

ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО»
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

На правах рукописи

КАЛИНИЧЕНКО АЛЕКСЕЙ ПАВЛОВИЧ

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО
ПРОЦЕССА ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Гривенко Сергей Геннадиевич
доктор медицинских наук, доцент

Симферополь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Медико-социальные и экономические аспекты проблемы синдрома стопы диабетика	12
1.2. Основные патогенетические факторы формирования синдрома диабетической стопы	16
1.3. Патофизиологические особенности протекания раневых процессов у больных с синдромом диабетической стопы	21
1.4. Современные подходы к комплексному дифференцированному патогенетическому лечению синдрома диабетической стопы	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений	33
2.2. Технология изготовления и методика применения разгрузочного ортеза	39
2.3. Комплекс использованных методик при обследовании больных с синдромом диабетической стопы	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Клиническая оценка репаративной регенерации при комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы	46
3.2. Морфогенез раневого процесса при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы. Роль макрофагов в репаративной регенерации кожи	58
3.3. Особенности воспалительных и гемостатических реакций при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с синдромом диабетической стопы	74

3.4. Мониторинг молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении синдрома стопы диабетика	87
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	131
ПРИЛОЖЕНИЕ А	167
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	168
ПРИЛОЖЕНИЕ В	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	170
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	171
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	172
ПРИЛОЖЕНИЕ И	173
ПРИЛОЖЕНИЕ К	174
ПРИЛОЖЕНИЕ Л	175
ПРИЛОЖЕНИЕ М	176

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) относится к одним из самых распространеннейших и общеизвестных заболеваний человечества с начала XXI века. По последним данным этим недугом страдает более 250 миллионов населения планеты, а к 2045 году, по прогнозам, их количество в мире вырастет в несколько раз. Это растущая глобальная медико-социальная проблема [1, 31, 139, 178, 232]. Наряду с диабетическим поражением внутренних органов и систем организма, важное значение имеет проблема синдрома стопы диабетика (СДС), для которого характерны артропатия, поражения периферических сосудов и инфекции, ведущие к развитию некротично-язвенных поражений стоп, вплоть до диабетической гангрены [45, 88, 184, 268, 308].

Несмотря на то, что проблеме СДС посвящено значительное количество научных исследований, остается ряд нерешенных и дискуссионных вопросов патогенетических механизмов формирования СДС; фактически отсутствуют стандартные унифицированные критерии хирургической санации; мало уделяется внимание изучению и коррекции метаболических процессов у больных СДС [26, 30, 35, 269, 292]. Согласно современным научным позициям, ведущими патогенетическими звеньями развития СДС являются ишемия, нейропатия и инфекция [2, 10, 11, 43, 280].

Лечение гнойно-некротических осложнений СДС является сложным и тяжело прогнозируемым заданием для хирурга. Общепринятыми его принципами остаются проведение этапного хирургического лечения с обязательной разгрузкой пораженной конечности, комплексное применение лекарственных средств, улучшающих трофику тканей и эффективно угнетающих жизнедеятельность микроорганизмов, и при возможности восстановления кровоснабжения периферического русла конечности [21, 94, 104, 229, 231, 266]. Бактериальная

инфекция является одним из трех ведущих патогенетических факторов, выделенных в докладе международной рабочей группы по проблемам СДС [184, 279]. Однако, несмотря на появление новых антибактериальных препаратов, остается не достигнутой полноценная элиминация микрофлоры из очагов гнойно-некротического процесса у больных СДС, много противоречивых показаний к выбору дифференциальной программы рациональной антибактериальной терапии. Не достаточно полно определены методические подходы к сочетанию системной и местной антибактериальной терапии [18, 34, 75, 143, 237, 249]. Местное использование многокомпонентных мазей, которые одновременно обладают противомикробным, противовоспалительным, обезболивающим, ранозаживляющим действием остается основным элементом комплексного лечения гнойных ран. Ведь именно местное использование лекарственных средств позволяет быстро достичь требуемой концентрации активных веществ в очаге воспаления, снизив, при этом, их побочное воздействие на макроорганизм [92, 97, 124, 146, 221]. В последнее время все большее внимание исследователей привлекает возможность использования с этой целью сульфатаиозола серебра (СТС) [16, 64, 105, 130]. В тоже время к настоящему времени не существует четкого патогенетического обоснования лечебного воздействия СТС.

