС не применялись.

Биоматериалы на основе биостекло также продемонстрировали потенциал в улучшении заживления ран и ангиогенеза в эксперименте на животных [245]. Было показано, что биоактивные стеклянные микроволокна, легированные медью, увеличивают как скорость отложения коллагена, так и ангиогенез в ранах у крыс [262]. В исследованиях А.А. Алхазова (2019) приведен опыт использования матриц на основе поликапролактона *in vivo* [3]; [4]. В работе И.П. Добровольской (2019) представлена реализация современных методов получения многомерных матриц на основе резорбируемых и нерезорбируемых полимеров хитозана и нанофибрилл хитина. В результате экспериментов *in vivo* установлено, что материалы в виде волокон, пленок, трубчатых образцов и губок можно использовать в качестве раневых покрытий [52].

Работа Е.О. Филипповой (2019) подтверждает перспективность применения полимерных материалов на примере устранения дефектов роговицы [136]. Работа А. Song (2012) продемонстрировала перспективность использования полиэтиленгликоля для лечения ран [248]. На кроликах, страдающих СД, испытан пропитанный наночастицами серебра гидрогель хитозан-полиэтиленгликоль. Результаты продемонстрировали более высокую пористость, более значительную степень набухания гидрогеля, пропитанного наночастицами серебра, по сравнению с чистым гидрогелем хитозан-полиэтиленгликоль [227]. В литературе мы не встретили опыт применения вышеуказанных материалов у человека.

Из данной группы наиболее изученным и близким к реальной практике является биопластический материал для локального лечения ран на основе смешанной матрицы из полисахаридов альгината, гиалуроновой кислоты и наночастиц хитлака-серебра. Биологические исследования продемонстрировали, что гиалуроновая кислота, выделяемая мембраной, способна стимулировать заживление ран, в то время как серебро обладает активностью против бактериальных биопленок [251]. Во многих исследованиях отмечены положительные свойства гиалуроновой кислоты [39]; [59]; [123].

Другим перспективным методом лечения хронических ран могло бы стать использование факторов роста [213]. Однако, отмечается ограниченность применения указанного метода в рутинной практике ввиду высокого риска развития неопластических процессов [264]. Единственной альтернативой использования данного метода является применение рекомбинантного фактора роста, получаемого из тромбоцитов-BB [158]. Но все вышеуказанные факторы роста имеют низкую эффективность в лечении хронических ран [165]; [220].

Другая группа биоматериалов, требующая рассмотрения, это биопластические материалы, содержащие клеточные агенты. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) стали мощным методом

улучшения заживления ран кожи [2]; [154]. Их потенциал дифференцировки, простота сборки, низкая иммуногенность и неотъемлемая роль в естественной физиологии заживления ран делают их привлекательным терапевтическим средством [155]. МСК способствуют миграции клеток, ангиогенезу, эпителизации и образованию грануляционной ткани, что приводит к ускоренному закрытию раны [192].

Использование МСК костного мозга является предпочтительным, однако их получение в клинической практике сопряжено с трудностями. Плацента стала более доступной альтернативой, поскольку это легко доступный орган с большим количеством МСК. Однако последняя методика еще плохо изучена [214]. В работе R. Shi (2019) продемонстрировано, что трансплантация МСК пуповины человека способна ускорить заживление язв у крыс [246].

Способы доставки МСК могут быть различными [175]. Прямая инъекция или местное введение может быть вредным для выживания клеток. Пропитка материалов строительного каркаса МСК может обеспечить микроокружение, более подходящее для клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки. Каркас может быть изготовлен из природных биоматериалов, таких как коллаген и гиалуроновая кислота, фибрин.

Доставляемые МСК в биопластических материалах на основе коллагена и фибрина, демонстрируют многообещающие результаты при незаживающих ранах [259]. МСК могут доставляться на фибриновом клее и коллагеновой матрице. Матрица также может быть изготовлена из полисахаридов, таких как хитозан [239]. Также описан положительный опыт использования мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга совместно с децеллюляризованной подслизистой оболочкой тонкого кишечника крупного рогатого скота для лечения полноразмерного дефекта кожи. Однако, в литературе описаны опыты применения этого материала только на животных [193]; [233].

Существует значительная гетерогенность протоколов доставки, моделей ран и популяций МСК, что затрудняет определение влияния сроков доставки, количества доставленных клеток и места доставки на приживание МСК. Кроме того, нет стандартных протоколов для выделения стандартных анализов *in vivo*, которые могли бы продемонстрировать идентичность МСК до терапевтического введения. Большинство обсуждаемых механизмов были изучены на мышах, а терапевтический потенциал МСК в ранах человека в настоящее время подтверждается лишь небольшим количеством клинических исследований [194]. Таким образом, это направление еще требует дальнейшего изучения.

В мета-анализе N. Burgos Alonso (2017) описан клинический опыт лечения трофических язв с использованием двух категорий биологических адъювантов [162]. Результаты десяти контролируемых исследований, которые включены в этот систематический обзор, подтверждают необходимость использования адъювантов на основе МСК для улучшения заживления ран, но данные исследования достаточно низкого качества. Кроме того, нет единообразия в использовании биологических материалов.

Что касается продуктов, полученных из тромбоцитов, в 18 контролируемых исследованиях, где изучалась их эффективность при хронических ранах на нижних конечностях, но неоднородность продуктов и протоколов препятствовало адекватному качественному и количественному синтезу. В целом, нет достаточных оснований для начала применения указанных биопластических веществ в рутинной практике. Необходимы дальнейшие клинические исследования [129].

Еще одна методика заживления хронических ран - применение *in vivo* на мышцах биоинженерного тканевого лоскута [235]. Используется капиллярная сеть эндотелиальных клеток, индуцированная человеческими плюрипотентными стволовыми клетками (hiPSC ECs), в пористом каркасе *in vitro*, который при трансплантации через сосудистую ножку мышцы *in vivo* образовывал функциональный тканевый лоскут с кровотоком мышцы в

человеческих капиллярах. Данный метод далек от внедрения в клиническую практику.

Биопластические материалы в лечении хронических ран могут быть использованы как системы доставки нуклеиновых кислот, что позволяет увеличить показатели их поглощения. Подобные системы доставки можно сделать из биосовместимых, биоразлагаемых наночастиц-полимеров, к которым относится поли-1-молочная кислота. Результаты трансфекции *in vitro* и хорошие показатели жизнеспособности клеток-реципиентов показали, что наночастицы можно использовать в качестве носителей для доставки генов. [200]. Содержащиеся пористые гидрогели, инкапсулирующие плазмидную ДНК VEGF, ведут к ряду проангиогенных эффектов и ускорению процесса заживления диабетических ран [182]; [253].

Биопластические материалы животного происхождения могут использоваться в лечении хронических ран для того, чтобы имитировать состояние экстрацеллюлярного матрикса раны и обеспечить каркас фибробластам для отложения коллагена. Была предложена терапия на основе экстрацеллюлярного матрикса [163]. В другой работе было показано, что лиофилизированная подслизистая оболочка тонкой кишки свиньи может также служить своеобразным экстрацеллюлярным матриксом раны [222].

Протеин шелка, фиброин, представляет собой эффективный каркасный материал, обеспечивающий тонкую сетку для роста клеток и улучшения заживления ран [189]. В исследовании Н.Н. Потекаева (2015) описаны формы искусственной кожи, а также модели двух- и трехмерной искусственной кожи, прикладные аспекты применения для лечения хронических ран [105]. Однако перспективы использования вышеуказанных методов и искусственной кожи для лечения пациентов с СДС сомнительны.

В исследовании В.Ж. Корокина (2019) описан способ получения биоматериалов на основе наночастиц гидроксиапатита и суспензии коллагена, которые были получены из отходов рыбного производства, в результате

которого происходит образование частично минерализованных фибрилл коллагена [70]. Данный способ далек от практического применения.

Описан опыт применения *in vivo* льняной ткани из трансгенных растений со сверхэкспрессией фенольных кислот и флавоноидов и полигидроксibuтирата [183]. Указанные куски ткани, а также водные экстракты из тканей совместно культивировали с клетками кожи человека: кератиноцитами, фибробластами, дермальными микрососудистыми эндотелиальными клетками. Ткани из трансгенных растений W92 и M48 способствовали пролиферации кератиноцитов и фибробластов. Водные экстракты из льняной ткани уменьшали пролиферацию моноцитоидных клеток и уменьшали окислительный выброс в активированных клетках THP1 и ускоряли скорость миграции дермальных микрососудистых клеток. По данным этого исследования, имеются перспективы для разработки новых типов повязок, способных улучшить заживление ран кожи.

Описан метод получения бактериальной целлюлозы от *Glucanacetobacter hansenii*, которая представляет собой биопленку с высокой степенью кристалличности, которую можно использовать для заживления ран. В этом исследовании полимерные композиты были получены в присутствии гиалуроновой кислоты, выделенной из куриного гребня, в разные дни ферментации. Результаты показывают, что полимерные композиты могут быть получены *in situ* [172].

Биосовместимость бактериальной целлюлозы и ценность гиалуроновой кислоты в качестве компонента внеклеточного матрикса делают полимерные композиты перспективными биоматериалами для тканевой инженерии [230].

Есть методика, основанная на использовании в качестве биопластического материала обработанного порошка мембраны яичной скорлупы. Протеомный анализ порошка выявил 110 белков, включая структурные белки, такие как коллаген и богатые цистеином мембранные белки яичной скорлупы. Влияние порошка на заживление ран исследовали на

модели раны на мышах с последующей гистологической оценкой. Клинические испытания на людях не проводились [151].

Труднее всего поддаются заживлению хронические раны в связи с медленным течением восстановительных процессов и большим риском нагноения [127]. При лечении подобного вида ран важным является их заживление в условиях влажной среды. Определенный уровень влажности обеспечивает в области раны необходимые условия для заживления [30]; [33]. Однако, чрезмерное выделение выпота нарушает данный процесс. В таких случаях имеется возможность для использования биопластических материалы на основе рассасываемых полимеров.

В работе Н.Д. Олтаржевской (2019) представлены материалы, отражающие биоинженерный потенциал полисахаридов при лечении ран [100]. Рассасываемые полимеры выступают в роли объемообразующего агента, а также индуцируют ангиогенез и регенерацию [2]. Описаны способы лечения больных с хроническими ранами на стопах при помощи обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в сочетании с покрытием «Коллост» [37]; [102]; [138]. Метод также эффективен при использовании в других локализациях [75]. В ходе указанных исследований обоснована эффективность использования коллагена.

Действительно, в настоящий момент, среди биоматериалов наиболее распространенным является коллаген – соединительно-тканый фибриллярный трехспиральный белок с молекулярной массой около 300 кДа [7]. Активный коллаген I типа успешно применяют в регенеративной медицине [4]. Данный белок является основным структурным белком и составляет примерно треть всего белка в организме. В реконструктивной медицине используют кадаверную и животную, обработанную специальным образом дерму, сухожилия и dura mater [4].

Преимущества биоматериалов на основе коллагена основаны на его низкой токсичности и иммуногенности, способности к биodeградации [127]. Одним из свойств коллагена является способность контактировать и

направлять клетки с возможностью восстановления нормальной анатомии ткани [187].

Механизм эпителизации предполагает контакт коллагена и раневой области. Для эффективной миграции и переориентации клеток, предполагается применение коллагена 1 типа [69], предназначенного для создания управляемого контакта эпителиальных клеток и фибробластов [179]. Кроме того, коллаген связывает клетки, формируя новую, здоровую ткань. При связывании биопластического материала с раной, фибробласты, с поверхности раны мигрируют на него, в рамках чего формируются новые коллагеновые волокна, после чего, коллагеновый биопластический материал постепенно распадается [186].

Современные технологии позволили создать саморассасываемый имплант, основанный на коллагене и предназначенный для лечения болезней соединительной ткани [228]. Подобный имплант позволяет управлять процессом заживления и рассасывания внутри раны [237].

Другим естественным компонентом внеклеточного матрикса является гиалуроновая кислота, которая часто используется в реконструктивной и пластической медицине [172]. Данный компонент обладает высокой гидрофильностью, способствует формированию оптимального внеклеточного матрикса для восстановления пораженных органов, а также предотвращает формирование рубцовых контрактур [244]. О его других преимуществах было указано выше.

Материал гистозэквивалент-биопластический «G-DERM» - новый отечественный биологический имплантат, созданный для лечения операционных повреждений соединительной ткани, ожоговых поверхностей, а также длительно незаживающих ран. Он представлен в виде пластинчатого полимера гиалуроновой кислоты (9/10) и коллагена (1/10) в форме тонкой плоской эластичной пластины [86]. Данный материал создает условия для заживления ран за счет упорядоченного роста грануляций, а также

осуществляет восстановление клеточных слоев при дефектах покровных тканей.

Завершая данную главу, посвященную теме лечения СДС, стоит затронуть аспект формирования рубцовой ткани на месте хронической раны. По современным понятиям, рубец – это разрастание волокнистой соединительной ткани на месте предшествующей раны, служащее для поддержания гомеостаза организма [181].

Классификация рубцов достаточно обширна, предложено большое количество факторов и критериев, позволяющих классифицировать рубец как нормо-, гипо-, гипертрофический, а также стабильный и нестабильный. Среди таких критериев исследователи отмечают: локализация, размер, цвет, показатели васкуляризации, и другие [177]; [256]. Для настоящего исследования это имеет первоочередное значение, так как гипертрофический рубец, расположенный на участках повышенного давления на стопе, имеет ощутимо больших риск развития рецидива хронической раны.

Подводя итоги данной главы, стоит отметить, что тема местного лечения хронических ран у пациентов, страдающих СДС, является не до конца изученной, проблема далека от решения. В частности, не полностью изучены аспекты местного лечения с применением биоматериалов, не разработано «идеальное» биологическое покрытие, которое могло бы стать «золотым стандартом» в лечении хронических ран, не регламентированы точные параметры и этапы использования вакуумной аспирации, а также есть пути улучшения результатов лечения за счет медикаментозной поддержки.

Также нерешенной является проблема оценки параметров раны: ее глубины, площади. Кроме этого, имеются возможности для оптимизации местного лечения хронических ран за счет правильно подобранных повязок.

Данное исследование будет посвящено изучению аспектов комплексного лечения хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы при помощи этапной вакуум-терапии,

биоэластического материала на основе коллагена и гиалуроновой кислоты, а также комплекса консервативного лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа представляла собой рандомизированное проспективное контролируемое неслепое исследование, которое было проведено 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.

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое проводили в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации и действующим законодательством РФ.

Критерии включения в исследование: 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.

Критерии исключения из исследования: наличие флегмоны стопы, анаэробной инфекции в ране, злокачественных новообразований, заболеваний соединительной ткани, хронической болезни почек (ХБП) 4-5 ст., декомпенсации соматических заболеваний.

В день поступления всем пациентам проводили радикальное хирургическое вмешательство. Послеоперационное лечение имело три этапа. На первом этапе все пациенты получали в местном лечении вакуум-терапию в непрерывном, а на втором этапе в ступенчатом режиме.

На третьем этапе лечения испытуемые были разделены на две группы: основную - 53 (50,9%) больных, и группу сравнения - 51 (49,1%) человек. В основной группе в местном лечении 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. Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ) был выбран 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 оперативного лечения. Ближайшими считали результаты, полученные к 3 месяцу исследования - оценивали процент пациентов с полной/неполной эпителизацией ран и ранними рецидивами. Отдаленными считали результаты, полученные к 12 месяцам исследования - исследовали частоту рецидивов, морфологические показатели сформировавшегося рубца стопы и показатели качества жизни пациентов. Рецидивом считали образование раны на месте ранее эпителизированной хронической раны.

2.2. Методы исследования

Все пациенты прошли комплекс обследований. Выясняли жалобы больных, анамнез, проводился клинический осмотр, а также лабораторные и инструментальные исследования.

Клинический осмотр

Во время расспроса больных обращали внимание на жалобы: чувство онемения, жжения, покалывания в стопах. Выясняли, присутствует ли боль в области раневых дефектов. Также при сборе анамнеза акцентировали внимание на стаж СД, характер его течения, препараты, снижающие уровень глюкозы крови. Во время клинического осмотра оценивали состояние стоп и нижних конечностей в целом: состояние ногтей, кожных покровов, кожную температуру, периферическую артериальную пульсацию. Более детально описывали локализации избыточного давления, деформацию стоп и пальцев, размеры, состояние раны и ее краев.

Пациентам обеих групп предлагали заполнить опросник нейропатического симптоматического счета (НСС), предложенный D. Ziegler (1995). Каждый показатель в таблице имеет градацию от нуля до двух баллов. Общая сумма более 7 баллов говорит о тяжелой нейропатии [18]; [219].

Наличие у пациентов нейропатии нижних конечностей (моторной, автономной и сенсорной) было доказано по данным исследования четырех видов кожной чувствительности. Объективный расчет у пациентов обеих групп проводили по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС). Сумма более 5 баллов свидетельствовала о наличии полинейропатии [18].

Лабораторные методы исследования

В день поступления в стационар, до проведения хирургического вмешательства, проводили лабораторные исследования: определение уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина, коагулограммы, общего анализа крови, общего анализа крови, биохимического анализа крови; определение антител вирусного гепатита В, антител вирусного гепатита С классов М и G, антител к ВИЧ классов М и G; проведение реакции Вассермана, анализа общего кальция в крови, липидограммы, анализа общего фосфора крови, анализа уровня хлоридов в крови, анализа щелочной фосфатазы в крови, анализ на микроальбуминурию.

Кроме этого, проводили микробиологические исследования раневого отделяемого на наличие возбудителей газовой гангрены и неспорообразующих анаэробных микроорганизмов; микологическое исследование на наличие грибов рода *Candida*; бактериальное исследование кости на наличие анаэробных микроорганизмов, определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Список лабораторных методов исследования, которые применяли в ходе контроля за состоянием больных и течением послеоперационного процесса в стационаре, включал в себя: исследование уровня глюкозы, общий анализ

крови развернутый, исследование клиренса креатинина, анализ мочи общеклинический, биохимический анализ крови, коагулограмма.

Инструментальные методы исследования

Пациентам обеих групп, перед началом лечения выполняли инструментальные методы исследования: эхокардиографию, электрокардиографию, рентгенографию легких, УЗИ артерий и вен нижних конечностей, фиброгастродуоденоскопию, транскутанную оксиметрию

Всем 104 исследуемым выполняли рентгенографию стоп в двух стандартных проекциях для определения локализации деструкции костной ткани в проекции раневого дефекта (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Рентгенограмма левой стопы в прямой проекции в день поступления пациента В., 56 лет, основная группа. На рентгенограмме имеются очаги просветлений разной формы и размера с нечёткими размытыми контурами в кортикальном слое, губчатом веществе в проекции основной фаланги 4,5 пальца и головки плюсневой кости.

Всем 104 пациентам в день поступления проводили транскутанную оксиметрию tcrO_2 при помощи аппарата «ТСМ 4» (Radiometer, Дания) в трех точках: в переднем отделе тыла стопы над 2 плюсневой костью, в переднем

отделе подошвенной части стопы под 2 плюсневой костью и верхнем отделе голени над большеберцовой костью, в лежащем положении пациента в течение 15 минут после предварительной калибровки аппарата.

Всем 104 больным при поступлении выполняли УЗДГ артерий и вен нижних конечностей пораженной и контралатеральной нижней конечности для диагностики состояния артериального русла и исключения венозного тромбоза на аппарате «Accuson S2000» (Siemens, Германия) (Рисунок 2).

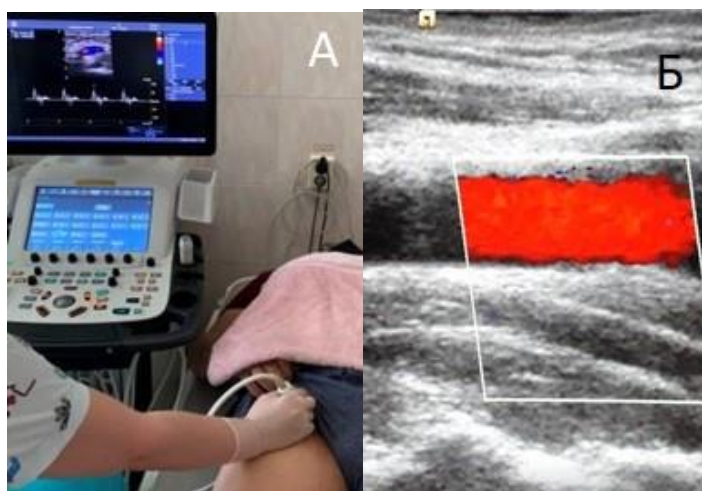


Рисунок 2 - УЗДГ артерий правой нижней конечности пациента Р., 61 лет, основная группа. А – выполнение исследования; Б - УЗДГ верхней трети поверхностной бедренной артерии справа; кровоток по артерии магистральный, трехфазный; отмечается утолщение комплекса интима-медиа до 1,2 мм; гемодинамически значимых стенозов нет.

Цитобактериологическое исследование.

Пациентам обеих исследуемых групп проводили цитобактериологическое исследование раны в день поступления, на 14 и 28 дни наблюдения. Препараты, которые применяли в рамках медикаментозного лечения высушивали рану, а после проводили окраску мазка по методу Романовского-Гимзы. Изучали клеточную структуру раны.

С учетом этого проводили анализ активности фагоцитоза в день поступления и на 28 день исследования. Фагоцитарный индекс отражает

количество бактерий, расположенных внутри одного фагоцита (референсные значения от 3 до 12 усл.ед.). Фагоцитарное число помогает интерпретировать показатели клеточного иммунитета и определяет число фагоцитов, принимающих участие в фагоцитозе (референсные значения 55-75%) [162].

Также, в указанные сроки анализировали мазки посредством шести типов цитогрaмм по Покровской и Макарову: некротическая (Н), дегенеративно-воспалительная (ДВ), воспалительная (В), воспалительно-регенераторная (ВР), регенераторно-воспалительная (РВ) и регенераторная (Р) [15]; [246].

Измерение площади кожного дефекта и глубины раны

В первые сутки после оперативного лечения, а также в динамике на 7, 14, 28 сутки и через 3 месяца проводили измерение площади, глубины раны, площади относительной площади эпителизации (по отношению к исходным показателям) при помощи предложенного «Устройства для измерения площади кожного дефекта и глубины раны» (патент РФ на полезную модель №190708 от 9.07.2019).

Оценка качества сформированных рубцов

В ходе исследования проводили оценку качества формирования рубцов по Ванкуверской шкале, предложенной Sullivan (1990) [176]; [184]. При этом суммарный показатель 5 баллов и более говорил о гипертрофическом характере рубцовой ткани (Таблица 1).

Исследование васкуляризации рубца проводили посредством прижатия пальца, пока кожа не побледнеет. Кроме того, сравнивали аналогичные участки обеих конечностей в рамках оценки эластичности рубца. Высоту рубца измеряли посредством использования указанного в предыдущей главе устройства.

Таблица 1 - Ванкуверская шкала оценки качества сформированного рубца.

Параметр	Характеристика рубца	Баллы
Кровоснабжение	Обычный	0
	Розовый	1
	Красный	2
	Ярко-красный	3
Цвет	Обычный	0
	Гипопигментация	1
	Смешанная пигментация	2
	Гиперпигментация	3
Упругость	Обычный	0
	Эластичный	1
	Упругий	2
	Плотный (несжимаемый, но смещаемый)	3
	Спаянный с тканями, приводящий к натяжению	4
	Контрактура	5
Толщина	Рубец, не возвышающийся над поверхностью кожи	0
	<0,2 см	1
	0,2-0,5 см	2
	>0,5 см	3

Оценка качества жизни пациентов исследуемых групп

В первый день лечения все пациенты проходили исследование показателей качества жизни по опроснику SF-36, предложенному John E. Ware и Cathy D. Sherbourne (1992) [139]. Указанный опросник включает в себя 11 разделов и предназначается для определения психологического и физического самочувствия. Опросник включает 36 вопросов, разбитых на 8 шкал и находящихся в интервале от 0 до 100 баллов. Все представленные в опроснике шкалы учитывают оценку двух базовых показателей – физического и психологического аспектов здоровья.