Степень разработанности темы исследования. Многие вопросы, касающиеся изучения раневого процесса при СДС как фундаментальной проблемы современной клинической хирургии, по сей день остаются недостаточно разработанными [55, 83, 84, 90, 109, 222]. Представления о протекании репаративных процессов при СДС постоянно изменяются, что обусловлено появлением высоко резистентной микрофлоры, применением новых лечебных средств, результатами научных исследований [56, 61, 91, 164, 188, 262]. Кроме того, патофизиологические закономерности развития и течения воспалительных и гемостатических реакций при СДС остаются малоизученными.

В этой связи актуальным остается поиск патоморфологических и патофизиологических критериев эффективности новых способов лечения больных с СДС, обладающих многофакторным влиянием, способных достичь

стабилизации и/или регрессии заболевания, облегчить состояние больных, улучшить качество их жизни, снизить показатели инвалидизации [58, 169, 179, 195, 220, 223].

Таким образом, решение проблемы СДС, осложненного гнойно-воспалительным процессом нижних конечностей, требует разработки дифференцированных методов комплексного лечения, на основе исследования раневого морфогенеза и изучения молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса [63, 166, 224, 227, 230]. Эти нерешенные проблемы определили цель и задачи представленной научно-исследовательской работы.

Цель исследования. Повысить эффективность комплексного лечения осложненных форм СДС путем изучения влияния местной терапии СТС на течение раневого процесса на этапах лечения, в зависимости от патогенетической формы поражения, сохраняя двигательную активность пациентов при помощи разгрузочного ортеза собственной конструкции. На основании полученных результатов дополнить отдельные патогенетические звенья и усовершенствовать тактику комплексного лечения больных с СДС.

Задачи исследования:

1. Провести оценку клинической эффективности предложенного ортеза собственной конструкции.
2. Оценить патогистологические и иммуногистохимические изменения при местном лечении СТС гнойно-некротических поражений стопы и установить критерии прогнозирования эффективности комплексного лечения СДС.
3. Изучить особенности воспалительных реакций при местном лечении СТС гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС.
4. Провести анализ функции эндотелиальной системы у больных с осложненным СДС на основании исследования результатов показателей фактора Виллебранда в плазме крови.
5. Исследовать динамику изменений гемостатических реакций при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС на

основании исследования результатов показателей тромбоцитарного фактора роста в плазме крови.

6. Изучить влияние СТС на некоторые молекулярные механизмы осложненного репаративного процесса при местном лечении СДС.

Научная новизна исследования. Получили дальнейшее развитие вопросы установления особенностей течения репаративных процессов у пациентов с осложненным СДС. Сформирована концепция патогенетического выбора СТС для местного лечения осложненного СДС. На основе полученных данных дополнены отдельные патогенетические механизмы регенераторных процессов при осложненном СДС.

Проведено комплексное исследование патогенетических аспектов в развитии воспалительных и гемостатических реакций на этапах местного использования СТС у пациентов при смешанной и ишемической формах СДС.

Основываясь на результатах мониторинга некоторых молекулярных механизмов, осложненного репаративного процесса при местном лечении осложненных форм СДС, дополнены представления о патогенетических аспектах репаративных процессов у пациентов с осложненным СДС.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в процессе исследования результаты научно обосновывают целесообразность и эффективность разработанных лечебно-диагностических алгоритмов у пациентов с гнойно-воспалительными поражениями нижних конечностей при СДС, которые способствуют улучшению результатов лечения и сокращению сроков пребывания больных в стационаре, уменьшению количества использованных медикаментов и финансовых затрат на оздоровление пациентов.

В результате научных исследований разработаны и внедрены в практическую деятельность органов здравоохранения:

- разгрузочный ортез собственной конструкции;
- алгоритм комплексного лечения, осложненного СДС;
- диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса при СДС.

В практической работе врачей могут быть использованы полученные автором результаты морфологических (иммуногистологических) и биохимических (иммунобиохимических) исследований для прогнозирования характера течения гнойно-воспалительных поражений стопы при СДС.

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в лечебной практике хирургического отделения № 2 ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6», хирургических отделений ГБУЗ РК «Сакская районная больница» и ГБУЗ РК «Алуштинская центральная городская больница». Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедр общей и клинической патофизиологии, базисной и клинической фармакологии и хирургии № 2 Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Методология и методы исследования. Построение представленного научного исследования, основывалось на эмпирическом опыте, через теоретические наработки, конкретно научную и общенаучную методологию. Ведущим принципом исследования являлся методологический принцип объективности, он проявляется во всестороннем учете факторов, которые порождают то или иное явление, в нахождении адекватных исследовательских подходов и средств, позволяющих получить истинное знание об объекте. Этот принцип предполагает исключение возможности применения субъективизма, односторонности и предвзятости в подборе и оценке фактов. Решая конкретные задачи использовались специальные методы исследования, которые основываются на общенаучных: анализ медицинских карт, клинико-лабораторные (объективное исследование для выявления гнойно-некротических осложнений СДС и установления его патогенетической формы), морфологические (для установления гистологических и иммуногистохимических особенностей репаративных процессов), биохимические и иммунобиохимические (для изучения воспалительных и гемостатических реакций, а также мониторинга некоторых молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса), статистические (для анализа и обобщения полученных результатов лечения).