Исследование повторяли через 12 месяцев при оценке отдаленных результатов, при этом за благоприятный результат принимали отсутствие рецидива хронической раны, улучшение качества жизни согласно опроснику SF-36 более 10% от исходного. К неблагоприятному исходу относили появление рецидива, декомпенсацию СД и снижение качества жизни по упомянутому опроснику.

Методы статистической обработки результатов

В соответствии со структурой исследования, применяли методы математической статистики, включающие основные статистические параметры, используемые для эмпирического исследования.

Для используемых в ходе исследования четырехпольных таблиц, число степеней свободы равно: $f_{2 \times 2} = (2 - 1) * (2 - 1) = 1$.

Проверка распределения на нормальность осуществляется с помощью критерия Шапиро-Уилка. Критерий Шапиро-Уилка является специальным критерием нормальности. Критерий достаточно надежен при объеме выборки $8 \leq n \leq 70$

Для применения критерия Шапиро-Уилка на основе значений выборки строится вариационный ряд. Расчетное (эмпирическое) значение критерия рассчитывается по следующей формуле:

$$W_{расч} = B^2 + S^2$$

где:

S^2 – сумма квадратов отклонений значений выборки от среднего значения. S^2 рассчитывается по формуле:

$$S^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

где

x_i – значение i наблюдения,

$\bar{x}$ – среднее значение выборки

B^2 получается по формуле:

$$B^2 = \left[\sum_{i=1}^{\frac{n}{2}} a_i (x_{n-i+1} - x_i) \right]^2$$

где

i – номер элемента в вариационном ряду

a_i – уровень значимости оценки распределения

Расчетное $W_{\text{расч}}$ сравнивается с табличным значением $W_{\text{табл}}$ и, если $W_{\text{расч}} > W_{\text{табл}}$, гипотеза о нормальности распределения не отвергается при заданном уровне значимости α . Обычно, в исследованиях в качестве уровня значимости берется $\alpha = 0,05$. Z-тест (z-критерий Фишера) – это статистический критерий, применяемый для проверки альтернативной гипотезы - наличие статистического различия между средними двух выборок, против нулевой гипотезы – отсутствие статистического различия.

Для применения критерия необходимо, чтобы исходные данные имели нормальное или приближенное к нормальному распределение. Также, размер выборки должен быть достаточно большой ($n > 30$). Формула для расчета значения z-тест имеет следующий вид:

$$Z_{\text{расч}} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{\sigma_x^2}{n_x - 1} + \frac{\sigma_y^2}{n_y - 1}}}$$

где

$\bar{x}, \bar{y}$ - выборочные средние значения,

σ_x^2, σ_y^2 – выборочные дисперсии

n_x, n_y – объем выборки (количество наблюдений)

Значение $Z_{\text{расч}}$ сравнивается с критическим значением $Z_{\text{крит}}$. В случае, если $Z_{\text{расч}} < Z_{\text{крит}}$, то нулевая гипотеза отвергается и средние значения двух выборок считаются статистически различными.

Повышение абсолютной пользы ($P_{\text{абс}}$) представляет собой разницу частоты благоприятных исходов в группах. Снижение абсолютного риска ($P_{\text{абс}}$) - разница между частотой неблагоприятных исходов в группах. Повышение относительной пользы ($P_{\text{отн}}$) представляет собой разницу благоприятных исходов в группах, поделенную на число благоприятных исходов в группе сравнения (по модулю). Снижение относительного риска рецидива ($P_{\text{отн}}$) представляет собой разницу неблагоприятных исходов в

группах, поделенную на число неблагоприятных исходов в группе сравнения (по модулю).

2.3. Характеристика пациентов исследуемых групп

Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту представлено в Таблице 2, а оценка достоверности данных в Таблице 3.

Таблица 2 - Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту и полу

Возраст	Пол								Итого	%
	Жен.				Муж.					
	Абс.		%		Абс.		%			
	Осн.	Срав.	Осн.	Срав.	Осн.	Срав.	Осн.	Срав.		
40-49	10	8	9,6	7,7	6	7	5,7	6,8	31	29,8
50-59	7	7	6,8	6,8	9	11	8,6	10,6	34	32,7
60-69	7	8	6,8	7,7	5	3	4,8	2,9	23	22,1
70-75	5	4	4,9	3,8	4	3	3,8	2,9	16	15,4
Итого	29	27	27,9	26,1	24	24	23	23	104	100

Таблица 3 - 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

В соответствии с полученными данными, трудоспособными оказались 58 (55,8%) пациентов. Медиана по возрасту пациентов составила 56,4 лет. В рамках разделения пациентов по полу, было выделено 48 (46,2%) мужчин и 56 (53,8%) женщин.

Средняя продолжительность СД у представленных в когорте пациентов составляла $13,1 \pm 2,2$ лет, а дефект на стопе в среднем имелся во временном промежутке от 2 до 12 месяцев и составлял $6 \pm 2,2$ мес. У 14 (13,5%) человек рана стопы была первичная, а у 90 (86,5%) пациентов имелся рецидив раны по анамнезу.

Пациентам обеих групп предлагали заполнить опросник НСС. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Оценка выраженности частоты и интенсивности симптомов диабетической нейропатии (опросник НСС) у пациентов исследуемых групп

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

Оценку кожной чувствительности у пациентов исследуемых групп проводили по шкале НДС. Результаты продемонстрированы в Таблице 5.

Таблица 5 - Оценка кожной чувствительности нижних конечностей у пациентов в исследуемых группах по шкале НДС, средние значения

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

На основании вышеуказанных четырех таблиц был сделан вывод о сопоставимости исследуемых групп по полу, возрасту, признакам нейропатии нижних конечностей.

В соответствии с предложенным курсом лечения, инсулинотерапию получали 27 (50,9%) пациентов основной группы и 24 (47%) больных группы сравнения ($\chi^2 = 0,170$). Таблетированные сахароснижающие препараты получали по 24 пациента каждой группы – 45,3% и 47% соответственно ($\chi^2 = 0,270$).

Комбинированную терапию, включающую таблетированные сахароснижающие препараты в сочетании с инсулинотерапией получали 2 (3,8%) и 3 (6%) пациента основной и сравнительной группы соответственно ($\chi^2 = 0,401$, поправка Йейтса = 0,839). В процессе исследования 81 пациент отметил наличие какой-либо патологии - 43 (81,1%) и 38 (74,5%) больных

соответствующих групп. Характеристика пациентов исследуемых групп по сопутствующим заболеваниям представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика сопутствующих заболеваний пациентов исследуемых групп

Группы сравнения	Основная n=53	Сравнения n=51	Всего n=104	Крите- рий Пирсона χ^2	Поправ- ка Йейтса	Уровень значимос- ти (p)
Сопутствующие заболевания						
Сопутствующая патология выявлена	43	38	81	0,312	0,229	p>0,05
Сопутствующая патология не выявлена	10	13	23	0,912	0,790	p>0,05
Осложнения СД: нефропатия, ретинопатия	18	16	34	0,011	0,0020	p>0,05
ИБС	13	15	28	0,930	0,779	p>0,05
Ожирение III и IV степени	6	5	11	0,021	0,004	p>0,05
Гипертоническая болезнь	36	34	70	0,159	0,030	p>0,05
ИБС+АГ	13	15	28	0,112	0,004	p>0,05
Хронические заболевания органов ЖКТ	7	8	15	0,465	0,220	p>0,05
Другие сопутствующие заболевания	7	6	13	0,007	0,012	p>0,05

Исходя из вышеуказанной таблицы, выраженная кардиологическая патология: ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией (ИБС+АГ) имела у 13 (24,5%) пациентов основной группы и

15 (29,4%) больных группы сравнения. Количество курильщиков в обеих группах: 5 (9,4%) пациентов в основной и 4 (7,8%) человек в группе сравнения.

Хронические заболевания ЖКТ включали: язвенную болезнь желудка (вне обострения), грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (без признаков дисфагии) и хронический панкреатит (вне обострения). К другим сопутствующим заболеваниям в стадии компенсации были отнесены: бронхиальная астма (не требующая приема гормонов), аутоиммунный тиреоидит, дорсопатия.

Распределение пациентов по стадии поражения на стопе представлено в Таблице 7.

Таблица 7 - Распределение пациентов исследуемых групп по стадии поражения Wagner

Стадия по Wagner	Группы пациентов				Критерий Пирсона χ^2	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p) p>0,05	Всего n=104	
	Основная группа n=53		Группа сравнения n=51						
	Абс.	%	Абс.	%				Абс.	%
II	31	58,5	29	56,9	0,042	0,017	p>0,05	60	57,7
III	22	41,5	22	43,1	0,196	0,067	p>0,05	44	42,3

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 сравнительной группе (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).

Распределение больных исследуемых групп по локализации поражения и стадии Wagner отражено в Таблице 8.

Таблица 8 - Распределение пациентов исследуемых групп по локализации и стадии поражения по Wagner.

Локализация гно- некротического поражения	Группы пациентов				Критерий Пирсона χ^2	Поправка Йейтса	Уровень значи- мо сти (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
Тыльная поверхность стопы Wagner II	8	15,1	7	13,7	0,258	0,156	p>0,05	15	14,4
Подошвенная поверхность стопы 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

На основании вышеуказанных данных можно сделать вывод, что по локализации, стадии поражения по Wagner достоверных отличий между группами не было.

По данным УЗДГ артерий нижних конечностей у всех 104 (100%) больных в той или иной степени отмечались признаки кальциноза артерий нижних конечностей, преимущественно в подколенно-берцовом сегменте. Степень стеноза артерий голени в процентном выражении не оценивалась ввиду низкой информативности. У 48 (90,6%) пациентов основной группы и

45 (90,1%) больных группы сравнения на берцовых артериях кровотоки расценивали как магистральный (критерий Пирсона χ^2 0,102; поправка Йейтса 0,101) а у оставшихся 5 (9,4%) человек и 6 (11,7%) исследуемых групп, как магистральный измененный; у них отмечался гемодинамически незначимый стеноз подколенной артерии в пределах 30-50% (критерий Пирсона χ^2 0,076; поправка Йейтса 0,005). Объективных признаков ишемии нижних конечностей не было обнаружено у пациентов.

По данным УЗДГ вен нижних конечностей у 50 (94,3%) пациентов основной группы и 47 (92,1%) больных группы сравнения патологии венозной системы выявлено не было (критерий Пирсона χ^2 0,219; поправка Йейтса 0,221) а у оставшихся 3 (6%) человек и 4 (7,8%) исследуемых соответствующих групп обнаружены признаки повышения гидрофильности подкожной клетчатки обеих голеней, который расценивали как лимфостаз вторичного генеза на фоне сопутствующей кардиальной патологии и как побочная реакция на прием препаратов-блокаторов кальциевых каналов было (критерий Пирсона χ^2 0,050; поправка Йейтса 0,001).

По данным транскутанной оксиметрии в обеих группах у всех 104 пациентов показатель $t_{sp}O_2$ был выше 50 мм рт. ст. Показатель $t_{sp}O_2$ у пациентов в основной группе составил в среднем $61,4 \pm 3,6$ мм. рт. ст. , а у больных группы сравнения $62,7 \pm 3,9$ мм. рт. ст. (критерий Пирсона χ^2 0,0104; поправка Йейтса 0,005). Достоверных отличий по данным транскутанной оксиметрии в группах не было. На основании вышеуказанных данных можно сделать вывод, что показатели кровотока и оксигенации у пациентов исследуемых групп статистически не отличались.

2.4. Методы лечения у пациентов исследуемых групп

Все исследуемые, начиная со дня поступления, получали лечение, направленное на коррекцию гипергликемии согласно современным алгоритмам [40].

Для лечения нейропатии всем пациентам назначали тиоктовую кислоту 600 мг в сутки внутривенно струйно медленно и витамины группы В (комбилипен) по 2 мл внутримышечно, курсом 10 дней.

Всем пациентам в день поступления из хронической раны брали посев на флору и чувствительность к антибиотикам. Исследуемым обеих групп проводили эмпирическую антибактериальную терапию: амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г (1000 мг+200 мг), разведенные в 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида внутривенно капельно в течение 30 минут с интервалом 8 часов, курсом 7 дней. Начиная 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. При наличии раны на тыле стопы проводили хирургическую обработку, некрэктомию. У пациентов, со стадией поражения Wagner II, у которых хроническая рана располагалась на подошвенной поверхности стоп, выполняли хирургическую обработку, некрэктомию.

Краевую резекцию кости/резекция сустава выполняли у пациентов с поражением на подошвенной поверхности стопы при стадии поражения Wagner III; при этом рану не ушивали первично в связи с наличием большого кожного дефекта, неубедительных данных об отсутствии инфекции и рубцовым изменением тканей. При наличии глубокой язвы, остеомиелита пальца выполняли ампутацию пальца. У больных, которые были переведены из других лечебных учреждений и ранее перенесли метатарзальную ампутацию стопы и у которых имелось частичное расхождение краев послеоперационной раны, проводили хирургическую обработку, некрэктомию.

У 5 (9,4%) больных основной и 5 пациентов (9,8%) группы сравнения с расположением ран на пальцах (стадия Wagner III) во всех случаях проводили экзартикуляцию пальца. У всех 8 (15,1%) исследуемых основной и 7 (13,7%) больных группы сравнения с расположением раны на тыле стопы и стадией

поражения Wagner II выполняли оперативное вмешательство в объеме хирургической обработки раны, некрэктомии. У всех 23 (43,4%) пациентов основной группы и 22 (43,1%) больных группы сравнения с локализацией раны на подошвенной поверхности стопы и стадией поражения Wagner II выполняли оперативное вмешательство в объеме хирургической обработки раны, некрэктомии (Таблица 9).

Таблица 9 - Проведенные хирургические вмешательства в день госпитализации у пациентов исследуемых групп

Локализация хронической раны		Вид операции						z-тест (критическое значение z-оценки = 1,6449)
		Экзартикуляция пальца		Хирургическая обработка, некрэктомия		Краевая резекция кости, сустава		
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Пальцы стопы стадия 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	
Тыльная поверхность стопы стадия 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	
Подошвенная поверхность стопы стадия 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	
Подошвенная поверхность стопы стадия 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 стадия 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 локализации раны на подошвенной поверхности стопы и стадией поражения Wagner III проводили краевую резекцию кости, сустава: 12 (22,6%) пациентов основной группы и 13 (25,5%) больных группы сравнения. При этом у всех пациентов данной категории рану первично не ушивали в связи с наличием большой площади кожного дефекта, рубцово-измененных тканей и неубедительными данными об отсутствии инфекции.

У пациентов, переведенных из других лечебных учреждений, перенесших метатарзальную ампутацию стопы с частичным расхождением краев послеоперационной раны (стадия Wagner III) проводили хирургическую обработку, некрэктомию: 5 (9,4%) пациентов основной группы и 4 (7,8%) больных группы сравнения. Подробно оперативные вмешательства отмечены в Таблице 9.

Стоит добавить, что у 1 (5,2%) из пациентов группы сравнения дополнительно проводили некрэктомию в раннем послеоперационном периоде после ампутации пальца. Среди пациентов основной группы у 1 (1,87 %) больного развилось кровотечение из послеоперационной раны, которое было остановлено при помощи электрокоагуляции, что потребовало повторного наложения вакуум-системы.

В группе сравнения у 2 (3,87 %) пациентов в послеоперационном периоде возникло кровотечение из послеоперационной раны, которое остановлено так же при помощи электрокоагуляции раневой поверхности; система вакуум-аспирации наложена повторно. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что исследуемые группы больных однородны и методы оперативного лечения, примененные в них достоверно не отличались.

После операции проводили разгрузку стопы в виде хождения на костылях или при помощи кресла-каталки. Обработку ран на стопе проводили при помощи ультразвукового диссектора-аспиратора «Sonoca-180» (Soring, Германия) (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Ультразвуковой диссектор-аспиратор «Sonoca-180» (Soring, Германия).

После выполнения операции лечение пациентов основной группы проводили в три этапа по предложенному способу (патент РФ на изобретение №2737491 от 1.12.2020). При этом на третьем этапе в местном лечении пациентов основной группы использовали гистоеквивалент-биопластический материал «G-DERM». В группе сравнения схема лечения была аналогичной, но отличалась лишь тем, что на третьем этапе локальное лечение проводили с применением заживляющей раневой повязки Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ).

Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ) применяли следующим образом: после вскрытия повязку накладывали так, чтобы она полностью накрывала кожный дефект и выступала за его края на 0,5 см. Через несколько минут снимали второй защитный слой. Сверху накладывали бинтовую марлевую повязку. Смену повязки проводили ежедневно.

У пациентов основной группы, у которых рана располагалась на тыле стопы, пластинку биоматериала «G-DERM» фиксировали при помощи разработанного устройства «Фиксатор повязки для ран на тыле стопы» (патент РФ на полезную модель №190857 от 15.07.2019), а у больных группы сравнения – при помощи бинтовой повязки.

В основной группе у пациентов, перенесших метатарзальную ампутацию стопы повязку фиксировали при помощи разработанного устройства «Фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации» (патент РФ на полезную модель №211037 от 07.12.2021), а в группе сравнения – при помощи бинтовой повязки.

Таким образом, из изложенного материала можно сделать вывод, что изучаемые группы были сопоставимы по основным показателям, а подходы к лечению были схожими; основным отличием в лечении был материал, который применен в местном лечении.

ГЛАВА 3. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ РАН У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.

3.1. Клиническое обоснование эффективности предложенного способа лечения

Лечение пациентов основной группы проводили по предложенному способу (патент РФ на изобретение №2737491 от 1.12.2020). Метод включает в себя три этапа лечения.

Длительность первого этапа составляла 7 дней. Он включает в себя следующие манипуляции: после операции на стопе после тщательного гемостаза на рану накладывали губку Vivano Med Foam (Hartmann, Германия) (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Губка Vivano Med Foam (Hartmann, Германия).

Губку вырезали индивидуально по форме раны. Поверх Vivano Med Foam (Hartmann, Германия) наклеивали стерильную липкую пленку Hydrofilm (Hartmann, Германия) таким образом, чтобы пленка заходила на края неизменной кожи внахлест, липкой стороной к ране. В проекции раневого дефекта на пленке вырезали окошко размером 2х3 см, к которому приклеивали порт «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. Аппарат включали только после достижения тщательного гемостаза (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Аппарат вакуумной аспирации «VivanoTec S042 NPWT» (Hartmann, Германия).

На первом этапе лечения 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.

Ко второму этапу терапии переходили на 8 сутки лечения. Продолжительность второго этапа составляла 7 дней. При помощи аппарата вакуумной аспирации продолжали создавать над раной отрицательное давление, при этом 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. Второй этап продолжался 7 дней до перехода раневого процесса в фазу регенерации.

На втором этапе проводили медикаментозное лечение. После окончания курса парентерального введения Вессел ДУЭ Ф (сулодексид) назначали перорально по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день, курсом 6 недель.

На 14 сутки стационарного лечения переходили к третьему этапу лечения, который проводился в условиях дневного стационара. Проводили медикаментозное лечение, одинаковое для всех пациентов. После окончания приема тромбозима 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.

На третьем этапе в основной группе перевязки выполняли при помощи гистозэквивалент-биопластического материала «G-DERM» (РФ) по предложенному способу. Он применялся таким способом: предварительно пластину «G-DERM» погружали в 0,9% раствор натрия хлорида на 5 минут. Формировали лоскут по размерам и контурам кожного дефекта.

Полученный лоскут укладывали гладкой поверхностью на рану и расправляли до плотной фиксации по рельефу кожного дефекта, удаляли пузырьки воздуха (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Внешний вид стопы пациента Е., 52 лет, основная группа, на 14 сутки после экзартикуляции 1,2 пальцев правой стопы. На рану наложена пластина «G-DERM».

После наложения материала «G-DERM» раневой дефект 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 с интервалом 1 раз в 7 дней. Биодеструкция материала «G-DERM» происходила в течение 10 дней. При необходимости производили повторные аппликации материала «G-DERM» до полной эпителизации раны.

Стоит отметить, что при лечении хронических ран у пациентов с СДС важным является улучшение макро- и микроциркуляции. Обычные способы терапии направлены на снятие спазма периферических сосудов и, при обтурации периферического русла микротромбами, не эффективны. За счет лизиса тромбов улучшается микроциркуляция, которая страдает у пациентов с СД, особенно при наличии гнойно-некротических осложнений СДС.

Тромболизис, который применяли на первом этапе предложенного способа лечения, благотворно влияет на окислительную функцию нейтрофилов крови и тканевых макрофагов стимулирует периферический кровоток, а также снижает динамическое сосудистое сопротивление и имеет кардиопротективный эффект.

Противовоспалительный эффект прерывает ремоделирование сосудистой стенки и способствует восстановлению эндотелия. Кроме этого, на первом и втором этапе предложенного способа лечения применяли препарат Вессел ДУЭ Ф, который имеет ангиопротекторные и антитромботические свойства. Также, он снижает пролиферацию клеток мезангия, что снижает толщину базальной мембраны сосудов и нормализует функцию ее пор.

На третьем этапе предложенного способа лечения применяли ривароксабан. Он необходим для дальнейшей продленной профилактики образования тромбов в микроциркуляторном русле. Использование препарата в дозировке 2.5 мг 2 раза в день перорально безопасно, риск геморрагических осложнений минимален.

3.2. Новые устройства для диагностики и лечения хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы

Площадь и глубину раны у пациентов исследуемых групп измеряли при помощи «Устройства для измерения площади кожного дефекта и глубины раны» (патент РФ на полезную модель №190708 от 9.07.2019).

Это приспособление содержит неподвижную металлическую 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 пластина, 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 устройства изображена на Рисунке 7.

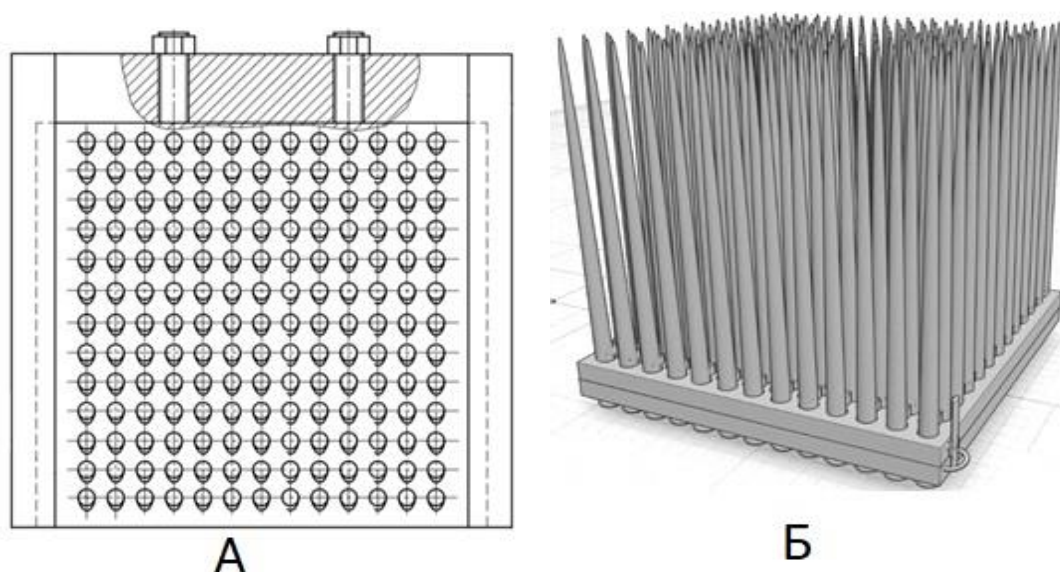


Рисунок 7 - Устройство для измерения площади кожного дефекта и глубины раны: А: общая схема, вид сверху; Б: трехмерная модель.

Стержни свободно перемещаются сквозь обе пластины матрицы. Каждый стержень имеет острый рабочий конец и тупой утолщенный конец. Длина стержня 70 мм, диаметр 2 мм. Для того, чтобы стержень не выпал из отверстия матрицы полностью, диаметр его утолщенного конца - больше, и

составляет 2,2 мм. Все стержни на боковой поверхности имеют градуировку с интервалом 1 мм. Расстояние между стержнями 2 мм. Внутри корпуса-матрицы расположены два винта для сдвигания пластин матрицы относительно друг друга и фиксации стержней в сквозных отверстиях.

Общий вид устройства изображен на Рисунке 8.

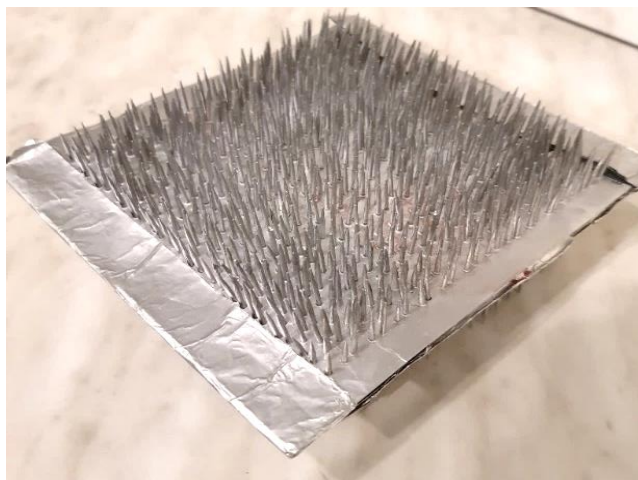


Рисунок 8 - Общий вид устройства для измерения площади кожного дефекта и глубины раны.

Устройство используется следующим образом. После необходимой санитарной обработки его прикладывают к дефекту на коже, чтобы стержни окружили всю его площадь. Под силой тяжести часть стержней опускается, касаясь дна раневого дефекта. Тем самым, часть стержней становятся расположены ниже, что наглядно видно.

Для того, чтобы была возможность подсчитать результаты измерений, стержни фиксируют внутри матрицы. Для этого необходимо затянуть два боковых винта внутри корпуса, при этом пластины незначительно смещаются друг относительно друга и стержни блокируются внутри каплевидных отверстий.

Чтобы вычислить площадь раны в мм^2 , зная количество стержней и их диаметр, необходимо применить математическую формулу $S=17.9 \times n$, где n - количество сместившихся стержней. При измерении глубины кожного дефекта нужно визуально отмерить, насколько сместились стержни, используя градуировку; при этом за результат принимаем наибольший результат. Для

того, чтобы привести устройство обратно в рабочее положение, необходимо ослабить винты.

Преимуществами предложенного нами метода являются: допустимость многократного использования, получение прямых результатов, возможность одновременного получения данных о глубине хронической раны, осуществимость стерилизации в условиях автоклава.

Стоит упомянуть об удобстве применения предложенного устройства в реальной практике. Мы отметили следующие преимущества: возможность стерилизации; отсутствие расходных материалов и необходимости в калибровке; возможность одновременного измерения глубины; воспроизводимость результатов; отсутствие необходимости прибегать к помощи компьютера, вычислительной техники и фототехники.

Нами были предложены устройства, оптимизирующие выполнения перевязок. У пациентов основной группы после метатарзальной ампутации для фиксации на ране биоматериала «G-DERM» использовали новое устройство (Патент РФ на полезную модель №211037 от 7.12.2021).

Данное устройство предназначено для плотной фиксации повязки на культю стопы. Фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации содержит базовую часть, состоящую из плотной ткани, имеющую вырез в области пятки и застежку-липучку. Расходная часть овальной формы, состоящая из асептического тканого материала, имеющая многочисленные круглые сквозные перфорации, имеет два широких лепестка и четыре узких лепестках (Рисунок 9).

На практике фиксатор используют следующим образом. Сначала базовая часть надевается на культю стопы, для этого оборачивается вокруг голеностопного сустава и области предплюсны, застегивается на липучку. Расходная часть прикрепляется к базовой части при помощи широких лепестков и узких лепестков. Возможно орошение раны раствором антисептика сквозь круглые сквозные перфорации на расходной части (Рисунок 10).

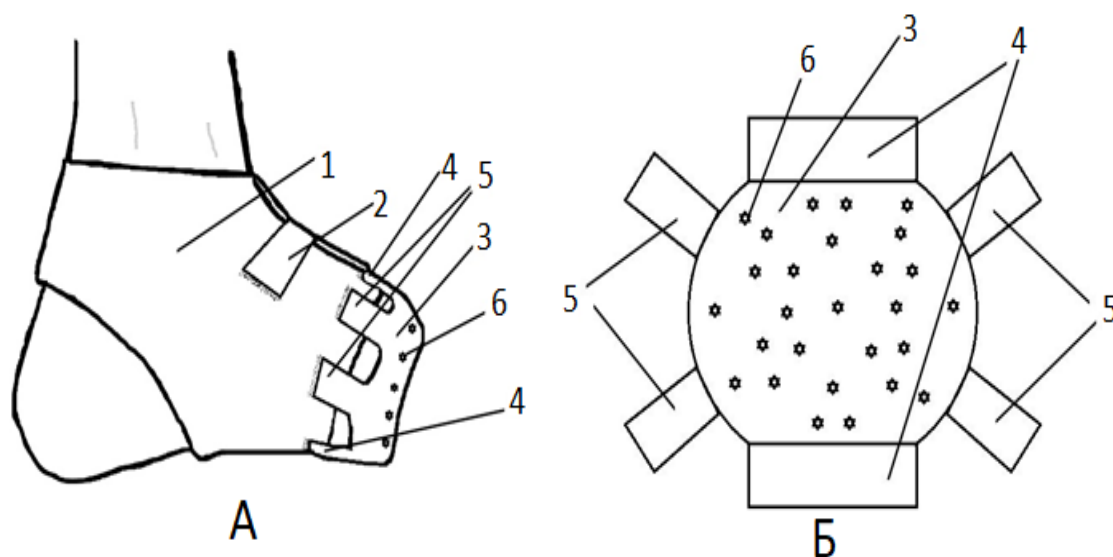


Рисунок 9 - Фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации: А - общий вида устройства; Б: расходная часть устройства: 1 - базовая часть; 2 - застежка-липучка; 3 - расходная часть; 4 - широкий лепесток; 5 - узкий лепесток; 6 - сквозные перфорации.



Рисунок 10 - Внешний вид фиксатора повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации на культе стопы у пациента П., 56 лет, основная группа, 21 сутки после операции.

Использование предложенного устройства снижает кратность перевязок и нагрузку на медицинский персонал, снижает количество используемого перевязочного материала, повышает качество перевязок. По сравнению с использованием циркулярной повязки отмечено сокращение среднего времени снятия повязки на 58% и времени наложения повязки на 65%, а также уменьшение объема отходов класса «А» на 62%. Преимущества использования предложенного устройства указаны в Таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика повязок на культю стопы

Показатель	Циркулярная повязка на стопу	Фиксатор повязки на культю стопы после метатарзальной ампутации
Количество используемой марли	4.2 м x 10 см	Марлевая салфетка 10x10 см
Время снятия повязки	60±10 сек	25±5 сек
Время наложения повязки	115±15 сек	40±5 сек
Объем отходов класса «А»	1100 см ³	420 см ³
Болезненность перевязки по визуально-аналоговой шкале	6-7 баллов	5-6 баллов
Кратность перевязок	2 раза в сутки	1 раз в сутки
Качество фиксации на стопе, отсутствие сползания	-	+
Комфорт при надевании обуви	-	+
Возможность орошения растворами, санации раны	-	+
Возможность быстрого снятия повязки для осмотра	-	+
Возможность многократного использования	-	+

У пациентов основной группы, у которых рана располагалась на тыле стопы, пластинку биоматериала «G-DERM» фиксировали при помощи разработанного устройства «Фиксатор повязки для ран на тыле стопы» (патент РФ на полезную модель №190857 от 22.11.2018).

Данное устройство предназначено для плотной фиксации повязки на тыле стопы. Оно выполнено из гипоаллергенного материала, имеет постоянную подошвенную и сменную тыльную часть. Сменная тыльная часть представляет собой прямоугольной формы тканую ленту, по краям которой имеются две симметрично расположенные скобы из АБС-пластика; скобы фиксированы лишь одним концом; имеется свободный нефиксированный конец с каждой стороны.

По всей поверхности сменной части имеются сквозные поперечные перфорации, которые необходимы для вентиляции и возможности орошать биопластический материал 0,9% р-ром натрия хлорида. Постоянная подошвенная рабочая часть представляет собой тканую ленту, снабженную резиновыми нитями для осуществления тракции. При помощи вышеуказанных скоб сменная часть крепится к постоянной. В итоге, при замене сменной части во время перевязок - это происходит легко и быстро.

Схема устройства изображена на Рисунке 11

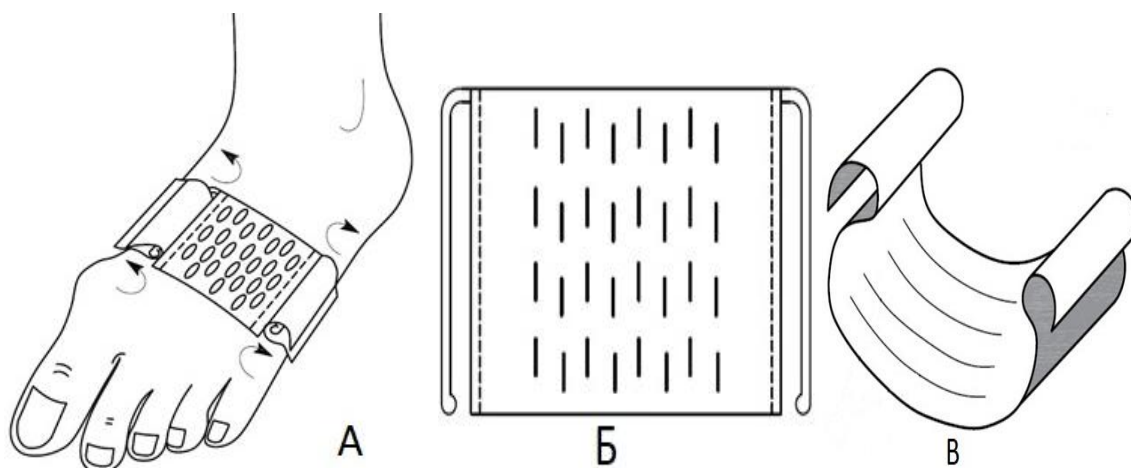


Рисунок 11 - Фиксатор повязки для ран на тыле стопы. А: общий вид; Б: сменная часть; В: постоянная подошвенная часть.

При надевании данного фиксатора на стопу, за счет тракции постоянной подошвенной части происходит качественная, но бережная фиксация асептической повязки в области раны на тыле стопы сменной тыльной частью фиксатора.

Прочная фиксация сменной части к постоянной происходит равномерно по всей ширине в области заворота постоянной части за счет застежек-липучек. Клинический пример использования вышеуказанного устройства изображен на Рисунке 12.



Рисунок 12 - Внешний вид устройства «Фиксатор повязки для ран на тыле стопы» у пациента В., 64 лет, основная группа, 24 сутки после операции.

Применение указанного новшества уменьшило нагрузку на медицинский персонал, снизило количество используемого перевязочного материала, повысило качество перевязок. В наглядном виде преимущества использования разработанного устройства отмечены в Таблице 11.

Отмечено сокращение среднего времени снятия повязки на 71% и времени наложения повязки на 64%, а также уменьшение объема отходов класса «А» на 67,2%.

Таблица 11 - Сравнительная характеристика циркулярных повязок на стопе и фиксатора повязки на тыле стопы

Показатель	Циркулярная повязка на стопу	Фиксатор повязки на тыле стопы
Количество используемой марли	3.5 м x 10 см	Марлевая салфетка 10x10 см
Время снятия повязки	70±15 сек	20±5сек
Время наложения повязки	110±15 сек	40±5сек
Объем отходов класса «А»	1000 см ³	360 см ³
Болезненность перевязки по визуально-аналоговой шкале	5-6 баллов	4-5 баллов
Частота перевязок	2 раза в сутки	1 раз в сутки
Качество фиксации на стопе, отсутствие сползания	-	+
Комфорт при надевании обуви	-	+
Возможность орошения растворами, санации раны	-	+
Возможность быстрого снятия повязки для осмотра	-	+
Возможность многократного использования	-	+

Таким образом, в данной главе были рассмотрен новый подход в лечении пациентов с СДС и хроническими ранами на стопе, включающий использование биопластического материала «G-DERM». Он безопасен, патогенетически обоснован; его применение позволяет повысить эффективность лечения пациентов. Двухфазная структура материала «G-DERM», благодаря разности сил натяжения, придает ему уникальный макрорельефный рисунок и улучшает репаративные процессы в ране.

ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования проводили анализ динамики лечения с учетом данных, полученных в день поступления, и результатов лечения, полученных через 7, 14, 21, 28 дней и 3 месяца. Ближайшими результатами считали те, которые получены к 3 месяцу исследования.

В течение ближайшего послеоперационного периода проводился динамический контроль показателей гликемии и скорости клубочковой фильтрации у больных основной и группы сравнения. В обеих группах декомпенсация показателей углеводного и азотистого обмена не отмечалась.

4.1 Сравнительные результаты заживления ран у пациентов исследуемых групп

Измерение площади и глубины раны у пациентов в группах сравнения проводили на 1, 14, 28 сутки. Были получены следующие результаты, указанные в Таблице 12.

Таблица 12 - Динамика средних показателей глубины и площади раны у больных исследуемых групп.

Размер	Группа	1 сутки	7 сутки	14 сутки	28 сутки
Сред.глубина, см	Основная	0,81±0,15	0,53±0,2	0,38±0,15	0,23±0,10
	Сравнения	0,82±0,2	0,51±0,1	0,36±0,1	0,26±0,09
z-тест (критическое значение z-оценки = 1,6449)		-0,569 p>0,05	1,284 p>0,05	1,59 p>0,05	3,18 p<0,05
Сред.площадь, см ²	Основная	29,2±20	26,2±17	22,5±13	9,3±5
	Сравнения	28,8±21	26,3±18	22,2±12	15,6±9
z-критерий Фишера		1,282 p>0,05	1,671 p>0,05	0,242 p>0,05	1,99 p<0,05

Исходя из данных таблицы площадь и глубина ран в основной и групп сравнения на 1 сутки после проведения хирургического вмешательства достоверно не отличалась. Учитывая, что подходы в лечении на первом и втором этапах в группах сравнения не отличались, при осмотре на 7 и 14 сутки 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 трофической язвы в среднем в 1,3 раза с $28,8 \pm 21$ см² до $22,2 \pm 12$ см².

К 28 суткам в основной группе отмечали более 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; $p < 0,05$). Наглядно указанную динамику можно проследить на Рисунке 13.

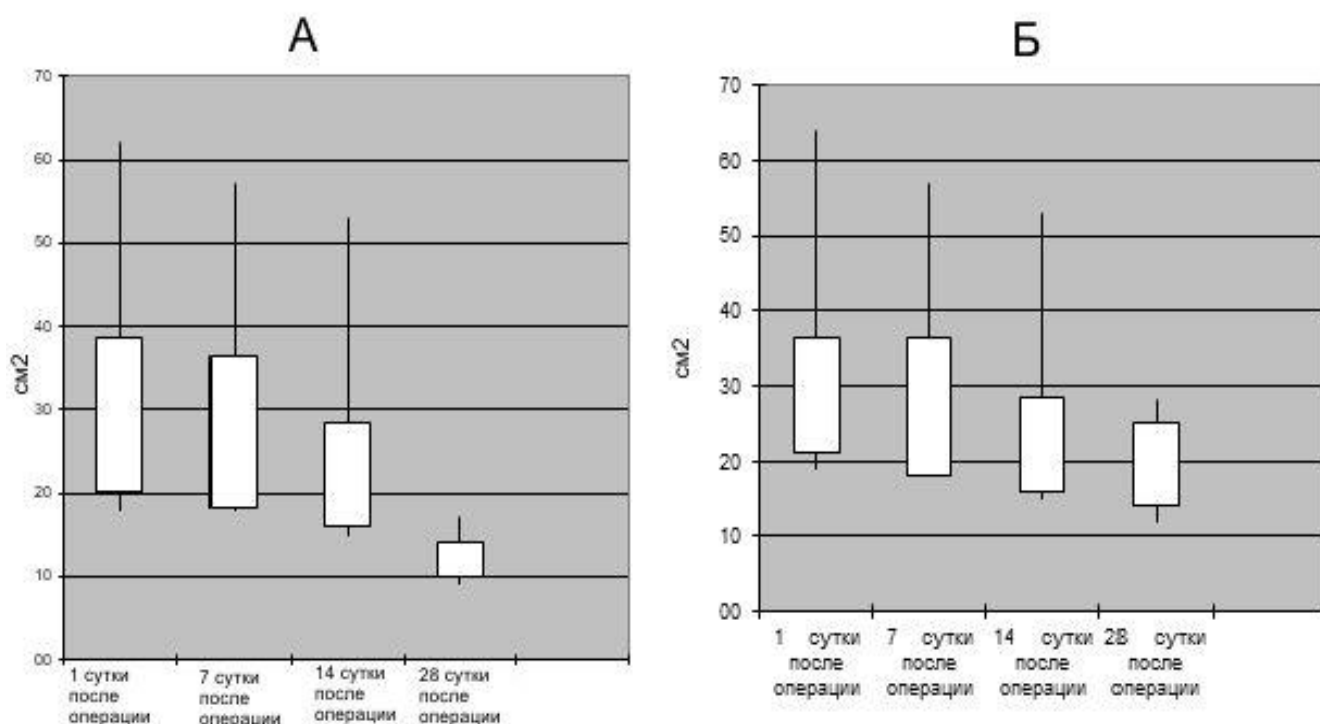


Рисунок 13 – Диаграмма изменения площади раны на 1,7, 14, 28 сутки исследования у пациентов в исследуемых группах: А –основная группа, Б – группа сравнения.

Изменение относительной площади эпителизации ран на стопе представлено в Таблице 13.

Таблица 13 – Динамика изменения относительной площади эпителизации ран (%) на стопе у пациентов исследуемых групп.

Срок после операции	Группы		z-тест	Уровень значимости (p)
	Основная (M _p ±m _p)	Сравнения (M _p ±m _p)		
1 сутки	6,8±1,87	7,1±2,41	-1,401	p>0,05
7 сутки	19,8±4,19	20,1±3,47	-0,788	p>0,05
14 сутки	33,3±4,39	28,1±5,01	1,498	p>0,05
28 сутки	75,8±4,96	59,1±3,63	38,915	p<0,05
Критическое значение z-оценки = 1,644				

К 28 суткам после операции в основной группе отмечалась более выраженное увеличение относительной площади эпителизации ран стопы: 75,8±5% против 59,1±3,6% в группе сравнения.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что применение биопластического материала «G-DERM» существенно ускорило процесс эпителизации к 28 суткам лечения.

4.2. Анализ результатов бактериологического исследования раневого экссудата

Анализ результатов бактериологического исследования экссудата из раны на стопе выполнен у всех больных. Установлено, что у пациентов обеих групп преобладал *Staphylococcus aureus*, который отмечался у 42 (40,4%) пациентов, и *Staphylococcus epidermidis* обнаружен у 31 (29,8%) больного.

В обеих группах сравнения выделяли Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): в основной группе был получен у 4 (7,6%) пациентов и в группе сравнения обнаруживался у 3 (5,9%) больных. У 14 (26,4%) пациентов основной группы и 12 (23,5%) больных группы сравнения наблюдались

микробные ассоциации. Микрофлора в монокультуре была выделена у 39 (73,6%) пациентов основной и у 39 (76,6%) человек в группе сравнения. Достоверных клинически значимых различий микробного состава ран больных обеих группах на момент поступления не было. Распределение микроорганизмов, выделенных из ран пациентов, в монокультуре и ассоциации подробно отражено в Таблице 14 и на Рисунке 14.

Таблица 14 - Микроорганизмы, выделенные из раны до оперативного вмешательства у пациентов исследуемых групп

Выделенные микроорганизмы		Основная группа n=53		Группа сравнения n=51		Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
		abc	%	abc	%			
монокультуры	Staphylococcus aureus	13	25,5	14	27,5	0,037	0,005	p>0,05
	Staphylococcus epidermidis	10	18,9	10	19,6	0,001	0,155	p>0,05
	Enterococcus faecalis	6	11,3	5	9,8	0,09	0,003	p>0,05
	Proteus vulgaris	6	11,3	7	13,7	0,079	0,002	p>0,05
	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)	4	7,5	3	5,9	0,142	0,002	p>0,05
ассоциации	Staphylococcus aureus + Klebsiella spp.	9	17	6	11,7	0,60	0,266	p>0,05
	Staphylococcus epidermidis + Enterococcus faecalis	5	9,4	6	11,7	0,442	0,125	p>0,05
Критическое (табличное) значение $\chi^2 = 3,841$; f = 1.								

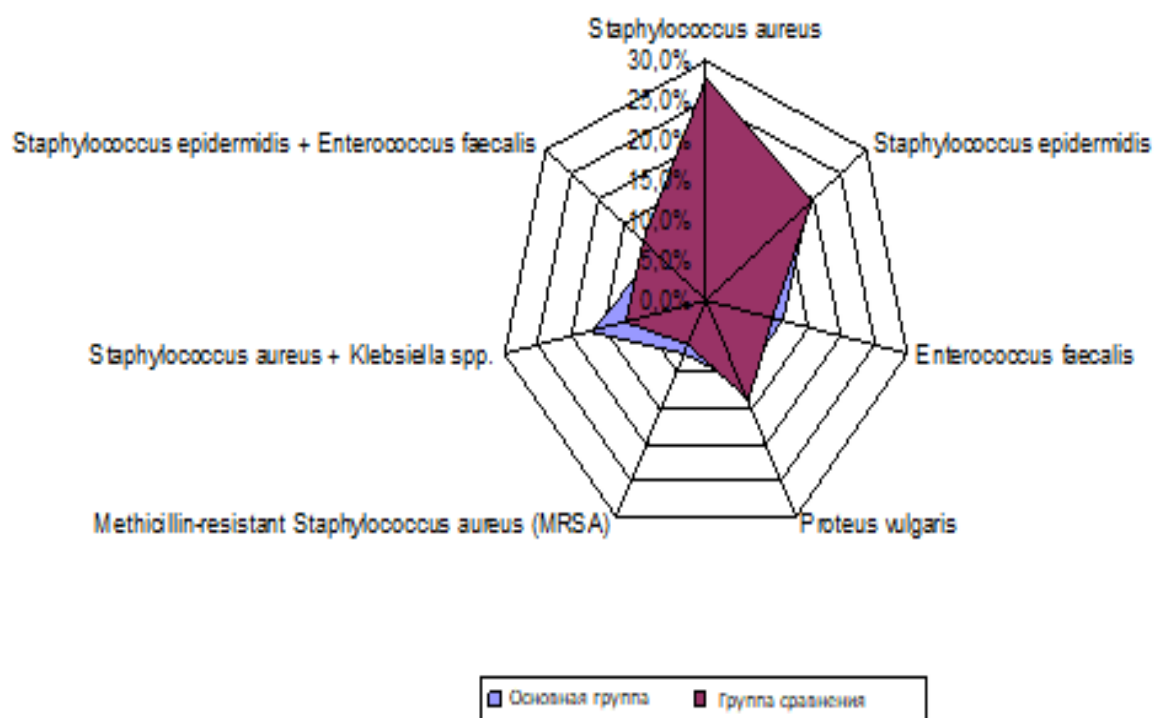


Рисунок 14 – Диаграмма сравнения групп микроорганизмов, выделенных из раны до оперативного вмешательства у пациентов в исследуемых группах

Микрофлорный состав в основной группе до хирургического вмешательства включал наличие в микрофлоре раны *Staphylococcus aureus* у 13 (25,48%) пациентов, наличие в микрофлоре раны *Staphylococcus epidermidis* у 10 (18,89%) больных и наличие в микрофлоре раны *Enterococcus faecalis* у 6 (11,3%) человек. В материале, собранном на 7 день после операции, *Enterococcus* высевались лишь у 2 (3,89%) больных ($\chi^2 = 12,59$, $p < 0,05$). *Proteus vulgaris* были обнаружены лишь у 2 (3,78%) пациентов ($\chi^2 = 12,56$, $p < 0,05$).