Иммунобиохимические и биохимические исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» под руководством ведущего научного сотрудника, д. биол. н., Гордиенко А. И. Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» и консультированы доцентом, к.м.н., Филоненко Т. Г.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Звеном, воздействуя на которое можно улучшить результаты местного лечения, является первая фаза раневого процесса, которая затягивается в течении при СДС.
2. Ускорение наступления второй фазы раневого процесса при деструктивном поражении стоп у больных СДС может иметь решающее значение в плане возможности заживления раны и профилактики осложнений.
3. Местное лечение раны СТС приводит к сокращению первой фазы раневого процесса у больных с СДС, ускоряет заживление ран, уменьшает время пребывания больных в стационаре и риск выполнения высоких ампутаций нижних конечностей.
4. Предлагаемый разгрузочный ортез позволяет повысить эффективность комплексного лечения, уменьшить сроки пребывания больных в стационаре и сократить расходы на лечение пациентов с СДС.
5. Факторы, влияющие на раневой процесс, находят свое отражение в соответствующих изменениях уровней маркеров воспалительных и гемостатических реакций, активности эндотелиальной дисфункции, иммунологической реактивности организма и активности свободнорадикального окисления.

Степень достоверности и апробация результатов. Обоснованность научных положений подтверждается проведенным критическим анализом научных трудов отечественных и зарубежных ученых, использованием

принципов доказательной медицины. Достоверность полученных данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований, а также апробацией и одобрением на международных и всероссийских научных симпозиумах основных результатов проведенного исследования.

Диссертационная работа является фрагментом комплексной научной темы кафедры хирургии № 2 Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» «Применение миниинвазивных хирургических и клеточно-регенеративных технологий в лечении осложнений сосудистой патологии нижних конечностей» (номер государственной регистрации НИОКТР: АААА-А16-116051910015-4, от 19 мая 2016 г.). Соискатель является соисполнителем указанной научно-исследовательской работы. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета 2-го медицинского факультета Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол №7 от 16.06.2022 г.).

Основные научные положения работы обнародованы на: международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2022); XIV съезде хирургов России (Москва, 2022); международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (Минск, 2022); III съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2022); международной научной конференции «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (Минск, 2022); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения ран мягких тканей» (Курск, 2022).

Работа прошла апробацию на совместном расширенном межкафедральном заседании сотрудников хирургического отделения клинического многопрофильного центра Святого Луки, кафедр общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, онкологии,

хирургии № 2 и детской хирургии с курсом урологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» 10.04.2023 г.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных трудов, в том числе: 1 в зарубежном профессиональном издании, входящем в международные наукометрические базы Scopus и Web of Science. Данная статья считается включенной в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (приказ Минобрнауки России от 23.10.2014 г №13-4075), 2 статьи в научных профессиональных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 6 публикаций в материалах конференций и съездов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 176 страницах, иллюстрирована 35 таблицами и 40 рисунками, из которых 13 микрофотографии, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованных источников, состоящего из 310 наименований (180 – кириллицей и 130 – латиницей) и 10 приложений. Библиографическое описание использованных источников и приложения изложены на 45 страницах.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медико-социальные и экономические аспекты проблемы синдрома стопы диабетика

Проблема сахарного диабета (СД) является одной из самых актуальных на современном этапе развития как общества вообще, так и медицины в частности [30, 31, 196, 277, 278]. Распространенность СД в мире достигла эпидемического уровня и продолжает неукоснительно расти. Согласно данным ВОЗ, общая численность больных СД в настоящее время составляет более 250 млн. человек. Прогнозируют, что к 2030 году их количество увеличится до 440 млн., достигнув к 2035 году уровня 592 млн., а к 2045 году будет насчитывать от 600 до 700 млн. больных [1, 87, 148, 158, 232, 241]. Этому в значительной степени способствует увеличение численности и возраста населения планеты, урбанизация территории, ожирение и малоподвижный образ жизни в различных странах нашей планеты [192, 193, 218, 273, 274, 276, 295]. В РФ количество больных СД составило более 4 млн. человек, что соответствует почти 3% населения нашей страны. Подавляющее большинство (более 92%) больных СД составляют пациенты с СД II типа [30, 31, 45, 73, 113]. По другим данным количество больных СД достигает 12 млн., что составляет до 8% населения РФ [54]. Аналогичные тенденции наблюдаются и в странах СНГ. В Казахстане диагностировано около 380 тысяч новых пациентов СД, что составляет более 2% населения этой страны [139]. Сопоставимые эпидемиологические результаты опубликованы в Узбекистане [177] и Таджикистане [1, 14]. В республике Беларусь отмечается скачок заболеваемости СД в последние годы с 5% до 7% [133, 150].