Преобладающей микрофлорой оставались *Staphylococcus*, они высевались у 20 (37,68%) больных ($\chi^2 = 12,59$, $p < 0,05$). На 14 день *Staphylococcus aureus* обнаружена 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 не обнаруживался.

В группе сравнения до хирургического вмешательства состав микроорганизмов был такой же, как и в основной. В материале, полученном на 7 день после операции, количество видов микроорганизмов заметно сократилось. *Proteus vulgaris* не был обнаружен. *Enterococcus* высеивались лишь у 4 (3,9%) больных ($\chi^2 = 12,59$, $p < 0,05$). Преобладающей микрофлорой оставались *Staphylococcus*, они были обнаружены у 19 (37,2%) пациентов ($\chi^2 = 12,59$, $p < 0,05$).

На 14 день *Staphylococcus aureus* обнаружена 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 высеивались 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 ($\chi^2 = 37,14$, $p < 0,05$).

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о положительной динамике изменения микрофлоры раны основной группы – до хирургического вмешательства данные обеих групп были аналогичны, в то время как на 28 день наблюдалось 8% преимущество у пациентов основной группы в достижении стерильности раны.

4.3. Цитобактериологическое исследование ран

Для первого дня госпитализации характерна одинаковая цитологическая картина у пациентов исследуемых групп, в то время как на 28 день для основной группы пациентов была обнаружена положительная динамика, по сравнению с группой сравнения. Результаты отражены в Таблице 15.

Более значительная динамика наблюдалась в мазках-отпечатках исследуемых основной группы. По достижении 28 дня после операции, доля регенераторных типов цитогрaмм для основной группы пациентов достигла значения 62,3%, при 37,2% для группы сравнения за аналогичный период (χ^2

=3,019, $p < 0,01$). Полученные результаты были статистически обработаны. Результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 15 - Соотношение различных типов цитогамм у больных исследуемых групп.

Группы		Основная n=53						Сравнения n=51					
Типы цитогамм		Н	ДВ	В	ВР	РВ	Р	Н	ДВ	В	ВР	РВ	Р
Дни наблюдения													
1	%	9,4	20,7	52,9	17	-	-	11,7	21,6	51	15,7	-	-
	абс.	5	11	28	9	-	-	6	11	26	8	-	-
14	%	-	5,7	9,4	18,9	58,5	7,5	-	9,8	9,8	21,6	54,9	3,9
	абс.	-	3	5	10	31	4	-	5	5	11	28	2
28	%	-	-	-	3,8	33,9	62,3	-	-	5,9	23,5	33,3	37,2
	абс.	-	-	-	2	18	33	-	-	3	13	17	18
Н-некротический; ДВ- дегенераторно-воспалительный; В- воспалительный; ВР- воспалительно-регенераторный; РВ – регенераторно-воспалительный; Р- регенераторный													

Таблица 16 - Статистическая обработка полученных типов цитогамм у пациентов исследуемых групп.

	Н		ДВ		В		ВР		РВ		Р	
День наблюдения	χ^2	С поправкой	χ^2	С поправкой	χ^2	С поправкой	χ^2	С поправкой	χ^2	С поправкой	χ^2	С поправкой
1	0,090, $p > 0,05$	0,019, $p > 0,05$	0,001, $p > 0,05$	0,489, $p > 0,05$	0,074, $p > 0,05$	0,003, $p > 0,05$	0,056, $p > 0,05$	0,007, $p > 0,05$	-	-	-	-
14	-	-	0,500 $p > 0,05$	0,132 $p > 0,05$	0,001 $p > 0,05$	0,489 $p > 0,05$	0,048 $p < 0,01$	0,003 $p < 0,01$	0,152 $p < 0,01$	0,06 $p < 0,01$	1,136 $p > 0,05$	0,528 $p > 0,05$
28	-	-	-	-	3,000 $p > 0,05$	1,334 $p > 0,05$	8,067 $p < 0,01$	7,552 $p < 0,01$	0,029 $p > 0,05$	0,0001 $p > 0,05$	4,412 $p < 0,01$	3,142 $p < 0,01$

Активность фагоцитоза в обеих группах исследования отражена в Таблице 17, при учете того, что изначальные значения для обеих групп были идентичны.

Таблица 17 - Исследование фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) у пациентов исследуемых групп.

День наблюдения	1 день		z-тест	Уровень значимости (p)	28 день		z-тест	Уровень значимости (p)
	Основная группа n=53	Группа сравнения n=51			Основная группа n=53	Группа сравнения n=51		
ФЧ %	33,7±0,5	32,9±0,8	1,341	p>0,05	47,2±0,8	38,9±0,3	179,35	p<0,05
ФИ (отн.ед)	2,19±0,7	2,2±0,5	-0,17	p>0,05	2,67±0,4	2,39±0,3	8,01	p<0,05
Критическое значение z-оценки = 1,6449								

В рамках интерпретации полученных результатов, на 28 день исследования у пациентов основной группы фагоцитарное число достигло 47,2±0,8, что практически находится на нижней границе нормы, в то время как для группы сравнения оно было меньше на 19% и составило 38,9±0,2 (z-тест 179,35). Аналогичная тенденция отмечается и в отношении фагоцитарного индекса. В основной группе данный показатель практически достиг нижней границы нормы и был выше соответствующего в группе сравнения на 10,5% (2,67±0,4 отн.ед. против 2,39±0,3 отн.ед.).

В соответствии с полученными результатами, очевидна эффективность местного применения биопластического материала «G-DERM» в стимулировании местного клеточного иммунитета.

4.4. Оценка результатов лечения через 3 месяца наблюдения

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 наблюдения 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 для всех 104 пациентов отражены в Таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительные результаты исходов лечения пациентов исследуемых групп 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

В результате, благоприятный исход через 3 месяца наблюдения отмечен у 47 (88,7%) исследуемых основной группы и у 39 (76,4%) человек в группе сравнения.

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). Неблагоприятный исход отмечен у 6 (11,3%) больных в основной и у 12 (23,6%) человек в группе сравнения. Для того, чтобы наглядно показать преимущества предложенного

метода лечения был произведен подсчет некоторых показателей клинической эффективности. Повышение абсолютной пользы ($P_{абс}$) составило 12,3%. Снижение абсолютного риска рецидива ($P_{абс}$) было равным 12,3%. Повышение относительной пользы ($P_{отн}$) составило 15,2%. Снижение относительного риска рецидива ($P_{отн}$) было равно 54,2%.

Исследование течения раневого процесса у больных рассматриваемых групп позволяет сделать вывод о положительном влиянии совершенствованного подхода в лечении на раневой процесс, улучшение результатов лечения под воздействием гистоеквивалент-биопластического материала «G-DERM». Неблагоприятные исходы лечения в обеих исследуемых группах были связаны с изначально большой площадью раневого дефекта.

В рамках изучения динамики лечения, представлен клинический пример из группы сравнения.

Пациент Р., 62 лет. Госпитализация с жалобами на незаживающую рану стопы течение 6 мес. При изучении анамнеза, страдает СД 2 типа более 14 лет. В ходе лечения принимает таблетированные сахароснижающие препараты регулярно. Примерно 6 месяцев назад после поверхностной травмы стал отмечать появление раны в области 4 пальца левой стопы. Пациент безуспешно лечился самостоятельно, выполнял перевязки с р-ром перекиси водорода 3%, мазью «Левомеколь», отмечал увеличение размера некротического дефекта на пальце.

При проведении УЗДГ артерий и вен нижних конечностей выявлено, что кровотоков по артериям голени магистральный с нормальными спектральными характеристиками; патологии вен не выявлено. Средний показатель $tcPO_2$ в трех точках составил 59 мм.рт.ст. По данным шкалы НДС суммарный балл был равен 6; по данным шкалы НСС – 7. В день поступления выставлен диагноз: Сахарный диабет, 2 тип. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная, выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана 4 пальца левой стопы, стадия Wagner III.

При осмотре, в локальном статусе отмечается гнойно-некротический дефект на подошвенной поверхности концевой и средней фаланги 4 пальца левой стопы. По окружности раны имеются оmozолелые края. В дне раны имеются вялые грануляции, по периферии – налет фибрина. При ревизии зондом, в дне раны отмечается костная ткань. На рентгенограмме стопы – признаки деструкции концевой, средней и основной фаланги 4 пальца левой стопы (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Рентгенограмма стопы пациента Р., 62 лет, группа сравнения, при поступлении. Имеются признаки костной деструкции концевой, средней и основной фаланг 4 пальца левой стопы.

При поступлении назначена эмпирическая антибактериальная терапия, в дальнейшем скорректирована в соответствии результатам микробиологического исследования (был выделен *Staphylococcus aureus* 10^6 КОЭ). На 1 сутки подсчет ФЧ показал результат 32,8%, ФИ – 2,12 отн.ед. При поступлении отмечался некротический тип цитограммы, а на 14 сутки регенераторный (Рисунок 16).

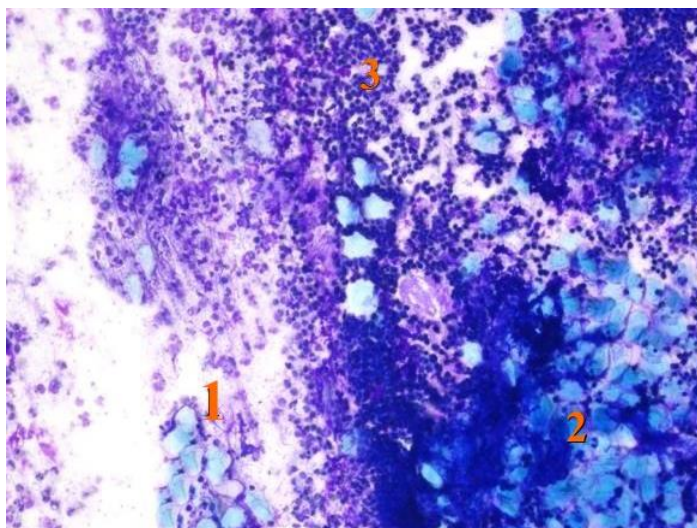


Рисунок 16 - Микроскопическая картина мазка-отпечатка пациента Р., 62 лет, группа сравнения, на 14 день наблюдения. О.10.Ок.10. Регенераторный тип цитогаммы: 1 - нейтрофилы; 2 -эпителиальные клетки; 3 - фибробласты.

В день поступления выполнено оперативное вмешательство – экзартиркулация 4 пальца левой стопы. Площадь раневого дефекта составила 11,2 см², максимальная глубина 0,8 см. На рану накладывали губку Vivano Med Foam (Hartmann, Германия), наложена герметичная повязка, присоединен порт VivanoTec Port (Hartmann, Германия), подключен аппарат вакуумной аспирации «VivanoTec S042 NPWT» (Hartmann, Германия). При помощи последнего создавали отрицательное давление в ране стопы 100 мм.рт.ст. Отрицательное давление поддерживали круглосуточно в течение 7 дней. По истечении этого времени продолжали создавать над раной отрицательное давление, при этом изменяя уровень с 100 до 20 мм.рт.ст. и в обратном режиме в течение суток, в течение 7 дней. Дальнейшее лечение раны осуществляли при помощи повязок Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ). Перевязки выполняли ежедневно.

Консервативное лечение начато с перевода пациента на инсулинотерапию. Также было назначено лечение: тромбовазим перорально по 800 ЕД 2 раза в день, курсом 20 дней; Вессел ДУЭ Ф (сулодексид) по 2 мл (600 ЛЕ) внутривенно капельно, разведенного на 200 мл 0.9% раствора натрия

хлорида, курсом 10 дней. После окончания курса парентерального введения Вессел ДУЭ Ф (сулодексид) был назначен перорально по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день, курсом 6 недель. После окончания приема тромбовазима больной принимал ривароксабан перорально в дозировке 2,5 мг 2 раза в день, общим курсом 12 недель, в сочетании с пероральным приемом Тромбо АСС 100 мг 1 раз в день.

По состоянию на 14 день, рана уменьшилась до 8,2 см², отмечалась краевая эпителизация (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Вид раны левой стопы пациента Р., 62 лет, группа сравнения, на 14 сутки после экзартикуляции 4 пальца левой стопы. Отмечаются признаки начальной эпителизации раны.

На 28 день по данным бактериального посева флора не высеивалась. При подсчете ФЧ получен результат 46,1%, ФИ – 2,44 отн.ед. При выписке из стационара обратили внимание больного на необходимость ношения специализированной ортопедической обуви для профилактики рецидива и разгрузки стопы. Полная эпителизация раны произошла спустя 2,5 месяца с момента начала лечения (Рисунок 18).



Рисунок 18 - Вид раны левой стопы пациента Р., 62 лет, группа сравнения, через 3 месяца после операции. Отмечается полная эпителизация раны.

На контрольном осмотре через 12 месяцев был зафиксирован рецидив раны, который произошел через 7 месяцев после операции. При помощи анкетирования по опроснику SF-36 оценивали качество жизни. Был отмечен прирост показателей по ролевому функционированию и физическому функционированию на 24% и 25% соответственно. Оценивали сформированный рубец по Ванкуверской шкале через 12 мес; при подсчете получено 6 баллов, что говорит о гипертрофичной природе рубца и высоком риске развития рецидива хронической раны.

Приведем клиническое наблюдение больного основной группы.

Пациент З., 52 лет, согласно маршрутизации переведен в хирургическое отделение ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница из хирургического отделения Теренгульской районной больницы с жалобами на наличие обширного гнойно-некротического дефекта в области пальцев левой стопы. Из анамнеза известно, что больной свыше 12 лет страдает СД 2 типа, получает инсулинотерапию. Около 5 месяцев назад после поверхностной травмы стал отмечать появление гнойно-некротических дефектов на пальцах левой стопы. Больной самостоятельно длительно делал перевязки с р-ром перекиси водорода 3%, отмечал ухудшение состояния в виде распространения

гнойно-некротического дефекта на все пальцы и область плюснефаланговых суставов (Рисунок 19).



Рисунок 19 - Вид левой стопы пациента 3., 52 лет, основная группа, при поступлении в хирургическое отделение районной больницы. Отмечается некроз 1-4 пальцев стопы.

Больному 1 месяц назад выполнена операция в условиях Теренгульской районной больницы – метатарзальная ампутация левой стопы. В послеоперационном периоде отмечалось отсутствие признаков эпителизации раневого дефекта, в связи с чем больной переведен в ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. Проведено УЗДГ вен и артерий нижних конечностей. Выявлено: кровоток по артериям голени магистральный; патологии вен не выявлено. Средний показатель tcrO_2 в трех точка составил 57 мм.рт.ст. По данным шкалы НДС суммарный балл был равен 7; по данным шкалы НСС – 8.

Диагноз при поступлении: Сахарный диабет, 2 тип, инсулинопотребный. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная, выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. СПО: метатарзальная ампутация левой стопы. Хроническая рана левой стопы, стадия Wagner III.

В день поступления при осмотре в области культи стопы отмечался обширный некротический дефект с вялыми грануляциями, налетом фибрина, с наличием омертвевших краев (Рисунок 20).



Рисунок 20 - Вид стопы левой стопы пациента З., 52 лет, основная группа, при поступлении.

Выполнена рентгенография стопы в двух проекциях – признаков костной деструкции не выявлено. Произведена хирургическая обработка длительно незаживающей раны стопы при помощи ультразвукового диссектора. После хирургической обработки площадь раны составила 52,3 см², максимальная глубина 0,9 см.

Назначен курс стандартного консервативного лечения. Начата стартовая антибактериальная терапия, которая скорректирована на 4 день по данным результатам микробиологического посева (был выделен *Staphylococcus aureus* 10⁶ КОЭ). На 1 сутки подсчет ФЧ показал результат 34,9%, ФИ – 2,22 отн.ед.

Больному проведена коррекция доз инсулина. Для разгрузки стопы больной ходил на костылях без опоры на оперированную конечность. На рану накладывалась стерильная губка. По стандартной методике, подключен аппарат вакуумной аспирации, создавали отрицательное давление в ране стопы на уровне 100 мм.рт.ст. Давление аппаратом «VivanoTec S042 NPWT»

(Hartmann, Германия) поддерживали круглосуточно в течение 7 дней. По истечении этого времени продолжали создавать над раной отрицательное давление, при этом изменяя уровень давления от 100 до 30 мм.рт.ст. и обратно в течение суток, в течение 8 дней.

Дальнейшее лечение раны осуществляли при помощи биоматериала «G-DERM». Пластину «G-DERM» погружали в 0,9% раствор натрия хлорида на 5 минут. По форме кожного дефекта формировали лоскут и укладывали на рану (Рисунок 21).



Рисунок 21 - Вид левой стопы пациента 3., 52 лет, основная группа, с фиксированной пластиной биопластического материала «G-DERM».

Больной выписан на 17 сутки после операции, продолжал лечение в условиях дневного стационара. Для фиксации повязки на культе стопы применено разработанное фиксирующее устройство. Увлажнение повязки пациент выполнял самостоятельно ежедневно 2 раза в сутки при помощи 0,9% раствора натрия хлорида. Перевязки в условиях дневного стационара осуществляли с интервалом 1 раз в 7 дней. Биодеструкция «G-DERM» произошла через 7 дней (Рисунок 22).



Рисунок 22 - Вид послеоперационной раны культи левой стопы пациента 3., 52 лет, основная группа, на 28 день после операции.

На 28 день после операции была измерена площадь и глубина раны. Площадь раны составила 34,1 см², максимальная глубина 0,5 см. По данным бактериального посева – флора не высеивалась. При подсчете ФЧ получен результат 48,2%, ФИ – 2,71 отн.ед. По данным цитологического исследования в «мазке-отпечатке» отмечался преимущественно регенераторный тип цитогаммы с преобладанием ядерных эпителиальных клеток (Рисунок 23).

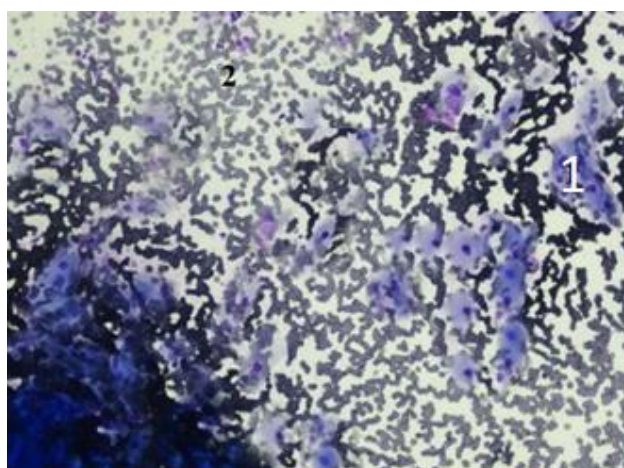


Рисунок 23 - Цитологическое исследование пациента 3., 52 лет, основная группа, на 14 день наблюдения с поверхности раны О.10. Ок.10. 1 - эпителиальные клетки; 2 - кровеносные сосуды.

Раневой дефект стопы был полностью эпителизирован через 2,5 месяца от начала лечения, больной ходил самостоятельно, приступил к прежней работе, рецидива раны в течение 1 года не отмечали.

Через 12 месяцев проводили оценку качества сформированного рубца по Ванкуверской шкале, получено 4 балла. Данный показатель свидетельствовал о том, что рубец является нормотрофическим, что снижает риск развития рецидива (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Культия левой стопы пациента 3., 52 лет, основная группа, через 12 месяцев после начала наблюдения.

Таким образом, ускорение эпителизации раневых дефектов у больных с нейропатической формой СДС происходит за счет внедрения усовершенствованного комплексного подхода в лечении, одним из факторов которого является биodeградация гистозквивалент-биопластического материала «G-DERM» и действие экзогенного коллагена и гиалуроновой кислоты на процессы клеточного иммунитета. Данные, полученные в ближайшем периоде подтверждают эффективность предложенного подхода в лечении.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

5.1. Оценка отдаленных результатов лечения через 12 месяцев наблюдения.

Отдаленный результат лечения больных оценивали через 12 месяцев, при этом за благоприятный результат принимали отсутствие рецидива раневого дефекта за указанный период, улучшение качества жизни согласно опроснику SF-36 более 10% от исходного. Возникновение рецидива, декомпенсация СД, снижение качества жизни по сравнению с исходным уровнем согласно опроснику SF-36 оценивали как неблагоприятный исход. Результаты лечения были проанализированы у всех 104 испытуемых (Таблица 19).

Таблица 19 - Оценка результатов лечения пациентов групп сравнения через 12 месяцев

Исход	Основная группа		Группа сравнения		Критерий Пирсона (χ^2)	Поправка Йейтса	Уровень значимости (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

У 9 (17%) и 22 (43,1%) пациентов обеих групп наблюдали рецидив раневого дефекта. В соответствии с полученными данными, благоприятные исходы составили 79% и 51% соответственно для обеих групп, а неблагоприятные – 21% и 49% для обеих групп соответственно. Спустя 12 месяцев наблюдения повышение относительной пользы ($P_{отн}$) оказалось равным 50%; снижение относительного риска рецидива ($P_{отн}$) 54,9%; повышение абсолютной пользы ($P_{абс}$) 28%; снижение абсолютного риска рецидива ($P_{абс}$) 28%. Заживление раны на стопе у пациентов позволяло вести более активный образ жизни, быстрее адаптироваться в обществе, отказаться от перевязок и сократить количество обращений за медицинской помощью.

Исследование качества жизни пациентов по опроснику SF-36

В начале лечения и через 12 месяцев наблюдения у пациентов обеих исследуемых групп проводили анкетирование по опроснику SF-36. Результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Сравнительное исследование показателей оценки качества жизни по шкале SF-36 у пациентов исследуемых групп в начале лечения

Шкалы		Основная группа		Группа сравнения		z-тест (критическое значение 1,6449)	Уровень значимости
Физическое здоровье (PH)	PF	49,6±4,1	49,0±3,1	50,1±4,3	49,4±4,0	-1,201	p>0,05
	RP	46,3±4,7		45,6±3,8		1,657	p<0,05
	BP	44,2±3,8		44,8±4,0		-1,552	p<0,05
	GH	56,1±4,0		57,0±3,6		-2,39	p<0,05
Психологи- ческое здоровье (MH)	VT	47,0±4,2	48,4±5,1	49,1±4,7	48,5±4,8	-4,752	p<0,05
	SF	50,6±3,8		49,6±3,5		2,766	p<0,05
	RE	42,1±4,5		43,0±4,1		-2,113	p<0,05
	MH	53,7±4,0		52,2±4,9		3,379	p<0,05

Обе исследуемые группы отметили одинаковые показатели качества жизни. Физическое и ролевое функционирование наблюдались на границе $49,6 \pm 4,1$ и $46,3 \pm 4,7$ баллов соответственно для основной группы, и $50,1,2 \pm 4,3$ и $45,6 \pm 3,8$ баллов для группы сравнения – все это говорит об ограниченном уровне физической активности.

Интенсивность болевого синдрома (BP) больные оценивали на уровне $44,3 \pm 3,8$ баллов в основной группе и $44,2 \pm 4,0$ баллов в группе сравнения. Примечательно, что больные в целом высоко отмечали общий уровень своего здоровья (GH): $56,1 \pm 4,0$ баллов в основной группе и $57,0 \pm 3,6$ баллов в группе сравнения. Очевидно, это связано с тем, что большинство пациентов смирились с долгосрочностью патологии.

Средние показатели психологической составляющей здоровья (MH) оказались ниже, чем физической. Для основной группы этот показатель был равен $48,4 \pm 5,1$ баллов, а для группы сравнения $48,5 \pm 4,8$ баллов. Наиболее оптимистичную оценку получил фактор психического здоровья (MH) $53,7 \pm 4,0$ и $52,2 \pm 4,9$ баллов для обеих групп соответственно.

Показатели жизненной активности (VT) и социального функционирования (SF) получили оценки, отраженные интервалами $47,0 \pm 4,2$ и $50,6 \pm 3,8$, $49,1 \pm 4,7$ и $49,6 \pm 3,5$ баллов для обеих групп соответственно. Показатели, отражающие зависимость повседневной деятельности от эмоционального состояния (RE) получились наиболее низкими для обеих групп: $42,1 \pm 4,5$ и $43,0 \pm 4,1$ соответственно.

Через 12 месяцев наблюдения проводился повторный опрос больных пациентов, показавший, что проведенное лечение значительно улучшило указанные показатели (Таблица 21). Графически результаты отмечены на Рисунке 25.

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 21 - Исследование показателей оценки качества жизни через 12 месяцев наблюдения у больных исследуемых групп

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

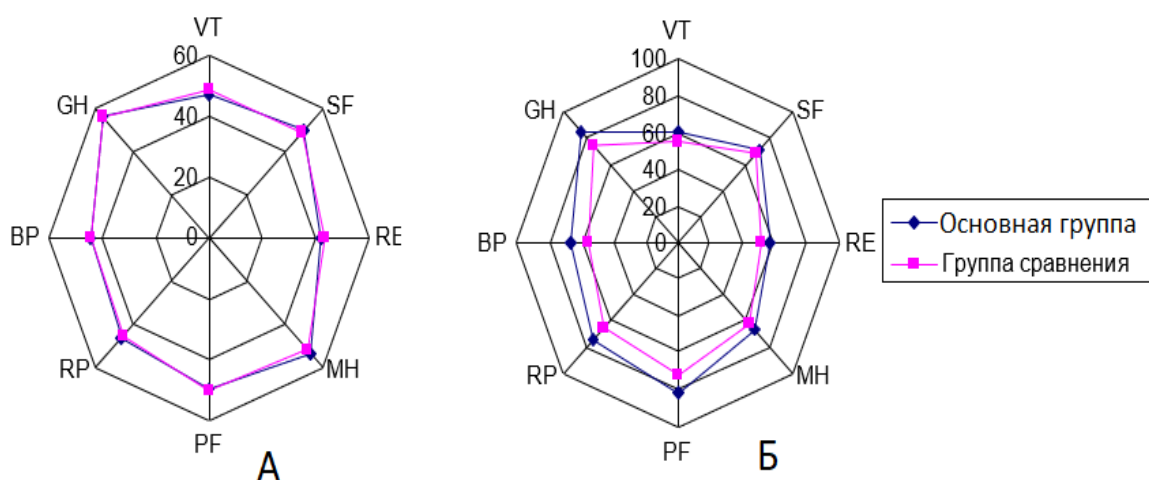


Рисунок 25 - Диаграмма динамики изменения качества жизни у больных исследуемых групп по шкале SF-36: А: показатели в начале исследования; Б: показатели через 12 месяцев наблюдения.

В итоге, у пациентов основной группы, в лечении которых использовали биопластический материал «G-DERM», отмечали более выраженное улучшение качества жизни в отдаленном периоде.

В завершающей стадии исследования, через 12 месяцев после операции проводили оценку свойств сформировавшихся рубцовых тканей с применением Ванкуверской шкалы. Характеристики оценивали в баллах (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительная оценка качества рубцов на стопе у пациентов в исследуемых группах через 12 месяцев по Ванкуверской шкале

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

Проводили оценку цвета в группах сравнения. В основной группе показатель был 1,3±0,2 балла, в группе сравнения 1,5±0,2 балла (z-тест - 10,097). Большинство рубцов в обеих группах соответствовало имело признаки гипопигментации.

При оценке кровоснабжения были получены следующие результаты: в основной группе 1,5±0,5 баллов, а в группе сравнения 1,6±0,3 баллов (z-тест - 2,670). Данные показатели свидетельствуют о бедной васкуляризации рубцовых тканей у испытуемых обеих групп.

При оценке упругости рубцов отмечали, что в группе сравнения достоверно чаще встречались более плотные по структуре рубцы, чем в основной. В основной группе данный показатель составил - 1,8±0,3 баллов, тогда как в группе сравнения 3,0±0,3 баллов (z-тест - 40,390).

При оценке толщины рубцовых тканей, было отмечено, что средняя высота рубцов в группе сравнения была достоверно выше и составила 1,5±0,3,

в то время как в основной $1,0 \pm 0,1$ баллов (z-тест 22,430). В группе сравнения также чаще встречались грубые выпуклой формы рубцы высотой более 2мм.

Таким образом, в основной группе суммарная оценка рубца составила $5,6 \pm 1,1$ баллов, тем самым его можно отнести к нормотрофическому типу.

В группе сравнения этот показатель составил $7,61 \pm 1,1$ баллов, что соответствует критериям гипертрофического рубца и в свою очередь, увеличивает риск рецидива образования хронической раны.

Известно, что плотные, возвышающиеся над поверхностью кожи рубцы более подвержены травматизации и изъязвлению. Наглядно динамика оценки состояния рубцов в группах сравнения по Ванкуверской шкале изображена на Рисунке 26.

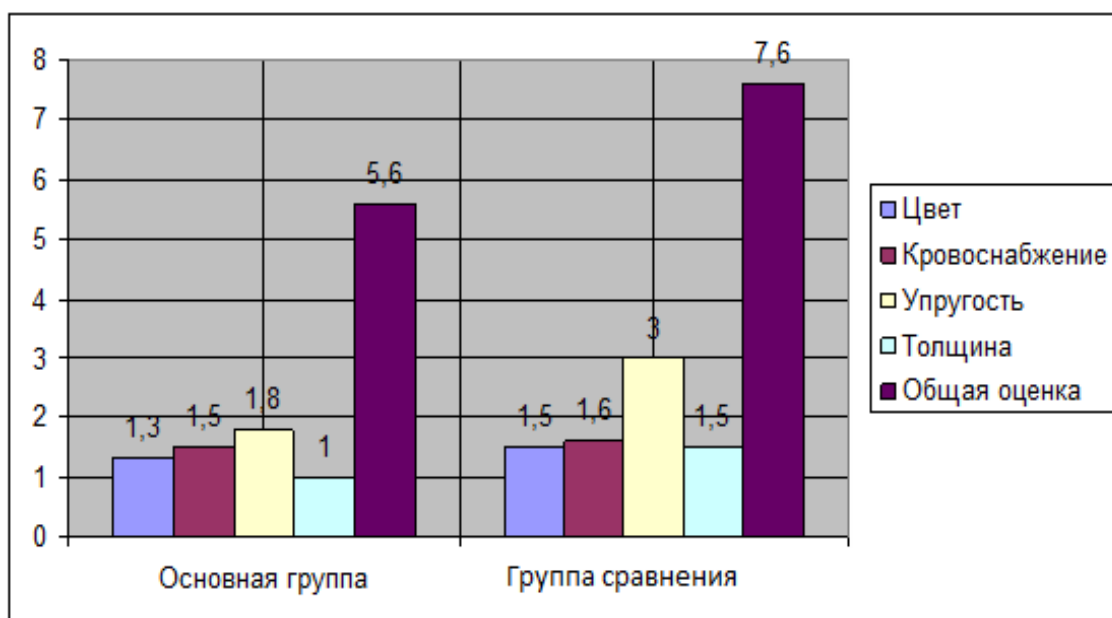


Рисунок 26 - Диаграмма динамики показателей Ванкуверской шкалы в исследуемых группах через 12 месяцев наблюдения.

Приводим клинические наблюдения в обеих исследуемых группах.

Пациентка Т., 68 лет госпитализирована в хирургическое ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница с жалобами на обширные некротические изменения на правой стопе. По данным анамнеза: СД выявлен 15 лет назад, случайно на профосмотре; регулярно принимает сахароснижающие препараты в таблетированной форме. Около 4 месяца назад

из-за неудобной обуви появилась рана на тыльной поверхности стопы. Больная наблюдалась в поликлинике по месту жительства, самостоятельно выполняла перевязки с р-ром перекиси водорода 3% и порошком Банеоцин в течение 3 мес, безрезультатно.

В стационаре проведено УЗДГ нижних конечностей. Признаков стеноокклюзирующего поражения артерий нет; патологии венозной системы нет. Средний показатель $tcPO_2$ в трех точках составил. 60 мм.рт.ст. По данным шкалы НДС общий балл был равен 6; по данным шкалы НСС – 7.

Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: Сахарный диабет, 2 тип. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана тыла левой стопы, стадия Wagner III. Сенсомоторная диабетическая полинейропатия (Рисунок 27).



Рисунок 27 - Вид раны правой стопы пациентки Т., 68 лет, группа сравнения, при поступлении. Отмечается обширный некротический дефект тыла стопы.

Локально: на тыльной поверхности правой стопы отмечается некротический дефект с наличием ороговевших краев. В дне раны видны сухожилия мышц-разгибателей стопы. Была выполнена ревизия пуговчатым зондом - костных элементов не выявлено. Перед проведением хирургической

обработки была выполнено измерение параметров кожного дефекта. Площадь составила 36,2 см², максимальная глубина 0,8 см. Подсчет ФЧ показал результат 34,9%, ФИ – 2,17 отн.ед.

При поступлении отмечался некротический тип цитограммы. По данным бактериологического посева высевался *Staphylococcus aureus* 10⁶ КОЭ. В день поступления проведена хирургическая обработка раны, некрэктомия. В течение 14 дней проводили консервативное медикаментозное и местное лечение по вышеуказанной методике с применением аппарата вакуумной аспирации «VivanoTec S042 NPWT» (Hartmann, Германия) (Рисунок 28).



Рисунок 28 - Вид раны правой стопы пациентки Т., 68 лет , группа сравнения, на 7 сутки лечения.

К 14 дню в ране отмечали воспалительно-регенераторный тип цитограммы. К 14 дню стационарного лечения площадь раны уменьшилась до 28,1 см², максимальная глубина до 0,7 см (Рисунок 29).



Рисунок 29 - Вид раны правой стопы пациентки Т., 68 лет, группа сравнения, на 14 сутки лечения.

К 28 дню посев с раны был стерильным. Подсчет ФЧ показал результат 40,2%, ФИ – 2,32 отн.ед. Исследуемая выписана на амбулаторное долечивание в условиях дневного стационара. Проводились ежедневные перевязки с повязками Воскопран с 10% метилурациловой мазью (РФ). При контрольной явке через 3 месяца рана эпителизировалась целиком, однако, спустя 8,5 месяцев после начала наблюдения наступил рецидив раны (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Вид раны правой стопы пациентки Т., 68 лет, группа сравнения. Рецидив через 12 месяцев после начала наблюдения.

Также, у пациентки перманентно изучалась динамика изменений гликированного гемоглобина. За 12 мес, в рамках которого происходило лечение, данный показатель находился в интервале $6,7 \pm 0,5\%$, что равноценно показателям сахара крови выше $7,0$ ммоль/л. В рамках анкетирования по SF-36, можно отметить повышение показателей физического и ролевого функционирования практически на 30% и на 20% соответственно.

С учетом полученных данных, актуальным будет сравнение клинических наблюдений с пациентом, получившим лечение с учетом предложенного подхода.

Пациент А., 64 лет, в поступил в хирургическое отделение с жалобами на длительно незаживающую рану, которая находилась на подошвенной поверхности левой стопы. Пациент более 18 лет страдает СД 2 типа, в ходе лечения получал инсулин с 2014 г. Более 1 года назад, при использовании неудобной обуви, отметил наличие мозолей на пальцах стопы. Отмечал постепенное ухудшение состояния в виде появления некротических дефектов на пальцах стопы.

При поступлении проведено УЗДГ сосудов нижних конечностей (артерий и вен) – признаков окклюзирующего поражения артерий нижних конечностей, а также венозной патологии не выявлено. Средний показатель $tcPO_2$ в трех точках составил 58 мм.рт.ст. По данным шкалы НДС общий балл был равен 5; по данным шкалы НСС – 6.

Диагноз при поступлении: Сахарный диабет, 2 тип, инсулинопотребный. Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная выраженная. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана подошвенной поверхности левой стопы, стадия Wagner III. При осмотре 1,2,3 палец черного цвета, с неприятным запахом. Некротический дефект распространяется на область плюсне-фаланговых суставов (Рисунок 31).



Рисунок 31 - Вид левой стопы пациента А., 64 лет, основная группа, при поступлении. Отмечается некроз пальцев левой стопы.

По данным бактериального посева высеивался *Staphylococcus aureus*. При поступлении отмечался некротический тип цитограммы, В день поступления выполнена операция: ампутация 1-4 пальцев левой стопы с резекцией головок плюсневых костей. После операции подсчет ФЧ показал результат 35,0%, ФИ – 2,2 отн.ед. Сразу после операции произведено измерение кожного дефекта. Площадь составила 40,2 см², максимальная глубина 0,8 см (Рисунок 32).



Рисунок 32 – Вид левой стопы пациента А., 64 лет, основная группа, 7 сутки после операции

Местное лечение раны проводили разработанным способом с применением аппарата вакуумной аспирации «VivanoTec S042 NPWT» (Hartmann, Германия). На 14 сутки после операции отмечали уменьшение площади раневого дефекта до 31,1 см², глубины до 0,8 см. Отмечался регенераторный тип цитограммы. На раневую поверхность устанавливали пластину биопластического материала «G-DERM» (Рисунок 33).



Рисунок 33 – Вид левой стопы пациента А., 64 лет, основная группа, на 14 сутки после операции.

Больной выписан из круглосуточного стационара, продолжилось местное лечение в условиях дневного стационара. Разгрузка стопы осуществлялась в виде хождения на костылях. Увлажнение повязки пациент делал самостоятельно ежедневно 2 раза в сутки при помощи 0,9% раствора натрия хлорида.

Перевязки осуществляли с интервалом 1 раз в 7 дней. Биодеструкция материала «G-DERM» произошла через 7 дней. Площадь раны уменьшилась до 33,2 см², а глубина дефекта составила 0,4 см. Дно раневого дефекта практически сравнялось с уровнем кожи, отмечалось образование ярко-красных грануляций, появилась краевая эпителизация. Согласно инструкции, произведена повторная аппликация пластины «G-DERM» (Рисунок 34).



Рисунок 34 - Вид левой стопы пациента А., 64 лет, основная группа, на 28 сутки после операции.

К 28 дню достигнут стерильный посев из раны. При повторном плановом осмотре через 3 месяца раневой дефект был полностью эпителизирован, без признаков рецидива (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Вид левой стопы пациента А., 64 лет, основная группа, через 3 ме после операции.

При контрольном осмотре через 12 месяцев после операции рубец на культе стопы полностью сформирован. Произведена оценка рубца по Ванкуверской шкале, получены показатели: цвет – 0 баллов, кровоснабжение – 1 балл, упругость – 1 балл, толщина – 1 балла. Эти данные свидетельствовали о том, что сформировавшая рубцовая ткань имеет

98

нормотрофические характеристики. За счет этого снижается риск развития рецидива образования раны (Рисунок 36).



Рисунок 36 – Вид левой стопы пациента А., 64 лет, основная группа, через 12 месяцев после хирургического вмешательства.

В ходе исследования был проведен анализ показателей гликемии. В целом, можно отметить, что усредненный показатель за 12 месяцев наблюдения находится в интервале $5,3 \pm 0,3\%$ что дает право сделать вывод, что обмен сахара крови стабилизировался; отмечается стабильное снижение показателей гликемии до уровня 5,5 ммоль/л. В отношении показателей качества жизни были получены результаты: 32% по физическому функционированию и 43% по ролевому.

Таким образом, усовершенствованный подход в лечении хронических ран, включающий использование гистоеквивалент-биопластического материала «G-DERM», улучшает заживление ран, приводит к образованию нормотрофического рубца, снижает риск рецидива раны, улучшает отдаленные результаты лечения больных.

5.2. Клинико-экономическое обоснование эффективности лечения больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы с помощью предложенного подхода

Был проведен сравнительный расчет средней стоимости комплексного хирургического лечения обеих групп пациентов. Расчет прямых затрат на обследование и лечение одного больного производили по формуле путем сложения: $V_{\text{общ}} = V_1 + V_2 + \dots + V_n$, где: V_0 представляет собой сумму основных статей расходов (V_1, V_2, V_n) указанных ниже. В данном аспекте в качестве руководства брали схему, предложенную В.А. Митиш (2015) [90].

При расчете стоимости одноразовых перевязочных средств и биологических материалов использовались цены в городских аптеках г. Ульяновска по состоянию на 15.05.2019г. Затраты на медицинские услуги были рассчитаны планово-финансовым отделом ГУЗ Ульяновской областной клинической больницы.

Для оценки клинической и экономической эффективности лечения в обеих группах руководствовались формулами из работы Н.В. Максимовой (2017), производили расчет коэффициента «затраты-эффективность» (КЗЭФ), [89]. Он был вычислен по формуле: $\text{КЗЭФ} = \text{ПрЗ} / \text{КлЭ}$, где: ПрЗ – прямые затраты; КлЭ – клиническая эффективность.

Оценка экономической структуры затрат показала, что расходы в день поступления на первичный осмотр врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные методы исследования в день поступления составили: в основной группе 28639,80 руб., а в группе сравнения 28776,90 руб.

Расходы в обеих группах отличались незначительно, что может говорить об однородности обеих групп и одинаковой тактике обследования в первый день госпитализации. Накладные расходы, которые не имеют отношения к лечебному процессу, не учитывались в данном исследовании, так как это не входило в его задачи.

Затраты на хирургические методы лечения составили в основной группе 58304,3 руб. в группе сравнения – 59184,4 руб. Учитывая, что на первом и

втором этапе в группах сравнения применялся один и тот же хирургический подход в лечении, расходы в обеих группах практически не отличались.

Были подсчитаны средства, израсходованные на лабораторные методы исследования, которые применялись для контроля за состоянием больного в условиях стационара и дневного стационара. Учитывая, что эпителизация раневого дефекта у больных СДС в группе сравнения происходила дольше, была больше кратность перевязок, что требовало более частого лабораторного контроля. В основной группе расходы составили 5481,00 руб., а в группе сравнения 7445,50 руб.

Были подсчитаны средства, израсходованные на медицинские услуги, оказанные младшим и средним медицинским персоналом. В основной группе показатель составил 7300 руб., а в группе сравнения 19300 руб. В группе сравнения расходы оказались выше в связи с тем, что у пациентов эпителизация раневого дефекта происходила дольше, кратность перевязок была выше, сроки лечения дольше. Был произведен расчет средней стоимости законченного случая лечения одного пациента с нейропатической формой СДС (Таблица 23).

Средние затраты на лечение одного пациента с СДС группы сравнения превышают аналогичные в основной на 24% (на 57241,00 руб.). В основной группе больных наибольшие затраты, непосредственно связанные с лечением, представляли хирургические методы лечения 58304,30 руб. (32,5%) и пребывание в стационаре на хирургической койке 15600,00 руб. (8,7%). Стоит отметить, что расходы на одноразовые медицинские изделия были больше в основной группе на 4800,00 руб. В группе сравнения пациентов наибольшие затраты, непосредственно связанные с лечением, представляли хирургические методы лечения 59184,40 руб. (25%), наблюдение врачей-специалистов 29220,00 руб. (12,3%), пребывание в стационаре на хирургической койке 28900,00 руб. (12,2%).

Таблица 23 - Расчет стоимости законченного случая лечения пациента с нейропатической формой СДС (в пересчете на одного больного) в исследуемых группах

Расходы	Основная группа, руб. n=53	Группа сравнения, руб. n=51
Первичный осмотр врачей-специалистов	7956,00	8037,00
Лабораторные методы исследования при поступлении	6199,70	6225,90
Инструментальные методы исследования при поступлении	7759,10	7789,00
Наблюдение врачей-специалистов	6555,00	29220,00
Наблюдение и уход за пациентом средним и младшим медицинским работником	7300,00	19300,00
Лабораторный контроль за состоянием больного	5481,00	7447,50
Хирургические методы лечения	58304,30	59184,40
Перечень медицинских изделий, расходных материалов	13230,00	8430,00
Пребывание в стационаре на хирургической койке	15600,00	28900,00
Накладные расходы	51255,00	62350,00
Итого	179640,10	236881,80

Более длительный срок заживления хронических ран у пациентов группы сравнения ($42,9 \pm 4,7$ дней по сравнению $34,2 \pm 5,2$ дней в основной группе) приводил к тому, что пациенты чаще посещали врача и получали перевязки ($17,2 \pm 3,2$ раз в отличие от $3,5 \pm 0,5$ раз у пациентов основной группы). Это вылилось в повышенные расходы - 56557 руб. (23,9%). Последний показатель

в абсолютных и относительных цифрах превышает соответствующий в основной группе.

Проводили клинико-экономический анализ в обеих группах, выполняли подсчет КЗЭФ. За критерий эффективности принимался процент полной эпителизации раны. В цифровом выражении абсолютная эффективность условно равняется 100%.

Как было отмечено выше, благоприятный исход в основной группе имел место у 47 (88,7%) пациентов, таким образом клиническая эффективность в данной группе составила 88,7% (0,887). По аналогии, в группе сравнения она составила 76,4% (0,764).

Таким образом, КЗЭФ в основной группе - составляет 202525,40 руб., в группе сравнения – 310053.70 руб. Значения КЗЭФ, полученные у пациентов основной группы ниже на 34,7% (107528,30 руб.), чем в группе сравнения. Это указывает на то, что лечение пациентов с СДС по предложенной методике эффективно как с клинической, так и с экономической точки зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным ВОЗ, в мире насчитывается четыре основные причины неинфекционной смертности, среди которых: заболевания сердца, злокачественные новообразования, хронические заболевания легких и СД. Последнее приводит к смерти около 1,5 миллионов человек в мире ежегодно [42]. СДС диагностируют у 15% больных СД [48].

Наличие хронической раны на стопе снижает качество жизни и мобильность больных, увеличивает риск гнойных и септических осложнений, требует длительного консервативного лечения, наблюдение медицинского персонала и частых перевязок [50] ; [96].

Ведется поиск оптимальных перевязочных материалов и раневых покрытий для пациентов с СДС, которые были бы эффективны, просты в применении и недороги. Зарегистрированных официальных раневых покрытий, рекомендованных для применения при СДС в качестве «золотого стандарта» в РФ нет.

Одним из самых важных компонентов современных перевязочных материалов является коллаген [81]; [254]. Данный компонент ускоряет эпителизацию хронических ран и другие репаративные процессы [94]. Доказано, что коллаген ускоряет сроки заживления и приводит к формированию регенерата [150].

Во многих исследованиях доказано, наличие гиалуроновой кислоты в раневом покрытии улучшает результаты лечения больных [30]; [83]; [123]; [129]. Гиалуроновая кислота образует гель при взаимодействии с экссудатом, что поддерживает оптимальную влажность раны, а также воздействует на систему лимфатического оттока, уменьшает отёк.

Введение препаратов гиалуроновой кислоты во внеклеточный матрикс раны повышает тургор, гибкость тканей и процессы эластогенеза; происходит стимуляция коллагеногенеза и ангиогенеза [39]; [104].

В работах Е.П. Кривошекова, Е.Б. Ельшина, Б.Г. Стеценко описан положительный опыт применения биопластического материала на основе коллагена и гиалуроновой кислоты «G-DERM» [79]; [83]; [121]; [123]; [129]. В исследованиях описан опыт применения данного биоматериала при ожогах у взрослых и детей, при венозных хронических ранах, острых и хронических ранах у детей [83]; [123].

Имеется исследование, посвященное использованию «G-DERM» при нейроишемической форме СДС, у которых первым этапом проводилось реконструктивное сосудистое оперативное вмешательство, вторым – местное лечение с применением биопластического материала [32]. Результаты данного исследования экстраполировать на настоящее исследование в полной мере нельзя, так как исследуемые группы отличались.

Базовым элементом в лечении СДС является достижение целевых показателей гликемии [43]; [119]; [173]. В рамках данной работы они были достигнуты за счет тщательного подбора сахароснижающей терапии, в том числе перевода на инсулинотерапию или комбинированное лечение. Стоит отметить важность взаимодействия между хирургической службой и врачами-эндокринологами, что согласуется с современным междисциплинарным подходом [33]; [212].