Типичным и одним из опасных для жизни хирургическим осложнением СД является развитие гнойно-некротических поражений нижних конечностей,

результаты лечения которых, нельзя признать удовлетворительными [19, 98, 200, 296, 299]. Непосредственной причиной смерти у 20-30% больных СД наблюдают развитие гангрены нижних конечностей, которая встречается в этой группе пациентов в 200 раз чаще, чем у больных без СД. Одним из основных синдромов, несущим прямую угрозу потери трудоспособности и жизни пациента, является СДС. Он обусловлен сложным комплексом нарушений анатомо-функционального состояния стопы, связанным с нейро-ишемическими изменениями, вызванными длительной гипергликемией [60, 72, 123, 149, 212]. Поздняя диагностика, неадекватное лечение и отсутствие комплексного подхода приводят к большому количеству неоправданных высоких ампутаций нижних конечностей при СДС [15, 30, 148, 256, 271]. Частота выполнения подобных операций у больных с СДС в 15-17 раз выше, чем у населения в целом, причем до 80% ампутаций, не связанных с травматизмом, приходится именно на больных с СД [50, 110, 138, 245, 296]. Частота высоких ампутаций в индустриально развитых странах ежегодно составляет от 0,06 до 3,86 на 10 тыс. больных СД, обуславливая рост инвалидизации и смертности больных этой группы. Известно, что СДС преимущественно развивается у лиц старше 50 лет, с ежегодной диагностикой новых случаев поражения в пределах 2,2–5,9% больных СД [19, 24, 88, 105, 223]. По данным некоторых авторов именно пациенты с СДС составляют от четверти до половины из всех больных СД, направляемых на стационарное лечение [88, 237, 268, 303, 308].

Хронические раневые дефекты нижних конечностей возникают у 15–25% больных СД, служа непосредственной причиной высоких ампутаций нижних конечностей у 12% этих пациентов [15, 54, 178, 280, 307]. Среди больных СДС после ампутации первой конечности в течение 1–3 лет подлежит ампутации и вторая конечность у 6–10% (с летальностью 13–40%), а в течение 5-ти лет – 28–51% пациентов (с летальностью 39–80%) [148, 208, 262, 293]. В первый год после ампутации конечности летальность колеблется в пределах от 13 до 40%, на второй год достигает 35–65%, а в течение 5 лет – 39–80% [54, 148, 204, 208, 256, 285, 309].

В нескольких исследованиях установлено, что независимо от типа СД, риск возникновения осложнений и выполнения ампутации возрастает в 2-4 раза с прогрессированием возраста и продолжительности заболевания [21, 24, 93, 223, 245, 296]. В РФ частота различных форм СДС колеблется от 12,2% до 41,6%, а количество высоких ампутаций – 37,0–45,5% [45, 67, 73, 81, 178]. Именно поэтому одной из наиболее актуальных проблем ВОЗ является уменьшение количества ампутаций, о чем было заявлено в Сент-Винсентской Декларации (1989) [88, 94, 133]. В связи с этим, особую актуальность приобретает поиск новых методов лечения СДС, предотвращающих проведение ампутаций у этой категории больных.

Важное значение с экономической точки зрения имеет и анализ количества больных, госпитализирующихся по поводу СДС, и сроки их лечения. Данные литературы свидетельствуют о том, что на долю таких пациентов приходится 5,1 койко-день в год по сравнению с 1,1 койко-днем для общей популяции. Продолжительность госпитализации больных с осложненным СДС составляет в среднем 86-91 день и на 47% превышает продолжительность госпитализации, связанной с другими осложнениями СД. Это, естественно, требует значительных материальных затрат на лечение [29, 141, 207, 211, 288]. Так, во Франции на лечение больных с СДС ежегодно тратят более 700 млн долларов, в Англии – 13 млн фунтов. В США лечение одного пациента с трофической язвой (ТЯ) стопы колеблется в пределах 2700–4600 долларов в год. Эти расходы резко возрастают в случаях проведения оперативных вмешательств [54, 78, 110, 117, 148, 164, 217].