Как было сказано выше, СДС имеет мультифакторную природу, поэтому все пролеченные пациенты, прошли комплексное физикальное обследование: опрос жалоб, выяснение анамнеза (стаж СД; сахароснижающая терапия; курение; предшествующие вмешательства), общий осмотр, а также оценка локального статуса (состояние ногтей, кожных покровов, периферическую артериальную пульсацию, признаки деформации стоп). Проведенное обследование можно отнести назвать «классическим»; оно упоминается во многих литературных источниках [33]; [41]; [44]; [173]; [196]. О необходимости всестороннего обследования пациентов с СД и СДС также указано в профильном согласительном документе РФ [40].

Для оценки нейропатии было проведено исследование периферической чувствительности, согласно действующим рекомендациям [20]; [40]. Учитывая, что критерием исключения из исследования выступило наличие облитерирующего поражения артерий нижних конечностей, всем пациентам проводили УЗДГ артерий и вен нижних конечностей и измерение tcPO₂ в трех точках. В этом аспекте также руководствовались последними согласительными документами [34]; [40]; [72]; [212].

Общепринято, что пациентам с СД, особенно при наличии сопутствующей кардиальной патологии, необходимо проводить системную антитромбоцитарную терапию [119]; [237]. В настоящем исследовании все исследуемые получали на постоянной основе Тромбо АСС 100 мг 1 раз в день и для дальнейшей профилактики тромбообразования в микроциркуляторном русле в течение 12 недель ривароксабан по 2.5 мг 2 раза в день. Выбор данной терапии был обусловлен успешными результатами исследования COMPASS по сочетанному применению препаратов аспирина и ривароксана [206].

По литературным данным, другим важным аспектом в лечении пациентов с СДС является вазо- и нейропротективная терапия [8]; [237]. В ходе данного исследования в качестве ангиопротектора был применен препарат Вессел ДУЭ Ф 600 ЛЕ внутривенно капельно, курсом 10 дней, затем в дозировке 250 ЛЕ парентерально 2 раза в день. Его использование обоснованно, эффективность доказана многочисленными исследованиями [2]; [118]; [212].

Учитывая, что при СДС в первую очередь страдает микроциркуляторное русло, в том числе за счет образования микротромбов, в качестве тромболитика был применен тромбовазим перорально в дозировке 800 ЕД 2 раза в день, курс 20 дней. Данный препарат положительно влияет на микроциркуляцию, улучшает функцию периферических макрофагов и нейтрофилов, способствует восстановлению эндотелия артериол. Патогенетическое обоснование применения тромбовазима в лечении хронических ран различной локализации можно встретить в литературе [29];

[77]; [78]. В комплексном лечении осложнений СДС тромбозим был применен впервые.

Для лечения нейропатии пациенты получали 10-дневный парентеральный курс терапии (тиогамма, комбилипен). Данный аспект лечения согласуется с данными литературы, где обосновывается рациональность применения нейропротекторов в лечении СДС [8]; [11]; [140]; [205].

По данным многих авторов при лечении осложнений у пациентов с СДС эффективно применение гипербарической оксигенации [83]; [148]; [203]; [260]. В настоящем исследовании данный метод не применялся лишь в связи с отсутствием технической возможности.

Практический интерес представляет использование клинически и экономически эффективных биопластических материалов, которые к тому же позволят сократить количество и кратность перевязок с участием медицинского персонала [89]; [90]; [91]; [204]; [242]. В соответствии с проведенным исследованием, был предложен и запатентован новый способ, включающий применение вышеупомянутого биопрепарата «G-DERM».

В диссертационном исследовании мы руководствовались принципами местного лечения, отраженными в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы», где указано, что пациентам с СДС должна проводиться первичная хирургическая обработка раны (метод выбирается индивидуально), затем рана должна быть закрыта стерильной атрауматичной повязкой [33]. Там же отмечено, что при стадии поражения Wagner III-IV обязательно выполнять резекцию пораженных частей скелета стопы, при этом необходимость одномоментного первичного ушивания раны не регламентирована.

По мнению М. Б. Анциферова (2013), что заживление ран при СДС первичным натяжением возможно лишь при небольших объемах повреждения и отсутствии факторов, приводящих к хронизации процесса. У больных с СДС

раны, как правило, заживают вторичным натяжением и наложение швов сразу после хирургического вмешательства часто невозможно.

Также, в условиях имеющихся микроциркуляторных нарушений, микроангиопатии и нейропатии, после операции достаточно трудно достоверно определить отсутствие инфекции и уровень жизнеспособных тканей и гарантировать заживление первичным натяжением, особенно если в рану подлежат костные ткани и сухожилия [6]. В работе отмечено, что объем хирургического вмешательства определяется состоянием раневого дефекта: некротизированная ткань удаляется скальпелем или при помощи гидрохирургической системы. В послеоперационном периоде обосновано применение локальной терапии с использованием системы отрицательного давления [6]; [33]; [85].

Применение вакуум-терапии в лечении осложнений СДС отмечено хорошими результатами по данным многочисленных исследований, а также рекомендовано в зарубежных клинических рекомендациях [36]; [145]; [159]; [166]; [243]. По данным А. Б. Ларичева (2004), за счет действия указанного физического фактора происходит удаление чрезмерного количества интерстициальной жидкости, уменьшается сдавливание окружающих микрососудов и лимфатических путей, что благотворно воздействует на процессы репарации. В то же время отрицательное давление обеспечивает оптимальную влажность среды и способствует активному росту грануляционной ткани [85].

Необходимость борьбы с отеком посредством вакуумной терапии также регламентирована в согласительном документе «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [40]. В ходе настоящей работы метод вакуум-аспирации был модифицирован, распределен на этапы; были четко определены числовые параметры отрицательного давления над раной.

В работе П. А. Герасимчука (2019 г), схожей по дизайну и исследуемым группам с настоящим диссертационным исследованием, описан

положительный опыт применения вакуумной терапии в раннем послеоперационном периоде после операции (некрэктомия, ампутация пальцев или сегмента стопы) у пациентов с СДС, который позволяет ускорить сроки подготовки раны к закрытию или пластике [36]. В указанной работе подтверждено, что метод вакуум-аспирации позволяет предотвратить дальнейшее распространение инфекции по ходу сухожилий в проксимальном направлении.

По мнению А. А. Боклина (2015) точная оценка жизнеспособности тканей является сложной проблемой и для ее оценки необходим визуальный контроль признаков степени гипоксии тканей (отек, грануляции, эпителизация, гиперемия, некроз, цвет, размер, кровоточивость, экссудат, запах) [101]. Для более точной оценки границы жизнеспособных тканей необходимо измерение парциального давления O_2 в капиллярной крови в тканях на поверхности раны и соотнесение его с вышеуказанными клиническими признаками. Отмечено, что первично-радикальный подход с наложением первичных швов после ампутации на стопе нередко осложняется усилением ишемии тканей и неудовлетворительными результатами вследствие феномена «кислородного провала».

По мнению G. Groner (2012) до сих пор остаются нерешенными вопросы оптимальной схемы ведения раны в послеоперационном периоде и имеются различные варианты закрытия кожного дефекта [188].

В своей работе В. А. Ступин (2019) подчеркивает, что первично-радикальный подход с первичным ушиванием раны не всегда выполним в связи с особенностями локализации, размером очага поражения [126]. Первичное ушивание раны не позволяет проводить визуальный контроль за состоянием раны, повышает риск некрозов и часто обрекает пациента на проведение повторной ампутации, что определяет целесообразность отказа от первичного зашивания раны наглухо. Также отмечалось, что при для закрытия раны должны применяться разные виды пластик, а иногда и их комбинации: пластика расщепленным кожным лоскутом, местными тканями, метод

дозированного тканевого растяжения [33] ; [87]; [126]. Данные вмешательства травматичны, требуют анестезиологического сопровождения. В задачи настоящей диссертационной работы входило предложить универсальный многоэтапный метод местного лечения хронических ран, который избавил бы от необходимости проведения повторных оперативных вмешательств.

К. В. Липатов (2007) считает, что приживление пересаженного кожного лоскута происходит только при плотном контакте его с раневой поверхностью, чего удастся добиться далеко не всегда, что зависит от особенностей локализации раны. В этом отношении использование биопластического материала «G-DERM» обладает преимуществом, т.к. имеется возможность наложения пластины материала с учетом индивидуальных особенностей. В том же исследовании отмечено, что отторжение пересаженных кожных лоскутов в раннем послеоперационном периоде имело место у 14,2% больных, а в отдаленном периоде стойкие и обширные изъязвления аутодермотрансплантата, рубцовые контрактуры наблюдались у 12,2% исследуемых [87].

А. В. Павлышин (2013) отмечает, что использование расщепленного кожного лоскута сопряжено с рядом осложнений: смещение лоскута, тотальный или частичный лизис лоскута, а также его некроз [13]. Автор указывает, что добиться полной эпителизации при использовании лоскута равномерной толщины удастся у 36,4% больных, а при аутодермопластике рельефным лоскутом у 53,4% больных. При этом средние сроки второй фазы раневого процесса составили $14,4 \pm 4,5$ дней, что сопоставимо с результатами настоящей диссертационной работы.

Проведенные в ходе исследования оперативные вмешательства были «классическими» с точки зрения хирургической практики и были выполнены в соответствии с общепринятыми методиками [50]; [66]; [229]; [232]. Тип операции для каждого больного проводился индивидуально на основании клинической картины, глубины поражения, данных рентгенологического исследования. В послеоперационном периоде использовалась эмпирическая

парентеральная антибактериальная терапия, которая в дальнейшем была скорректирована по результатам бак.посева, в соответствии с принятыми методиками [49]; [118]; [157]; [251]. Микробный спектр отделяемого из ран у пациентов, включенных в исследование, соответствовал аналогичным, описанным в литературе [61]; [120]; [123]; [218].

Цитологический контроль повсеместно применяется для наблюдения за течением раневого процесса [15]; [60]; [201]. В настоящем исследовании к 28 дню в основной группе удельный вес регенераторных типов цитогрaмм достигал 60,5%; сходный показатель сравнительной группы – 36,4%. Полученные результаты соотносятся с аналогичной работой О. А. Беляевой (2018) [15].

У пациентов, страдающих СДС, в литературе описан такой дефект иммунитета, как нарушение фагоцитарной функции лейкоцитов [93]; [194]. В рамках интерпретации полученных результатов на 1 день после операции фагоцитарное число составило $33,7 \pm 0,5$ в основной группе и $32,9 \pm 0,8$ в группе сравнения; на 28 день после операции показатель в группах составил $47,2 \pm 0,8$ и $38,9 \pm 0,2$ соответственно. Похожая динамика отслеживается в зарубежных работах, посвященных изучению показателей фагоцитарной функции у пациентов с хроническими ранами [224]; [258].

В рамках оценки текущих результатов лечения учитывалась динамика эпителизации ран. Среднее время достижения эпителизации в проведенном исследовании: в основной группе составило $34,2 \pm 5,2$ дней, а в группе сравнения $42,9 \pm 4,7$ дней, что больше на 20,3%. По литературным данным у пациентов со стадией поражения Wagner III удастся добиться полной эпителизации к 4 неделе у 11 (14,7%) из 75 пациентов, в том числе у 8 (21,1%) больных с применением коллагенового биоматериала «Коллост» [125]. Динамика эпителизации напрямую зависит от глубины поражения [118]. В работе М.Д. Дибирова (2017) доказана эффективность применения ультразвуковой кавитации на первом этапе и местное лечение, включающее биоматериал на основе коллагена [50].

Отдельно стоит упомянуть частоту рецидивов через 3 месяца после операции. Наши данные соотносятся с результатами аналогичного исследования В. П. Окрояна (2018), где было отмечено, что у пациентов, которые после выписки из стационара адекватно ухаживали за стопой рецидив хронической раны был отмечен у 3,9% [98]. В ходе настоящего исследования было отмечено, что отдаленные результаты лечения через 12 месяцев наблюдения у больных основной группы, были так же лучше, чем у пациентов группы сравнения. Отсутствие рецидива раны стопы в течение 12 мес, отмечалось у 42 (79,2%) больных основной группы и у 26 (51%) человек группы сравнения. В исследовании В. П. Окрояна (2018) описано, что у пациентов с СДС в течение указанного периода после оперативных вмешательств отсутствие рецидива раны было отмечено у 64,7% пациентов [98] .

Согласно регламенту Всемирной организации здравоохранения, факторы качества жизни - ключевой аспект при анализе результатов лечения пациентов с хроническими заболеваниями [191]. В литературе встречается большое количество опросников для изучения качества жизни DQOL, WED, DIMS, DCP, EUROQOL (EQ-5D) и другие [54]. Однако, наибольшее распространение получил опросник SF-36 [153]. В соответствии с полученными данными, у пациентов основной группы отмечали общее повышение показателей качества жизни.

В ходе работы была проведена оценка качества рубца по Ванкуверской шкале, выявлены статистически значимые отличия между исследуемыми группами. В основной группе суммарная оценка составила $5,6 \pm 1,1$ баллов (нормотрофический рубец), а в группе сравнения - $7,61 \pm 1,1$ баллов (гипертрофический рубец). Исходя из полученных данных, у пациентов группы сравнения риск рецидива хронической раны на стопе выше. В исследовании А. Г. Сониса (2018) было отмечено, что при адекватно проведенном лечении коллагенсодержащими биопрепаратами у пациентов были получены средние показатели $5,2 \pm 0,9$ балла в основной группе, и в

группе сравнения - $7,1 \pm 0,7$ балла [117]. В приведенном исследовании были пролечены пациенты с менее глубоким поражением - стадия Wagner I-II, в связи с чем могли быть получены лучшие результаты.

Мы встречаем клинико-экономические исследования и систематические обзоры в отношении СД, которые позволяют принять решение по распределению финансовых средств в пользу современных методов лечения, хоть и на первый взгляд они могут показаться дорогостоящими [91]; [190]. В частности, анализ показал, что сумма затрат, необходимая для излечения одного пациента с хронической раной стадии Wagner II и площадью более 10см^2 , составляет 123800 руб. при применении биоматериала «Коллост» и 166200 руб. при стандартном лечении [89]. Полученные нами данные подтверждают данные аргументы: применение биопластического материала «G-DERM» экономически обоснованно - значения КЗЭФ полученные у пациентов основной группы ниже на 34,7%, чем в группе сравнения.

В качестве резюме отметим, что применение биоматериала «G-DERM» в лечении ран и кожных дефектов безопасно, патогенетически обосновано, клинически эффективно, что подтверждается результатами многих исследований [79]; [83]; [123]; [129]. В ходе настоящей работы было доказано, что биопластический материал «G-DERM» обеспечивает улучшает репаративные процессы, стимулирует местный клеточный иммунитет в ране, ускорить сроки эпителизации хронических ран на 20,3% сокращает длительность течения второй фазы раневого процесса на 42,6%. Более того, была подтверждена рациональность использования «G-DERM» в ходе клинико-экономического анализа; коэффициент «затраты-эффективность» на 34,7% ниже в группе пациентов, в которой применялся данный биопрепарат.

Применение предложенных локальных устройств для проведения перевязок позволяет сократить нагрузку на медицинский персонал за счет трехкратного уменьшения времени перевязки. Также отмечено четырехкратное снижение количество используемого перевязочного материала и такое же снижение количества отходов класса «А»; уменьшение

болевых ощущений пациента во время перевязки на 1-2 балла по визуально-аналоговой шкале. Кроме этого устройства позволяют пациентам самостоятельно производить увлажнение биопластического материала в амбулаторных условиях

Применение предложенного устройства для измерения параметров раны обладает преимуществами: возможность многократного использования и стерилизации; отсутствие расходных материалов; возможность объективной оценки глубины; отсутствие необходимости прибегать к помощи сканера и вычислительной техники.

Таким образом, предложенный подход в лечении, включающий использование биоматериала «G-DERM» безопасен, не вызывает осложнений; его применение согласуется с последними клиническими рекомендациями, позволяет повысить эффективность лечения (через 3 месяца наблюдения благоприятный клинический исход зарегистрирован у 47 (88,7%) пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения - лишь у 39 (76,4%) больных), снизить частоту рецидивов образования ран на стопе на 26,1%.

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 для ран на тыле стопы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРО - анестезиолого-реанимационное отделение

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

МСК - мезенхимальные стромальные клетки

НДС – нейропатический дисфункциональный счет

НСС – нейропатический симптоматический счет

ОАК - общий анализ крови

ОАМ - общий анализ мочи

СД - сахарный диабет

СДС - синдром диабетической стопы

ТВА - тотальная внутривенная анестезия

УЗДГ - ультразвуковая доплерография

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХО - хирургическая обработка

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Айрапетов Г. А. Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях и повреждениях крупных суставов // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 84–87.
2. Алейник Д. Я. Подход к выбору методов оценки качества биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для замещения дефектов кожи / Д. Я. Алейник, Е. В. Загайнова, М. Н. Егорихина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 34–42.
3. Алхазов А. А. Оценка биосовместимости матриц на основе поликапролактона и гидроксиапатита в условиях *in vivo* / А. А. Алхазов, Д. А. Тяпкина, М. О. Куртукова [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 218–219.
4. Андреев-Андриевский А. А. Механизмы ранозаживляющего действия нативного коллагена I типа в модели ишемизированных полнослойных ран кожи на примере медицинского изделия «Коллост» (Часть I) / А. А. Андреев-Андриевский, А. А. Болгарина, В. Н. Манских [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 10. – С. 79–87.
5. Антонова К. В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, О. В. Лагода // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 12. – С. 22–27.
6. Анциферов М.Б. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение и профилактика / М.Б. Анциферов, Е.Ю. Комелягина, - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2013. – 304с.
7. Аралова М. В. Концентрированная суспензия тромбоцитов и коллаген в лечении трофических язв больших размеров / М. В. Аралова, А. А. Глухов // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2019. – №1. – С. 59–62.
8. Ахмеджанова Л. Т. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом / Л. Т. Ахмеджанова, А. Н.

Баринов, И. А. Строков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 113–120.

9. Бардюгов П. С. Выбор тактики ортопедического лечения диабетической нейроостеоартропатии (ДНОАП) // Пироговский форум травматологов–ортопедов. Материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2019. – С. 81–82.

10. Батрак Г. А. Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом по результатам электронейромиографии / Г. А. Батрак, Н. Ф. Метелкина, А. Н. Бродовская [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 45–49.

11. Безрукова М. А. Применение биологических препаратов в лечении хронических ран у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы : автореф. дис. канд. мед. наук / М. А. Безрукова. – Самара, 2017. – 24 с.

12. Белик Б. М. Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями при нейропатической форме синдрома диабетической стопы / Б. М. Белик, И. П. Чумбуридзе М. Ю. Штильман [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – №4. – С. 81–87.

13. Бельская Г. Н. Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы / Г. Н. Бельская, Д. А. Сергиенко, Ю. И. Павлов, И. В. Крочек // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 70–76.

14. Бельская Г. Н. Синдром диабетической стопы: междисциплинарная проблема / Г. Н. Бельская, Д. А. Сергиенко, Ю. И. Павлов [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 89–90.

15. Беляева О. А. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии / О. А. Беляева, А. Г. Лунёва, В. В. Крыжевский [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 374–383.

16. Бенсман В. М. Функциональная классификация синдрома диабетической стопы и ее прикладное значение / В. М. Бенсман, Ю. П.

Савченко // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 12–16.

17. 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.

18. Билодид И. К. Диабетическая полинейропатия в клинической практике / И. К. Билодид, М. А. Машкова // Лечебное дело: научно–практический терапевтический журнал. – 2019. – № 4 (68). – С. 53–60.

19. Бирюкова Е. В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 48–52.

20. Блатун Л. А. Гнойно-некротические поражения кожи и мягких тканей. Тактика местного медикаментозного лечения / Л. А. Блатун, И. А. Чекмарева, В. А. Митиш [и др.] // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. – 2019. – № 2. – С. 53–62.

21. Бонарцев А. П. Лекарственные системы на основе поли-3-оксиалканоатов: микро- и наноструктура / А. П. Бонарцев, Г. А. Бонарцева, В. В. Воинова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2018. – № 6. – С. 130–134.

22. Бреговская А. В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования / А. В. Бреговская, А. Ю. Бабенко, Е. В. Гринева // Русский Медицинский Журнал. – 2018. – Т. 26, № 1. – С. 41–46.

23. Бублик Е. В. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean AG: какие преимущества? / Е. В. Бублик, Ю. В. Коршунова, Ю. А. Крупинова, О. А. Морозова // Раны и раневые инфекции. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 20–25.

24. Бурлева Е. П. Опыт амбулаторного лечения трофических язв стоп, осложнивших течение сахарного диабета / Е. П. Бурлева, Ю. В. Бабушкина // Стационарзамещающие технологии: амбулаторная хирургия. – 2018. – № 3–4. – С. 57–65.

25. Бурлева Е. П. Результаты дифференцированного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы на этапе специализированной хирургической помощи / Е. П. Бурлева, Ю. В. Бабушкина, Ф. В. Галимзянов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 5. – С. 42–51.

26. Бутырский А. Г. Ультразвуковое ангиосканирование при осложненном синдроме диабетической стопы с ишемическим компонентом / А. Г. Бутырский, Е. В. Калачев, И. Б. Бутырская [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 128–132.

27. Вербовой А. Ф. Диабетическая макроангиопатия / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Н. И. Вербовая // Терапевтический архив. – 2019. – № 10. – С. 139–143.

28. Вербовой А. Ф. Диабетическая нейропатия – препятствие на пути достижения гликемического контроля / А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 144–151.

29. Волковой А. К. Междисциплинарный подход к ведению нейропатической формы синдрома диабетической стопы. Роль ортопеда / А. К. Волковой, В. Н. Оболенский, В. Г. Процко [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 22–27.

30. Воловар О. С. Применение препарата на основе гиалуроновой кислоты АСР для лечения рубцовых изменений кожи / О. С. Воловар, О. А. Крыжановская // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – № 1. – С. 101–107.

31. Воронцов А. В. Методы оценки размеров раневого дефекта при синдроме диабетической стопы / А. В. Воронцов, Е. Л. Зайцева, А. Ю. Токмакова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 28–33.

32. Гайсина Э. А. Роль сосудистого хирурга в оказании мультидисциплинарной помощи пациентам с синдромом диабетической

стопы / Э. А. Гайсина, Р. М. Нуретдинов, К. А. Корейба [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6(2). – С. 50–52.

33. Галстян Г. Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костючёнка. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 63–83.

34. Галстян Г. Р. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.) / Г. Р. Галстян, О. К. Викулова, М. А. Исаков [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 170–177.

35. Гацких И. В. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Гацких, И. Н. Брикман, К. А. Газенкамф [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118(6). – С. 31–36.

36. Герасимчук П. А. Изучение влияния вакуумной терапии на течение раневого процесса у больных с синдромом диабетической стопы / П. А. Герасимчук, А. В. Шидловский // Вестник Российской академии наук. – 2019. – Т. 74, № 4. – С. 283–288.

37. Гилевич И. В. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении длительно незаживающих язв нижних конечностей / И. В. Гилевич, Т. В. Федоренко, Е. А. Коломийцева [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 17–24.

38. Гомыдова И. И. Диабетическая стопа. Описание клинического случая / И. И. Гомыдова, А. Н. Бигеева // Молодой ученый. – 2019. – Т. 258, № 20. – С. 167–169.

39. Гурова Н. Е. Изменение системы перекисное окисление липидов-антиоксидантная система (ПОЛ-АОС) при лечении коксартроза препаратами гиалуроновой кислоты / Н. Е. Гурова, Д. Б. Сумная, В. А. Садова // Sciences of Europe. – 2019. – № 35–2. – С. 43–46.

40. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова: 9-й выпуск (дополненный). – М., 2019. – 210 с.
41. Дедов И. И. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / И. И. Дедов ; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 110 с.
42. Дедов И. И. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / И. И. Дедов; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Медицинское информационное агентство, 2017. – 744 с.
43. Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144–159.
44. Дедов И. И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S2. – С. 4–102.
45. Дедов И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13–41.
46. Демина А. Г. Изменение распределения нагрузки под стопой Шарко в отдаленные сроки неактивной стадии / А. Г. Демина, В. Б. Бреговский // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 99–104.
47. Демичева Т. П. Характеристика распространенности и анализ результатов лечения синдрома диабетической стопы // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 1. – С. 66–69.
48. Дибиров М. Д. Комплексный подход при лечении больных осложненной формой синдрома диабетической стопы / М. Д. Дибиров, Р. У.