Стоимость лечения не ограничивается только сроком пребывания в клинике, но и включает в себя амбулаторное лечение. Стоимость амбулаторного лечения этого контингента больных подсчитать значительно труднее, хотя количество амбулаторных больных в 7 раз больше стационарных. Средняя продолжительность амбулаторного лечения составляет около 4 месяцев, а для 10% пациентов оно длится больше года [13, 43, 141, 176].

Поэтому проблема СД во многих странах мира определяется как медико-социальная [30, 73, 98, 149, 272, 275, 306]. Более половины больных СДС

состоят пациенты трудоспособного возраста [166, 233, 310]. Создаются и внедряются в практику комплексные программы оказания медицинской помощи и социальной реабилитации больных с СДС [57, 241, 243, 292]. Лишь динамическое наблюдение и оказание квалифицированной помощи в профилактике развития осложненного СДС снижает риск выполнения высоких ампутаций более чем в 3 раза [29]. Подсчитано, что активное внедрение различных программ по обучению больных уходу за ногами, только в США привело к экономическому эффекту, составившему около 10 млн. долларов. Аналогичные данные получены и в ряде других стран [78].

Поражения нижних конечностей у больных СД наносят серьезный социально-экономический ущерб обществу [73, 123, 186, 296]. На профилактику и лечение СДС выделяются колоссальные материальные ресурсы, которые поглощают около 10% национальных бюджетов здравоохранения, достигая 4,5–13,8 млрд. дол. в разных странах [54, 94, 148, 207, 211, 288]. Это обуславливает тот факт, что во многих странах мира данная проблема рассматривается как медико-социальная [19, 29, 78]. Медицинским сообществом мира разрабатываются и внедряются в клиническую практику рекомендации и комплексные программы по лечению больных СДС, поскольку их внедрение в лечебную практику предупреждает до 50% высоких ампутаций [117, 241, 242, 268].

Таким образом, предоставление квалифицированной помощи больным с СДС является одним из важнейших и актуальных вопросов клинической медицины, решение которого позволит проводить активную профилактику возникновения и развития данного осложнения СД, сократить сроки лечения и уменьшить количество высоких ампутаций нижних конечностей у указанных больных, и тем самым повысить уровень жизни и сэкономить значительные средства для здравоохранения.

1.2. Основные патогенетические факторы формирования синдрома диабетической стопы

Хирургические инфекции у больных СД являются сложной проблемой. В частности, специфические поражения нижних конечностей, проявляющиеся сложными анатомо-функциональными изменениями, встречающиеся у 30–80% больных СД. Эти изменения получили название СДС, который впервые был выделен в отдельную нозологическую форму в 1989 году международной Сент-Винсентской декларацией. В настоящее время СДС определяют как патологическое состояние стоп у больных СД, возникающее на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи, мягких тканей, костей и суставов, создающее условия для формирования острых и хронических язв, костно-суставных поражений, а также гнойно-некротических процессов [29, 60, 88, 94, 110, 133].

В литературе СДС определяется как позднее осложнение СД, в основе которого лежит периферическая нейропатия, деформация стоп с формированием зон высокого давления, а также периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей, сопровождаемый метаболическими и иммунологическими нарушениями [2, 73, 149, 157, 181, 286].

Таким образом, с хирургической точки зрения СДС представляет собой сложный комплекс анатомо-функциональных изменений, приводящий к развитию некротического и инфекционного процесса вследствие механической или термической травмы [2, 4, 29, 60, 76, 114, 157, 163].

К классической триаде, присущей СДС, относится ишемия, нейропатия и инфекция. Степень участия основных доминирующих составляющих определяет общепринятую классификацию СДС. В настоящее время принято классифицировать СДС на нейропатическую, нейроишемическую и ишемическую формы, соответственно составляющие 60–75, 20–30 и 5–10%. Однако в последнее время ряд исследователей дискутируют о целесообразности выделения в

отдельные формы СДС нейроишемический и ишемический тип поражения [4, 10, 45, 60, 78, 133].

Главным патогенетическим механизмом, лежащим в основе формирования различных осложнений СД, является гипергликемия, которая, проявляя эффект глюкозотоксичности, вызывает сложные обменные нарушения. Это способствует возникновению и развитию диабетических нейропатий, ангиопатии, остеоартропатии, иммуносупрессии и метаболическим нарушениям тканей, лежащих в основе СДС [9, 10, 14, 45, 46, 51, 133, 179].