Гаджимурадов, Ф. Ф. Хамитов [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 2(30). – С. 68–69.

49. Дибиров М. Д. Принципы антибактериальной терапии при лечении осложнений синдрома диабетической стопы / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, Я. И. Якобишвили [и др.] // Московская медицина. – 2017. – № S2. – С. 52–53.

50. Дибиров М. Д. Современный подход к лечению гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, О. Х. Халидов [и др.] // Московская медицина. – 2017. – № 2. – С. 51–52.

51. Дмитриенко А. А. Хирургическая коррекция деформации стопы при остеоартропатии Шарко / А. А. Дмитриенко, В. В. Аничкин // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 5. – С. 535–542.

52. Добровольская И. П. Композиционные полимерные матрицы для тканевой инженерии и трансплантологии / И. П. Добровольская, Е. М. Иванькова, П. В. Попрядухин, В. Е. Юдин // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 101–112.

53. Долгих Ю. А. Синдром диабетической стопы: клиническая картина и возможности лечения / Ю. А. Долгих, А. Ф. Вербовой, И. В. Мадянов [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 11 (364). – С. 97–103.

54. Евсина М. Г. Оценка качества жизни больных сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нефропатией при помощи опросника EUROQOL (EQ-5D) в практике клинициста // Актуальные вопросы современной науки. Сборник статей по материалам XII международной научно-практической конференции. – Томск, 2018. – С. 95–103.

55. Евстратова Е. С. Современные возможности регенеративной медицины: биофабрикация полых органов / Е. С. Евстратова, П. В. Шегай, С. В. Попов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 92–103.

56. Журавлева М. В. Рациональная фармакотерапия диабетической периферической нейропатии: взгляд клинического фармаколога / М. В. Журавлева, Г. И. Городецкая, А. Б. Прокофьев [и др.] // Русский Медицинский Журнал. – 2017. – Т. 14. – С. 1–6.

57. Завражнов А. А. Тактика оперативного лечения пострадавших с открытыми переломами костей нижних конечностей и таза при политравме в различных возрастных категориях / А. А. Завражнов, И. В. Шеламов, А. В. Аргунов [и др.] // Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях : материалы Третьего всероссийского конгресса с международным участием. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 87–88.

58. Зайцева Е. Л. Особенности костного метаболизма у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией / Е. Л. Зайцева, А. Ю. Токмакова, В. М. Жилиев [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 12–18.

59. Зиновьев Е. В. Биопластические дерматотерапевтические системы на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса / Е. В. Зиновьев, Р. Р. Рахматуллин, К. Ф. Османов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 45, № 1. – С. 147–151.

60. Иванов Г. Г. Обзор местных медикаментозных средств, применяемых в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стоп // Лучшая научная статья 2019 : сборник статей XXV Международного научно-исследовательского конкурса. – Пенза, 2019. – С. 128–134.

61. Кичин В. В. Особенности микробного пейзажа хронических ран мягких тканей // МедиАль. – 2019. – № 1(23). – С. 22–24.

62. Колсанов А. В. Оценка эффективности применения раневых покрытий при лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей / А. В. Колсанов, А. В. Толстов, А. С. Воронин // Морфологические ведомости. – 2011. – № 2. – С. 146.

63. Комелягина Е. Ю. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 42–47.

64. Комелягина Е. Ю. Синдром диабетической стопы: результаты лечения в амбулаторных условиях специализированного отделения «диабетическая стопа» / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов, А. К. Волковой [и др.] // Хирург. – 2019. – № 8. – С. 50–56. Ц31.

65. Корейба К. А. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы // XI Всерос. науч.-практ. конф. / Российское общество хирургов; Казан. гос. мед. ун-т; М-во здравоохранения РТ; Управление здравоохранения г. Казани; Центр «Диабетическая стопа», г. Казани. – Казань: АртПечатьСервис, 2019. – 244 с.

66. Корейба К. А. Деструктивные формы диабетической остеоартропатии. Хирургические аспекты // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 5. – С. 35–40.

67. Корейба К. А. Оценка клинических исходов регенерации тканей в хирургии дефектов тканей при синдроме диабетической стопы / К. А. Корейба, А. Р. Минабутдинов // Московский хирургический журнал. – 2018. – Т. 62, № 4. – С. 31–34.

68. Корейба К. А. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии / К. А. Корейба, А. Р. Минабутдинов, Л. М. Туешев [и др.] // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2019. – № 1–2. – С. 72–79.

69. Корейба К. А. Современные отечественные биоматериалы «g–derm» (Джи дерм) в хирургии дефектов кожи и мягких тканей: учебное пособие / К. А. Корейба, А. Н. Комаров, А. Р. Минабутдинов // М-во здравоохранения РФ, Клинич. больница Управления делами Президента РФ, Казан. гос. мед. ун-т Минздрава России, Каф. хирург. болезней № 2 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Клиника мед. ун-та г. Казани. – Санкт-Петербург : Свое издательство, 2018. – 38 с.

70. Корокин В. Ж. Получение биомиметических материалов на основе коллагена и гидроксиапатита / В. Ж. Корокин, Е. Н. Буланов, А. В. Князев // Журнал прикладной химии. – 2019. – Т. 92, № 3. – С. 365–369.

71. Корымасов Е. А. Клинический протокол диагностики и лечения синдрома диабетической стопы в Самарской области / Е. А. Корымасов, П. В. Мачехин, Г. И. Середина [и др.]. – Самара : СамГМУ, 2014. – 30 с.

72. Корымасов Е. А. Синдром диабетической стопы «хитросплетение интересов» общих, сосудистых и эндокринных хирургов / Е. А. Корымасов, А. С. Беньян, А. М. Аюпов, Д. А. Цимбалист ; под общей редакцией И. В. Макарова, Т. А. Бритвина // Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов, посвящаются 85-летию клиник Самарского государственного медицинского университета. – 2015. – С. 434–440.

73. Костюченко К. Д. Оценка удовлетворенности лечением и качества жизни пациентов с сахарным диабетом / К. Д. Костюченко, А. С. Кремлева, А. А. Посаженникова, Е. В. Ершова // StudNet. – 2020. – № 9. – С. 849–853.

74. Косян А. А. Комплексная терапия сенсорной формы диабетической невропатии / А. А. Косян, М. А. Гариева // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, №. 4. – Р. 93–95.

75. Котельников Г. П. Опыт применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы при хондропластике дефектов суставной поверхности бедренной кости в эксперименте у кроликов / Г. П. Котельников, Д. А. Долгушкин, В. А. Лазарев [и др.] // Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики. – Саратов : Амирит, 2019. – С. 158–160.

76. Котова О. В. Диабетическая автономная полинейропатия / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 169–173.

77. Кривощёков Е. П. Оптимизация лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета / Е. П. Кривощёков,

И. А. Дмитриева, В. Е. Романов, Т. А. Губанова // Сборник: Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XVIII Межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. – Пенза, 2016. – С. 140–142.

78. Кривощёков Е. П. Патогенетическое лечение осложнений синдрома диабетической стопы / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов // Практическая медицина. – 2017. – № 6(107). – С. 77–84.

79. Кривощёков Е. П. Применение современных перевязочных средств в комплексном лечении венозных трофических язв нижних конечностей / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов [и др.] // Первый съезд хирургов Центрального Федерального Округа России. – Рязань, 2017. – С. 293–294.

80. Кривощёков Е. П. Применение биопластических материалов для заживления раневых дефектов / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов // Sciences of Europe. – 2019. – Т. 35, № 2. – С. 37–39.

81. Кривощёков Е. П. Применение современных перевязочных средств в лечении ран диабетической стопы / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2017. – № 3–4. – С. 38–40.

82. Кривощёков Е. П. Результаты лечения синдрома диабетической стопы современными перевязочными средствами / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 146–150.

83. Кривощёков Е. П. Сочетание фибринолитических средств и биопластических материалов при венозных трофических язвах / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов // Врач. – 2020. – Т. 31, № 1. – С. 86–88.

84. Куликова А.Н. Патология стопы при атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей у больных с сахарным диабетом 2-го

типа / Куликова А.Н., Неснова Е.С. // Клиническая медицина. – 2008. – Том 86. №7 – С. 52-55.

85. 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.

86. Липин А. Н. Применение гистоеквивалент-биопластического материала Джи-дерм при лечении послеоперационных ран и трофических язв при синдроме диабетической стопы / А. Н. Липин, И. А. Соловьев, А. Г. Орлов [и др.] // Национальное здоровье. – 2020. – № 2. – С. 24–29.

87. Липатов К. В. Особенности аутодермопластики расщепленным лоскутом в гнойной хирургии / К.В. Липатов, Е.А. Комарова, Д.В. Кривихин // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 16. – С. 25–28.

88. Майорова А. В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран / А. В. Майорова, Б. Б. Сысуев, И. А. Ханалиева, И. В. Вихрова // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 4–31.

89. Максимова Н. В. Оценка клинико-экономической эффективности применения биопластического материала Коллост в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / Н. В. Максимова, Ю. А. Крстич, В. А. Ступин // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2017. – №1(27). – С. 59–66.

90. Митиш В. А. Фактическая стоимость комплексного хирургического лечения больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / В. А. Митиш, Ф. Т. Махкамова, Ю. С. Пасхалова [и др.] // Хирургия. – 2015. – № 4. – С. 48–53.

91. Моисеева Т. А. Фармакоэкономические аспекты лечения пациентов с гнойными осложнениями синдрома диабетической стопы / Т. А. Моисеева, Д. Р. Наседкина, Ж. С. Урожевская [и др.] // В сборнике: Фармакология живых систем: 5 лет пассивного развития. – 2017. – С. 84–86.

92. Мухамадеев И. С. Местное лечение синдрома диабетической стопы после реваскуляризации нижних конечностей / И. С. Мухамадеев, Л. П. Котельникова, И. А. Березина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 86–93.

93. Наумова А. А. Комплексная иммунотерапия синдрома диабетической стопы / А. А. Наумова, Э. Н. Байрамкулова, Н. А. Кирьянова // Форум молодых ученых. – 2019. – № 1–2. – С. 999–1003.

94. Нейзберг Д. М. Мембраны на основе ацеллюлярного коллагенового матрикса при реконструкции комбинированных дефектов альвеолярного гребня методом направленной регенерации тканей / Д. М. Нейзберг, Э. С. Силина, М. Г. Пачкория // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 23. – С. 24–28.

95. Низамова Г. Р. Применение антисептиков: от новаторских идей Н.И. Пирогова до современности // Вестник ОХиТА. – 2021. – Т. 1, № 1(02). – С. 28–34.

96. Нузова О.Б. Сравнительная оценка микробного пейзажа трофических язв у больных при различных способах местного лечения /О.Б. Нузова, Р.Р. Файзулина // Медико-фармацевтический журнал Пульс. - 2020. - Т. 22, [№ 11](#). - С.78–82.

97. Нузова О.Б. Экспериментально-микробиологическое обоснование нового способа лечения гнойных ран / О.Б. Нузова, А.В. Студеникин, А.А. Стадников, О.Л. Карташова, Т.М. Пашкова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2017. - №1 (63). – С.191-193.

98. Окроян В. П. Современный взгляд на патогенетический подход в хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы / В. П. Окроян, Т. Р. Ибрагимов, О. В. Галимов, В. О. Ханов // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 1. – С. 12–20.

99. Олифирова О. С. Возможности оптимизации лечения ран различного генеза / О. С. Олифирова, А. А. Козка // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 5–9.

100. Олтаржевская Н. Д. Возможности применения полисахаридов при лечении ран / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Г. Е. Кричевский [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костючёнка. – 2019. – № 2. – С. 24–31.

101. Пат. № 2602925 С1 Российская Федерация. Способ оценки течения раневого процесса в ране стопы у больных с синдромом диабетической стопы в послеоперационный период: Заявка № 2015149942/14 от 22.11.2015, опубл. 20.11.2016 / Боклин А.А., Вачёв А.Н. – 8 с.

102. Пат. № 2627814 Российская Федерация, МПК А61В17/00 (2006.01), А61К35/36 (2015.01), А61К35/14 (2015.01), А61Р41/00 (2006.01). Способ лечения хронических ран : № 2016129131: заявл. 15.07.2016 : опубл. 11.08.2017 / Сонис А. Г., Ладонин С. В., Безрукова М. А., Сефединова М. Ю., Булгакова С. В., Алексеев Д. Г. – 6 с.

103. Павлышин А.В. Пластическое закрытие ран и трофических язв рельефным аутодермотрансплантатом у больных с синдромом диабетической стопы / А.В. Павлышин, В.А. Шидловский, П.А. Герасимчук // Вестник РАМН. – 2013. №1. – С. 72-74.

104. Пономаренко Е. В. Альтернативный способ лечения длительно незаживающих раневых дефектов туловища и конечностей / Е. В. Пономаренко, И. С. Коваленко // Патология. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 197–201.

105. Потекаев Н. Н. Искусственная кожа: виды, области применения // Клиническая дерматология и венерология / Н. Н. Потекаев, Н. В. Фриго, Е. В. Петерсен. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 7–15.

106. Прошин А. В. Процессы репаративной регенерации в гнойных ранах при местном сочетанном лечении физическими методами и биологически активными материалами / А. В. Прошин, Р. А. Сулиманов, И. П. Завалий, А. В. Ребинок // Вестник НовГУ. – 2017. – №3(101). – С. 61–65.

107. Пьяных О. П. Комплексная терапия диабетической полиневропатии с учетом нарушения функции эндотелия у пациентов с

сахарным диабетом 2 типа / О. П. Пьяных, А. А. Косян, М. А. Гариева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 31–39.

108. Рябчунова Л. В. Антимикотические препараты в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / Л. В. Рябчунова, С. В. Лобас // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 78–81.

109. Свидетельство 2017611681. Анализатор Раневых Поверхностей «WOUNDCHECK»: программа для ЭВМ / А. Г. Сонис, А. В. Колсанов, А. В. Толстов, С. С. Чаплыгин, М. А. Безрукова, В. В. Морозова, Л. Р. Булатова, Д. В. Решетов (RU). – 08.02.2017. – Заявка № 2016663836 от 16.12.2016.

110. Сериков П. В. Синдром диабетической стопы как осложнение сахарного диабета // Наука через призму времени. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 84–85.

111. Силина Е. В. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы / Е. В. Силина, В. А. Ступин, Р. Б. Габитов // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 2. – 106–115.

112. Смирнова Д. А. Диабетическая полинейропатия как осложнение течения сахарного диабета 1 и 2 типов / Д. А. Смирнова, А. А. Якимец, А. О. Копылова [и др.] // Colloquium journal. – 2019. – № 12–1 (36). – С. 51–53.

113. Соколова В. И. Диабетическая стопа: возможности антибактериальной и антиоксидантной терапии / В. И. Соколова, Д. А. Сычев // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 5–6. – С. 10–15.

114. Солуянов М. Ю. Выбор метода первичной некрэктомии у пациентов с трофическими язвами на фоне синдрома диабетической стопы / М. Ю. Солуянов, О. А. Шумков, М. А. Смагин, В. В. Нимаев // Политравма. – 2017. – № 3. – С. 38–42.

115. Сонис А. Г. Гнойно-воспалительные заболевания пальцев кисти и стопы (введение в проблему / А. Г. Сонис, Е. А. Столяров, Д. Г. Алексеев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2020. – № 1(71). – С. 62–69.

116. Сонис А. Г. Оптимизация местного лечения раневых дефектов у пациентов с синдромом диабетической стопы / А. Г. Сонис, Д. Г. Алексеев, М. А. Безрукова, С. А. Манцагова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 56, № 2. – С. 47–48.

117. Сонис А. Г. Применение коллагенсодержащих препаратов в местном лечении пациентов с хроническими ранами на фоне сахарного диабета / А. Г. Сонис, М. А. Безрукова, Е. А. Столяров [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии. Сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии им. проф. М. И. Гульмана. – Красноярск, 2018. – С. 204–207.

118. Сонис А. Г. Синдром диабетической стопы: учебное пособие / А. Г. Сонис, Е. А. Столяров, М. А. Безрукова [и др.]. – Самара: Офорт. – 2019. – 98 с.

119. Сорокина Ю. А. Влияние сахароснижающих препаратов и препаратов для лечения диабетической полинейропатии на лечение болевого синдрома / Ю. А. Сорокина, М. А. Чечевичкина, Т. Л. Береснева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 2 (80). – С. 87–91.

120. Степченков Р. П. Диагностика синдрома диабетической стопы в амбулаторных условиях // Справочник врача общей практики. – 2019. – № 6. – С. 24–36.

121. Стеценко Б. Г. Алгоритм оценки и местного лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 12. – С. 124–129.

122. Стеценко Б. Г. Обзор местных медикаментозных средств, применяемых в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б. Г. Стеценко, Б. В. Рисман, В. А. Дивеев [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 10–15.

123. Стеценко Б. Г. Опыт применения гистозаместительного биопластического материала гиалуроновой кислоты в хирургии / Б. Г. Стеценко, В. А. Дивеев, М. В. Сиряков [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 30–35.

124. Стеценко Б. Г. Опыт применения раневого покрытия «нано-асептика» в профилактике гнойных осложнений / Б. Г. Стеценко, В. А. Дивеев, М. В. Сиряков [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 7. – С. 79–80.

125. Ступин В. А. Биопластический коллагеновый материал коллост в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования) / В. А. Ступин, С. В. Горюнов, С. Ю. Жидких [и др.]. // Хирургическая практика. – 2017. – № 1. – С. 5–11.

126. Ступин В. А. Синдром диабетической стопы (эпидемиология, патофизиология, диагностика и лечение): учебное пособие / В. А. Ступин, Е. В. Силина, К. А. Корейба, С. В. Горюнов. – М.: Литера, 2019. – 200 с.

127. Ступин В. А. Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) / В. А. Ступин, Е. В. Силина, В. А. Горский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 6. – С. 91–100.

128. Стяжкина С. Н. Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей при синдроме диабетической стопы / С. Н. Стяжкина, Д. А. Инамова, Н. Р. Харисова // Аллея науки. – 2019. – Т. 1, № 3. – С. 167–170.

129. Тарасова Е. И. Исследование динамики заживления кожных ран при использовании биопластического материала с добавлением ультрадисперсных частиц цинка / Е. И. Тарасова, С. В. Нотова, Т. И. Бурцева // Проблемы экологии южного Урала. Сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Оренбург, 2019. – С. 164–169.

130. Токмакова А. Ю. Отдаленные результаты комплексной терапии больной сахарным диабетом 2 типа и двусторонней нейроостеоартропатией / А. Ю. Токмакова, Л. П. Доронина, Г. Р. Галстян [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2018. – Т. 5, [№] 1. – С. 46–63.

131. Токмакова А. Ю. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова, Л. П. Доронина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.

132. Токмакова А. Ю. Поражения кожи при сахарном диабете: клиническая картина, дифференциальная диагностика, особенности лечения / А. Ю. Токмакова, Д. А. Семенова, Е. Л. Зайцева // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 7. – С. 64–68.

133. Тупикин Р. С. Современная классификация синдрома диабетической стопы SVS WIFI / Р. С. Тупикин, С. К. Чибиров, А. А. Зебелян [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – № 2(10). – С. 73–78.

134. Филимонова Т. А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика полинейропатии при сахарном диабете 1 и 2 типов / Т. А. Филимонова, А. О. Каракулов ; под редакцией Ю. В. Каракуловой, Н. В. Селяниной // Неврологические чтения в Перми. Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А. А. Шутова. – 2018. – С. 125–131.

135. Филимонова Т. А. Роль мозгового нейротрофического фактора в формировании синдрома диабетической стопы / Т. А. Филимонова, Ю. В. Каракулова // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50, № 2. – С. 111–112.

136. Филиппова Е. О. Применение полимерных материалов в лечении заболеваний роговицы / Е. О. Филиппова, А. С. Черняков, Н. М. Иванова // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 496–500.

137. Фокина А. С. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления / А. С. Фокина, И. А. Строков, Т. А. Демура // Русский Медицинский Журнал. – 2017. – Т. 25, № 9. – С. 572–578.

138. Халимов Э. В. Тромбоцитарный концентрат в комплексном лечении язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / Э. В. Халимов, А. Ю. Михайлов, Л. М. Иванова // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей. – Ижевск, 2018. – С. 57–58.

139. Хомазюк Т. А. Ментальное здоровье пациентов с сосудистой коморбидной патологией: реальная врачебная практика и инновационные подходы к решению проблемы / Т. А. Хомазюк, В. Ю. Кротова, О. В. Соля // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 290–309.

140. Хорева О. В. Диабетическая полинейропатия / О. В. Хорева, Н. А. Артемова, Е. А. Хорева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 49.

141. Чекмарева И. А. Ультраструктура биопленок при комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / И. А. Чекмарева, Л. А. Блатун, О. В. Паклина // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 307–308.

142. Черемисина А. С. Сравнительная оценка современных биodeградируемых раневых покрытий в клинике термических поражений / А. С. Черемисина, А. С. Головащенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 101.

143. Чернявский М. А. Организация командного подхода в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» / М. А. Чернявский, А. А. Гусев, А. Б. Далматова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 5–14.

144. Чочаев З. Д. Оценка факторов риска в ранней диагностике сахарного диабета // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 3, № S1. – С. 22–25.

145. Чумбуридзе И. П. Применение вакуум-терапии у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы на различных этапах лечения / И. П. Чумбуридзе, М. Ю. Штильман, Э. Р. Задыханов [и др.] //

Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции : сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – 2019. – 69 с.

146. Шестакова М. В. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты / М. В. Шестакова, И. И. Дедов // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 4–8.

147. Шестакова М. В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–13.

148. Шимко В. В. Лазерное внутривенное облучение крови и гипербарическая оксигенация в лечении больных с синдромом диабетической стопы / В. В. Шимко, Л. К. Решетникова, В. Ф. Кулеша [и др.] // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23, №3. – С. 31–32.

149. Шишкин А. Н. Современные проблемы диабетической остеоартропатии / А. Н. Шишкин, А. Ю. Фонтуренко // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сборник тезисов конгресса с международным участием. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 256–258.

150. Ярема И. В. Сравнительная характеристика современных перевязочных средств в комплексном лечении больных с гнойной инфекцией /И. В. Ярема, В. И. Ярема, А. Ю. Валентов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 86–91.

151. Ahmed T. A. E. Processed eggshell membrane powder: Bioinspiration for an innovative wound healing product / T. A. E. Ahmed, H. P. Suso, A. Maqbool [et al.] // Materials Science and Engineering: C. – 2019. – Vol. 95, № 2. – P. 192–203.

152. Alkhatatbeh M. J. Impaired Awareness of Hypoglycaemia in Insulin-treated Type 2 Diabetes Mellitus / M. J. Alkhatatbeh, N. A. Abdalqader, M. A. Y. Alqudah // Current Diabetes Reports. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 407–413.

153. Alosaimi F. D. Associations of foot ulceration with quality of life and psychosocial determinants among patients with diabetes; a case-control study / F. D. Alosaimi, R. Labani, N. Almasoud [et al.] // *Journal of Foot and Ankle Research*. – 2019. – Vol. 12, is. 57.

154. An T. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Application and Challenges / T. An, Y. Chen, Y. Tu, P. Lin // *Stem Cell Reviews and Reports*. – 2021. – Vol. 17. – P. 369–378.

155. Ang L. Update on the Management of Diabetic Neuropathy / L. Ang, N. Cowdin, K. Mizokami-Stout, R. Pop-Busui // *Diabetes Spectrum*. – 2018. – Vol. 31(3). – P. 224–233.

156. Aragón-Sánchez J. Clinical, microbiological and inflammatory markers of severe diabetic foot infections / J. Aragón-Sánchez, G. Viquez-Molina, M. E. López-Valverde [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2021. – Vol. 38, is. 10. – P. 146–148.

157. Barwell N. D. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations / N. D. Barwell, M. C. Devers, B. Kennon [et al.] // *The International Journal of Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 71, is. 10.