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) нижних конечностей встречается у 30–90% больных СД [9, 12, 29, 68, 93, 94, 157, 163]. Патогенез последней рассматривается с позиций метаболической и сосудистой теории. Метаболическая теория связывает возникновение ДППН за счет активации полиолового пути обмена глюкозы, гликолизации белков, накопления сорбитола, усиления перекисного окисления липидов и т.д. Сосудистая теория развития ДППН трактует поражение нервных волокон за счет ишемии последних на фоне диабетических ангиопатий (поражение *vasa nervorum*) [9, 10, 12, 68, 106, 112, 121, 157]. Поражение нервной системы у больных СД вызывает развитие сенсорной, моторной и автономной нейропатии, которые являются наиболее значимыми в патогенезе СДС. Сенсорная нейропатия вызывает нарушение вибрационной, тактильной и болевой чувствительности, что является причиной безболезненных травм и поражений кожи. Моторная нейропатия приводит к атрофии мышц и деформации суставов, нарушая биомеханику стопы, с формированием новых, нетипичных точек повышения плантарного давления и возникновением ТЯ, остеоартропатий и стопы Шарко [9, 29, 32, 112, 121].

Поражение симпатической нервной системы может достигать степени аутосимпатэктомии, что вызывает "феномен обворовывания" [4, 133, 153]. ДППН диагностируется у 23,4–73,8% больных с СД II-го типа [9, 12, 29, 106, 137, 167].

Поражение артериального русла нижних конечностей является следующим патогенетическим механизмом формирования СДС, возникающим на фоне метаболических нарушений (внешние факторы) и генетической

предрасположенности (внутренние факторы) [45, 68, 133, 137, 163, 169, 231]. Для реализации генетической предрасположенности, прежде всего, необходимо наличие гипергликемии, а также множество реологических, гормональных и метаболических сдвигов [11, 45, 94, 165, 167, 169]. На этом фоне у больных с СД диагностируются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [133], которые непосредственно индуцируют развитие пролиферативного васкулита [157].

Ангиопатии нижних конечностей встречаются в 20 раз чаще у больных СД, чем у лиц без диабета, что составляет около 16–58% пациентов данной группы [93, 133, 137, 157]. Манифестируют ангиопатии посредством диабетических макро- и микроангиопатий [10, 29, 36, 108, 167].

Диабетические макроангиопатии развиваются посредством атеросклеротического поражения артерий, артериосклероза, кальцифицирующего склероза Монкеберга, болезнью Бюргера [45, 133, 157]. Атеросклеротический процесс протекает типично у больных с СД, но гораздо чаще, чем в среднем по обычной популяции. При этом в основном поражению подвергаются люди молодого и среднего возраста; преобладает дистальный, мультисегментарный и диффузный тип поражения; быстро прогрессирует [231]. Развитие макроангиопатии, усиливающееся гемореологическими нарушениями, приводят к резким изменениям периферической гемодинамики с формированием критической ишемии. Это создает благоприятные условия для развития некротических процессов и представляет реальную угрозу высоких ампутаций конечностей у больных СД, что встречается в 5 раз чаще, чем у пациентов без диабета [36, 133, 137, 175].

Патологическая иннервация микрососудистого русла вызывает развитие феномена артериовенозного шунтирования со значительным ухудшением микроциркуляции, а утолщение базальной мембраны капилляров, эндотелиальные изменения (пролиферация) и отложение в стенке сосудов гликолипопротеоидных веществ, приводят к микротромбам, сопровождаясь плазматическим пропитыванием стенки и гиалинозом. Это может сопровождаться полной облитерацией артериол и капилляров. Ухудшение реологии крови

усугубляет протекание микроангиопатии. Микроангиопатия прогрессирует параллельно с поражением магистральных артерий [29, 36, 103, 108, 157, 167, 169, 251]. Поэтому гангрена конечности возникает не только за счет ишемии, но и в результате качественных нарушений трофических процессов. В последнее время показана роль микровезикул в генезе СДС [89]. Ангиопатия в значительной степени определяется нарушением процессов перекисного окисления липидов, способствуя образованию свободных радикалов [14, 133]. В свою очередь окислительный стресс ведет к повреждению эндотелия и как следствие эндотелиальной дисфункции. Ввиду универсальной роли окислительного стресса как фактора повреждения клеток, есть основания полагать, что нарушения структурной целостности медиа сосудистой стенки могут быть опосредованы активацией в сосудах процессов свободнорадикального окисления [45, 164, 168, 169, 172]. Немаловажную роль в этих процессах отводят и вегетативной дисфункции [153].