158. Berlanga-Acosta J. Epidermal Growth Factor in Healing Diabetic Foot Ulcers: From Gene Expression to Tissue Healing and Systemic Biomarker Circulation / J. Berlanga-Acosta, H. Camacho-Rodríguez, Y. Mendoza-Marí [et al.] // *MEDICC Review*. – 2020. – Vol. 22, no. 3. – P. 24–31.

159. Borys S. Negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers may be mediated through differential gene expression / S. Borys, A. H. Ludwig-Slomczynska, M. Seweryn [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2019. – Vol. 56, is. 1. – P. 115–120.

160. Bowers S. Chronic Wounds: Evaluation and Management / S. Bowers, E. Franco // *American Family Physician*. – 2020. – Vol. 101(3). – P. 159–166.

161. Braffett B. H. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* / B. H.

Braffett, R. A. Gubitosi-Klug, J. W. Albers [et al.] // Diabetes. – 2020. – Vol. 69(5). – P. 1000–1010.

162. Burgos-Alonso N. Adjuvant Biological Therapies in Chronic Leg Ulcers / N. Burgos-Alonso, I. Lobato, I. Hernández [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 12, № 18. – P. 1–17.

163. Capella-Monsonís H. Extracellular matrix-based biomaterials as adipose-derived stem cell delivery vehicles in wound healing: a comparative study between a collagen scaffold and two xenografts / H. Capella-Monsonís, A. De Pieri, R. Peixoto [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2020. – Vol. 11, is. 510.

164. Causey M. W. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program / M. W. Causey, A. Ahmed, B. Wu [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2016. – Vol. 63, is. 6. – P. 1563–1573.

165. Chandler L. A. Wound Conforming Matrix Containing Purified Homogenate of Dermal Collagen Promotes Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: Comparative Analysis Versus Standard of Care / L. A. Chandler, O. M. Alvarez, P. A. Blume [et al.] // Advances in Wound Care. – 2020. – Vol. 9, is. 2. – P. 61–67.

166. Chatwin K. E. The role of foot pressure measurement in the prediction and prevention of diabetic foot ulceration-A comprehensive review / K. E. Chatwin, C. A. Abbott, A. J. M. Boulton [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2020. – Vol. 36, is. 4.

167. Dardari D. An overview of Charcot's neuroarthropathy // Journal of Clinical and Translational Endocrinology. – 2020. – Vol. 22.

168. Dehghani C. A rapid decline in corneal small fibers and occurrence of foot ulceration and Charcot foot / C. Dehghani, A. W. Russell, B. A. Perkins [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2016. – Vol. 30, is. 8. – P. 1437–1439.

169. Dissanayake A. Does intensive glycaemic control promote healing in diabetic foot ulcers? - a feasibility study / A. Dissanayake, A. C. Vandal, V. Boyle [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10, is. 1.

170. Eerdekens M. Comment on: «Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs» / M. Eerdekens, M. Stupar, L. Marcondes // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80. – P. 1139–1140.

171. Everett E. Update on management of diabetic foot ulcers / E. Everett, N. Mathioudakis // *Ann N Y Acad Sci*. – 2018. – Vol. 1411(1). – P. 153–165.

172. Fallacara A. Hyaluronic Acid in the Third Millennium / A. Fallacara, E. Baldini, S. Manfredini, S. Vertuani // *Polymers (Basel)*. – 2018. – Vol. 10(7). – P. 701.

173. Fauzi A. A. Risk factors of diabetic foot Charcot arthropathy: a case-control study at a Malaysian tertiary care centre / A. A. Fauzi, T. Y. Chung, L. A. Latif // *Singapore Medical Journal*. – 2016. – Vol. 57(4). – P. 198–203.

174. Feldman E. L. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain / E. L. Feldman, K. A. Nave, T. S. Jensen, D. L. H. Bennett // *Neuron*. – 2017. – Vol. 93, is. 6. – P. 1296–1313.

175. Ferreira A. D. F. Stem Cell Extracellular Vesicles in Skin Repair / A. D. F. Ferreira, D. A. Gomes // *Bioengineering (Basel)*. – 2019. – Vol. 6(1), is. 4.

176. Ferreira J. S. S. P. Foot function and strength of patients with diabetes grouped by ulcer risk classification (IWGDF) / J. S. S. P. Ferreira, J. P. Panighel, É. Q. Silva [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2019. – Vol. 11, is. 89.

177. Finlay V. Modified Vancouver Scar Scale score is linked with quality of life after burn / V. Finlay, S. Burrows, R. Kendell [et al.] // *Burns*. – 2017. – Vol. 43, is. 4. – P. 741–746.

178. Fitridge R. The patient presenting with chronic limb-threatening ischaemia. Does diabetes influence presentation, limb outcomes and survival? / R. Fitridge, G. Pena, J. L. Mills // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2019. – Vol. 36, is. S1.

179. Fitzgerald R. H. Evaluation of Wound Closure Rates Using a Human Fibroblast-derived Dermal Substitute Versus a Fetal Bovine Collagen Dressing: A Retrospective Study / R. H. Fitzgerald, M. L. Sabolinski, M. Skornicki // *Wound Manag Prev.* – 2019. – Vol. 65, is. 9. – P. 26–34.
180. Freeman R. Autonomic Peripheral Neuropathy // *Continuum (Minneap Minn).* – 2020. – Vol. 26(1). – P. 58–71.
181. Game F. Effectiveness of interventions to enhance of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review / F. Game, J. Apelqvist, C. Attinger [et al.] // *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2016. – Vol. 32 (Suppl.), is. 1. – P. 154–168.
182. Gao Z. A redox-responsive hyaluronic acid-based hydrogel for chronic wound management / Z. Gao, B. Golland, G. Tronci, P. D. Thornton // *Journal of Materials Chemistry B.* – 2019. – is. 47. – P. 7494–7501.
183. Gąsiorowski K. Impact of fabrics from transgenic flax on cultures of skin cells / K. Gąsiorowski, T. Gębarowski, H. Moreira [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* – 2019. – Vol. 28, № 4. – P. 431–438.
184. Ghotaslou R. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections / R. Ghotaslou, M. Y. Memar, N. Alizadeh // *Journal of Wound Care.* – 2018. – Vol. 27, is. 7. – P. 434–441.
185. Gianino E. Smart Wound Dressings for Diabetic Chronic Wounds / E. Gianino, C. Miller, J. Gilmore // *Bioengineering (Basel).* – 2018. – Vol. 5(3), is. 51.
186. Glat P. Placental Membrane Provides Improved Healing Efficacy and Lower Cost Versus a Tissue-Engineered Human Skin in the Treatment of Diabetic Foot Ulcerations / P. Glat, D. P. Orgill, R. Galiano [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* – 2019. – Vol. 30, is. 7(8).
187. Griffin L. Comparative Effectiveness of Two Collagen-containing Dressings: Oxidized Regenerated Cellulose (ORC)/Collagen/Silver-ORC Dressing Versus Ovine Collagen Extracellular Matrix / L. Griffin, M. J. Carter, R. Jr. D'Agostino, McG. L. D'Agostino // *Wounds.* – 2019. – Vol. 31, is. 11. – P. 73–76.

188. Groner G. Despite few solid studies, ulcer debridement thrives // Low Extrem. Rev. – 2012. URL://lermagazine.com/article/despite-few-solid-studies-ulcer-debridement-thrives.

189. Hasatri S. Randomized clinical trial of the innovative bilayered wound dressing made of silk and gelatin: safety and efficacy tests using a split-thickness skin graft model / S. Hasatri, A. Angspatt, P. Aramwit // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Vol. 2015.

190. Ha Van G. Why and how to off-load a diabetic foot ulcer ? // Rev Prat. – 2019. – Vol. 69, is. 6. – P. 616–619.

191. Hinchliffe R. J. Guidelines of the international writing group on the diabetic foot on diagnosis / R. J. Hinchliffe, R. O. Forsythe, J. Apelqvist [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2020.

192. Hingorani A. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine / A. Hingorani, G. M. LaMuraglia, P. Henke P [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2016. – Vol. 63, is. 2.

193. Hong H. Dental follicle stem cells rescue the regenerative capacity of inflamed rat dental pulp through a paracrine pathway / H. Hong, X. Chen, K. Li [et al.] // Stem Cell Research & Therapy logo Stem Cell Research & Therapy. – 2020. – Vol. 11, is. 333.

194. Hu M. S. Mesenchymal Stromal Cells and Cutaneous Wound Healing: A Comprehensive Review of the Background, Role, and Therapeutic Potential / M. S. Hu, M. R. Borrelli, H. R. Lorenz [et al.] // Stem Cells International. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–13.

195. Ikeda Y. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis / Y. Ikeda, T. Kubo, E. Oda [et al.] // Journal of Diabetes Investigation. – 2018. – Vol. 9, is. 4. – P. 925–936.

196. Jones R. E. Management of Chronic Wounds-2018 / R. E. Jones, D. S. Foster, M. T. Longaker // The Journal of the American Medical Association. – 2018. – Vol. 320(14). – P. 1481–1482.

197. Kadam S. Recent Advances in Non-Conventional Antimicrobial Approaches for Chronic Wound Biofilms: Have We Found the ‘Chink in the Armor’? / S. Kadam, S. Shai, A. Shahane, K. S. Kaushik // Biomedicines. – 2019. – Vol. 7(2), is. 35.

198. Kapanya A. Synthesis of polymeric hydrogels incorporating chlorhexidine gluconate as antibacterial wound dressings / A. Kapanya, R. Somsunan, R. Molloy [et al.] // Journal of Biomaterials Science Polymer Edition. – 2020. – Vol. 31, is. 7. – P. 1–15.

199. Kato A. Recurrent short-term hypoglycemia and hyperglycemia induce apoptosis and oxidative stress via the ER stress response in immortalized adult mouse Schwann (IMS32) cells / A. Kato, Y. Tatsumi, H. Yako [et al.] // Journal of Neuroscience Research. – 2019. – Vol. 147. – P. 26–32.

200. Kim I. S. Physicochemical characterization of poly(l-lactic acid) and poly (d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles with polyethylenimine as gene delivery carrier / I. S. Kim, S. K. Lee, Y. M. Park [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2005. – Vol. 298, is. 1. – P. 255–262.

201. Kong A. M. Bio-engineering a tissue flap utilizing a porous scaffold incorporating a human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cell capillary network connected to a vascular pedicle / A. M. Kong, K. K. Yap, S. Y. Lim [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2019. – Vol. 94, № 8. – P. 281–294.

202. Kucera T. Charcot neuropathic arthropathy of the foot: a literature review and single-center experience / T. Kucera, H. H. Shaikh, P. Sponer // Journal of Diabetes Research. – 2016. – Vol. 2016.

203. Kumar A. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant to standard therapy in the treatment of diabetic foot ulcers / A. Kumar, U. Shukla, T. Prabhakar, D. Srivastava // Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 36, is. 2. – P. 213–218.

204. Lavery L. A. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century / L. A. Lavery, O. K. Oz, K. Bhavan, D. K. Wukich // Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. – 2019. – Vol. 36, is. 3. – P. 355–359.
205. Lechleitner M. Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019) [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)] / M. Lechleitner, H. Abrahamian, C. Francesconi [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 2019. – Vol. 131. – P. 141–150.
206. Lee J. H. Risk factors affecting amputation in diabetic foot / J. H. Lee, J. S. Yoon, H. W. Lee [et al.] // Yeungnam University Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 37, is. 4. – P. 314–320.
207. Lim J. Z. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers / J. Z. Lim, N. S. Ng, C. Thomas // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2017. – Vol. 110(3). – P. 104–109.
208. Ling E. The impact of diabetic foot ulcers and unilateral offloading footwear on gait in people with diabetes / E. Ling, B. Lepow, H. Zhou [et al.] // Clinical Biomechanics. – 2020. – Vol. 73. – P. 157–161.
209. Llewellyn A. Imaging tests for the detection of osteomyelitis: a systematic review / A. Llewellyn, J. Jones-Diette, J. Kraft [et al.] // Health technology assessment. – 2019. – Vol. 23, is. 61. – P. 1–128.
210. Lopes J. R. A. Randomized controlled clinical trial evaluating the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in facilitating the healing of chronic foot ulcers in diabetic patients: the study protocol / J. R. A. Lopes, M. D'Agostino Dias, J. A. Correa [et al.]. – 2020. – Vol. 21, is. 816.
211. Malik R. A. Diabetic neuropathy: A focus on small fibres // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2019. – Vol. 36, is. S1.
212. Malone M. Utilisation of the 2019 IWGDF diabetic foot infection guidelines to benchmark practice and improve the delivery of care in persons with diabetic foot infections / M. Malone, A. Erasmus, S. Schwarzer [et al.] // Journal of Foot and Ankle Research. – 2021. – Vol. 14, is. 10.

213. Martino M. M. Growth factors engineered for super-affinity to the extracellular matrix enhance tissue healing / M. M. Martino, P. S. Briquez, E. Güç [et al.] // *Science*. – 2014. – Vol. 343, is. 6173. – P. 885–888.

214. Mathew S. A. Placental mesenchymal stromal cells as an alternative tool for therapeutic angiogenesis / S. A. Mathew, C. Naik, P. A. Cahill, R. R. Bhonde // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2020. – Vol. 77. – P. 253–265.

215. Matthew C. Riddle American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes / ed. by Matthew C. Riddle. – *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42 (1), is. 1. – P. 1–193.

216. Melekhovets O. K. Effects of diabetes mellitus on reparative osteogenesis / O. K. Melekhovets, V. D. Tovazhnyanska, I. I. Yakovtsova // *Wiadomości Lekarskie Journal*. – 2019. – Vol. 72. – P. 1723–1726.

217. Mendes-Pinto D. Association Between Critical Limb Ischemia, the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia and Foot Infection (WIFI) Classification System and Arterial Stiffness / D. Mendes-Pinto, M. D. G. Rodrigues-Machado, T. P. Navarro, A. Dardik // *Annals of Vascular Surgery*. – 2020. – Vol. 63. – P. 250–258.

218. Mergenhagen K. A. Utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nares screening for patients with a diabetic foot infection / K. A. Mergenhagen, M. Croix, K. E. Starr [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2020. – Vol. 64, no. 4.

219. Mizokami-Stout K. R. The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange / K. R. Mizokami-Stout, Z. Li, N. C. Foster [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43(4). – P. 806–812.

220. Montequin J. F. Intralesional and perilesional application of an epidermal growth factor (Heberprot-P®) in diabetic foot ulcers. Part one / J. F. Montequin, L. S. Bonachea, J. B. Acosta [et al.] // *Angiologia i Sosudistaia Khirurgiia = Angiology and Vascular Surgery*. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 33–42.

221. Mori K. Factors of occurrence and improvement methods of presenteeism attributed to diabetes: A systematic review / K. Mori, T. Mori, T. Nagata [et al.] // Journal of Occupational Health. – 2019. – Vol. 61. – P. 36–53.

222. Mostow E. N. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial / E. N. Mostow, G. D. Haraway, M. Dalsing [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2005. – Vol. 41, is. 5. – P. 837–843.

223. Naruse K. Schwann Cells as Crucial Players in Diabetic Neuropathy // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2019. – Vol. 1190. – P. 345–356.

224. Nguyen T. T. Validation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a novel target for treatment of diabetic foot ulcers in humans and discovery of a potent and selective small-molecule MMP-9 inhibitor that accelerates healing / T. T. Nguyen, D. Ding, W. R. Wolter [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 61, is. 19. – P. 8825–8837.

225. Nickerson D. S. Comment on IWGDF ulcer prevention guidelines / D. S. Nickerson, S. L. Barrett // Endocrinology, Diabetes & Metabolism. – 2020. – Vol. 4, is. 1.

226. Niedermair T. Absence of α -calcitonin gene-related peptide modulates bone remodeling properties of murine osteoblasts and osteoclasts in an age-dependent way / T. Niedermair, S. Schirner, M. G. Lasheras [et al.] // Mechanisms of Ageing and Development. – 2020. – Vol. 189. – P. 245–265.

227. Nosheen M. Silver nanoparticle impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits / M. Nosheen, A. Rashid, T. Muhammad [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 559, № 3. – P. 23–36.

228. Okonkwo U. A. Diabetes and Wound Angiogenesis / U. A. Okonkwo, L. A. DiPietro // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18, is. 7. – P. 1419.

229. Olesen K. K. W. Peripheral artery disease, lower limb revascularization, and amputation in diabetes patients with and without coronary artery disease: a cohort study from the Western Denmark Heart Registry / K. K. W. Olesen, C. Gyldenkerne, T. Thim [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. – 2021. – Vol. 9, is. 1.
230. Oliveira de S. A. Production and characterization of bacterial cellulose membranes with hyaluronic acid from chicken comb / S. A. de Oliveira, B. C. da Silva, I. C. Riegel-Vidotti [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2017. – Vol. 97. – P. 642–653.
231. Oliver T. I. Diabetic Foot Ulcer / T. I. Oliver, M. Mutluoglu // In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2019.
232. Ozan F. Evaluation of major and minor lower extremity amputation in diabetic foot patients / F. Ozan, K. Gürbüz, İ. Çelik [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 47, is. 4. – P. 1109–1116.
233. Parmaksiz M. Decellularized bSIS-ECM as a Regenerative Biomaterial for Skin Wound Repair / M. Parmaksiz, A. E. Elçin, Y. M. Elçin // *Skin Stem Cells. Methods in Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 1879. – P. 175–185.
234. Pereira G. G. Hyaluronate nanoparticles included in polymer films for the prolonged release of vitamin E for the management of skin wounds / G. G. Pereira, C. B. Detoni, A. G. Balducci [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 83. – P. 203–211.
235. Pitocco D. Charcot Neuroarthropathy: From the Laboratory to the Bedside / D. Pitocco, G. Scavone, M. Di Leo [et al.] // *Current Diabetes Reviews*. – 2020. – Vol. 16, [№] 1. – P. 62–72.
236. Rahman N. A. Foot ulcers and their association with diabetic Charcot foot complications / N. A. Rahman, A. A. Fauzi, T. Y. Chung [et al.] // *Australian Journal of General Practice*. – 2020. – Vol. 49, is. 1–2. – P. 48–53.
237. Rathur H. M. The diabetic foot / H. M. Rathur, A. J. Boulton // *Clinics in Dermatology*. – 2017. – Vol. 25. – P. 109–120.

238. Rehman K. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? / K. Rehman, M. S. H. Akash // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2017. – Vol. 118, is. 11. – P. 3577–3585.

239. Rizwan M. Novel chitosan derivative based composite scaffolds with enhanced angiogenesis; potential candidates for healing chronic non-healing wounds / M. Rizwan, R. Yahya, A. Hassan [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2019. – Vol. 72, № 30.

240. Robinson W. P. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center / W. P. Robinson, L. Loretz, C. Hanesian [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 66, is. 2. – P. 488–498.

241. Rorive M. News in the management of diabetic foot / M. Rorive, A. J. Scheen // *Revue Medicale Suisse*. – 2019. – Vol. 15(659). – P. 1448–1452.

242. Salamone J. C. Grand challenge in biomaterials-wound healing / J. C. Salamone, A. B. Salamone, K. Swindle-Reilly [et al.] // *Regenerative Biomaterials*. – 2016. – Vol. 3, is. 2. – P. 127–128.

243. Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., Lipsky, B. A., & IWGDF Editorial Board (2020) Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update) / *Diabetes // Metabolism research and reviews*. – 36. – Suppl 1. – P. 32-66.

244. Schneider H. P. Preclinical and Clinical Studies of Hyaluronic Acid in Wound Care: A Case Series and Literature Review / H. P. Schneider, A. Landsman // *Wounds*. – 2019. – Vol. 31(2). – P. 41–48.

245. Sergi R. Chitosan-Based Bioactive Glass Gauze: Microstructural Properties, In Vitro Bioactivity, and Biological Tests / R. Sergi, D. Bellucci, R. Salvatori, V. Cannillo // *Materials (Basel)*. – 2020. – Vol. 13, is. 12. – P. 2819.

246. Shi R. Role and effect of vein-transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells in the repair of diabetic foot ulcers in rats / R. Shi, W. Lian, Y. Jin [et al.] // *Acta biochimica et biophysica Sinica*. – 2020. – Vol. 52, is. 6. – P. 620–630.

247. Sibbald R. G. Total Contact Cast for Diabetic Foot Ulcers: An Underused «Gold Standard» / R. G. Sibbald, E. A. Ayello // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2019. – Vol. 32, is. 6. – P. 247.

248. Song A. Antibacterial and cell-adhesive polypeptide and poly(ethylene glycol) hydrogel as a potential scaffold for wound healing / A. Song, A. A. Rane, K. L. Christman // *Acta Biomaterialia*. – 2012. – Vol. 8, is. 1. – P. 45–50.

249. Strotman P. K. Charcot Arthropathy of the Foot and Ankle / P. K. Strotman, T. J. Reif, M. S. Pinzur // *Foot & Ankle International*. – 2016. – Vol. 37(11). – P. 1255–1263.

250. Sun G. Dextran hydrogel scaffolds enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during burn wound healing / G. Sun, X. Zhang, Y. Shen [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 108, no. 52. – P. 20976–20981.

251. Tarusha L. Alginate membranes loaded with hyaluronic acid and silver nanoparticles to foster tissue healing and to control bacterial contamination of non-healing wounds / L. Tarusha, S. Paoletti, A. Travan, E. Marsich // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2018. – Vol. 29, is. 22.

252. Teobaldi I. Honey dressing on a leg ulcer with tendon exposure in a patient with type 2 diabetes / I. Teobaldi, V. Stoico, F. Perrone [et al.] // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. – 2018. – Vol. 2018, is. 1.

253. Tokatlian T. Porous hyaluronic acid hydrogels for localized nonviral DNA delivery in a diabetic wound healing model / T. Tokatlian, C. Cam, T. Segura // *Advanced Healthcare Materials*. – 2015. – Vol. 4, is. 7. – P. 1084–1091.

254. Uçkay I. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection

/ I. Uçkay, B. Kressmann, S. Malacarne [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 361.

255. Van Netten J. J. Treatment of modifiable risk factors for foot ulceration in persons with diabetes: a systematic review / J. J. Van Netten, I. C. N. Sacco, L. A. Lavery [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2020. – Vol. 36, is. S1.

256. Vera-Cruz P. N. Comparison of WiFi, University of Texas and Wagner Classification Systems as Major Amputation Predictors for Admitted Diabetic Foot Patients: A Prospective Cohort Study / P. N. Vera-Cruz, P. P. Palmes, L. J. M. Tonogan, A. H. Troncillo // Malayssian Orthopaedic Journal. – 2020. – Vol. 14, is. 3. – P. 114–123.

257. Vopat M. L. Initial Diagnosis and Management for Acute Charcot Neuroarthropathy / M. L. Vopat, M. J. Nentwig, A. C. M. Chong [et al.] // Kansas Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 11(4). – P. 114–119.

258. World union of wound healing societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. Local management of diabetic foot ulcers. Wound International, 2016. – 28 p.

259. Zakrzewski W. Stem cells: past, present, and future / W. Zakrzewski, M. Dobrzyński, M. Szymonowicz, Z. Rybak // Stem Cell Research & Therapy. – 2019. – Vol. 10, is. 68.

260. Zhao D. Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy Used in Patients With Diabetic Foot: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials / D. Zhao, S. Luo, W. Xu [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2017. – Vol. 39, is. 10. – P. 2088–2094.

261. Zhao H. M. Pathogenesis and potential relative risk factors of diabetic neuropathic osteoarthropathy / H. M. Zhao, J. Y. Diao, X. J. Liang [et al.] // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2017. – Vol. 12, is. 142.

262. Zhao S. Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a

rodent model / S. Zhao, L. Li, H. Wang [et al.] // Biomaterials. – 2015. – Vol. 53. – P. 379–391.

263. Zhao S. Hydrogen Sulfide Plays an Important Role in Diabetic Cardiomyopathy / S. Zhao, X. Li, X. Wei, H. Wang (2021). // Frontiers in cell and developmental biology. – 2021. – Vol. 9. – P. 62–81.

264. Zubair M. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review / M. Zubair, J. Ahmad // Reviews in endocrine and metabolic disorders. – 2019. – Vol. 20. – P. 207–217.