Диабетическая остеоартропатия у больных СД возникает вследствие диабетических макро-микроангиопатий, эндокринно-метаболических нарушений, присоединения инфекционного фактора. Дегенеративные изменения костно-суставного аппарата стопы приводят к нарушению биомеханики последней, появлению деформаций и новых не типичных точек плантарной нагрузки. Это вызывает появление спонтанных переломов, ТЯ, стопы Шарко и тяжелых гнойно-некротических процессов, заканчивающихся в результате ампутацией конечности [29, 32, 114, 144, 157, 163].

Особую роль в развитии СДС играет инфекция, вызывая развитие распространенных гнойно-некротических поражений стопы, которые лежат в основе малых и высоких ампутаций нижних конечностей [4, 87, 133, 201, 263, 297]. Анализ результатов многих бактериологических исследований показал, что в гнойно-некротических очагах на стопе у больных СД имеется смешанная аэробно-анаэробная инфекция в 85–87% случаев, только аэробная – в 9–12%. Поверхностные процессы преимущественно вызываются грамположительными кокками. Для глубоких поражений более характерна ассоциация различных типов

микроорганизмов, диагностируемая в гнойно-некротических очагах, которые сочетаются с высоким обсеменением тканей раны микроорганизмами. Наличие множественных ассоциаций в гнойно-некротическом очаге сочетается с высоким микробным обсеменением тканей раны, достигающем уровня 10^3 – 10^{11} микроорганизмов в 1 г ткани. Нередко инфекционные поражения стоп вызывают микроорганизмы с низкой вирулентностью, такие как коагулазонегативные стафилококки и дифтероиды. Отмечено, что острые формы инфекций вызываются, в основном, грамположительными коками. Полимикробные ассоциации, в которые входят 3–5 возбудителей, выделяются, в основном, при хронически протекающих процессах. Среди аэробов преобладают стрептококки, *S. aureus* и энтеробактерии (*Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.); в 90% случаев микробный пейзаж при СДС дополняют анаэробы. Ряд авторов подчеркивает сложность купирования инфекционного процесса, обусловленного анаэробно-аэробными ассоциациями, что связано с синергизмом ассоциантов [10, 37, 68, 77, 107, 129]. Доказана роль токсинов бактерий в формировании иммунодефицита у больных СДС. Учитывая сложности борьбы с инфекцией, таким больным даже при ее начальных проявлениях необходимо назначение антибактериальных препаратов [35, 77, 173].

Проведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы показал, что, несмотря на определенные достижения в понимании патогенеза СДС, этот вопрос еще далек от решения и поэтому актуален. Сложные патогенетические механизмы формирования СДС лежат в основе разработки и выбора комплексных дифференцированных схем лечения и обуславливают необходимость дальнейшего изучения патофизиологических особенностей протекания раневых процессов при СДС.

1.3. Патологические особенности протекания раневых процессов у больных с СДС

Вышеприведенные патогенетические механизмы формирования СДС способствуют также возникновению гнойно-некротических поражений и ран на нижних конечностях, которые на фоне СД приобретают определенные особенности течения. Считается, что у больных СД нарушается течение раневого процесса, хотя все особенности, лежащие в основе изменений репаративных механизмов у вышеупомянутых больных, еще окончательно не изучены. Основываясь на данных современных исследований, на сегодняшний день выделяют патологические особенности репаративных процессов у больных с СДС, некоторые из которых представлены на рисунке 1.1 [116].

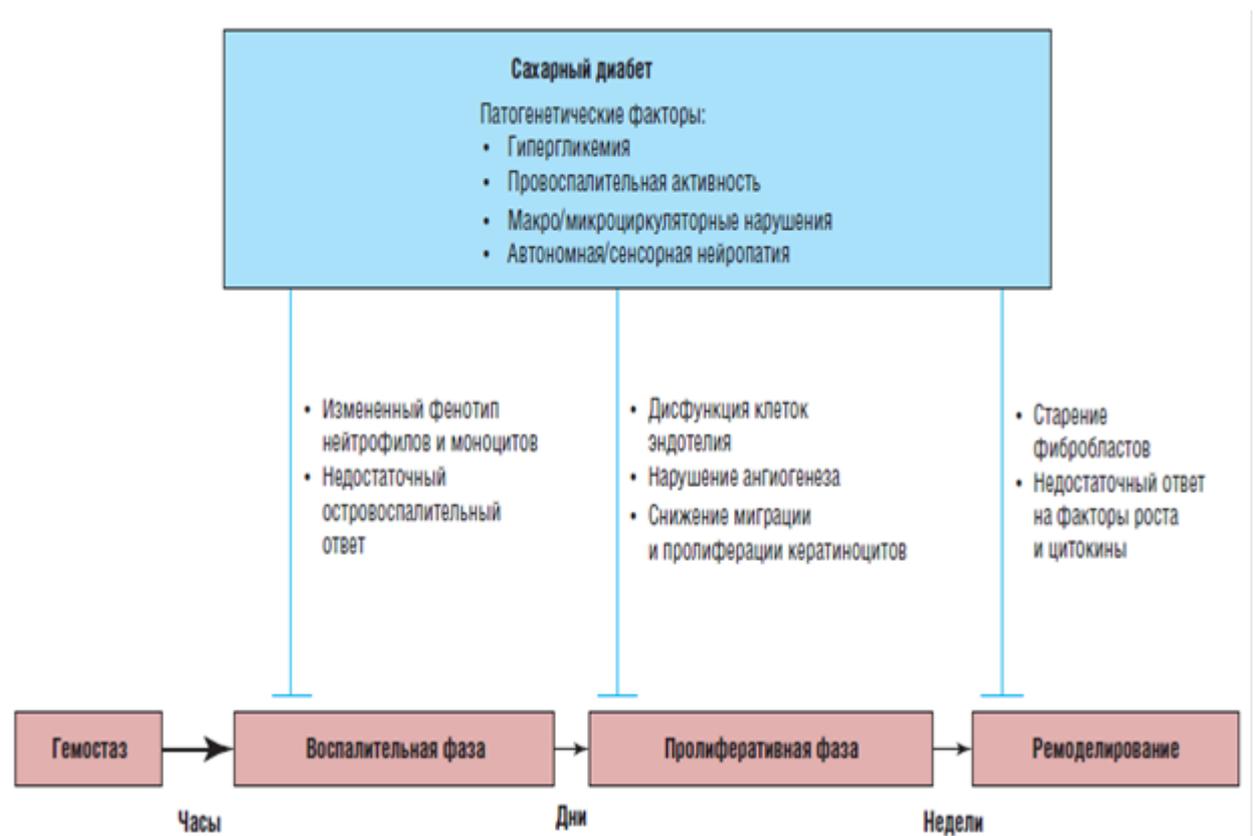


Рисунок 1.1 – Патологические механизмы процессов репарации ТЯ при СДС (по Максимовой Н. В., и соавт., 2014) [116]

Раневой процесс при СДС сопровождается нарушениями этапов репарации, сопряженными с многочисленными трансформациями молекулярных и клеточных звеньев. При этом в эпидермисе снижается активность кератиноцитов. В самой дерме происходит уменьшение числа клеточных популяций, снижается пролиферативное свойство эпидермальных клеток, возникает нарушение внеклеточного матрикса и синтеза коллагена [86, 90, 133, 145]. Все эти факторы приводят к нарушению пролиферации и ухудшению восстановления экстрацеллюлярных нитей [10, 86, 90, 145, 195, 244].

К основным предикторам, дезорганизирующим репарацию ТЯ и ран при СДС относят: метаболические изменения в тканях вследствие гипергликемии; местную и системную иммуносупрессию; ишемию тканей вследствие развития макро-, микроангиопатии; нарушение иннервации тканей вследствие диабетической нейропатии; изменения биомеханики стопы с формированием новых, нетипичных зон повышенного плантарного давления; микробиологический фактор (значительная бактериальная загрязненность, представленная различными ассоциациями микроорганизмов). Важную роль при этом отводят и клеточным факторам, способствующим нарушению процессов регенерации. Макрофаги (МФ) и эндотелиоциты теряют свои репаративные свойства, ингибируется пролиферация фибробластов, повышается уровень матриксных металлопротеиназ. Фагоцитоз и хемотаксис при этом носит дезорганизационный характер, увеличивается синтез свободных радикалов. Также наблюдается дисбаланс продукции цитокинов, протеаз, клеточных и внеклеточных компонентов, нарушается синтез коллагена. Отмечается интенсификация процессов гибели клеток вследствие изменения локальной продукции и эффектов полипептидных факторов роста. Снижается степень дифференцировки супробазальных слоев эпидермиса и в результате его возможностей к пролиферации [7, 29, 114, 133, 179, 216, 222].

К факторам, способствующим дисбалансу регенераторных процессов при СДС также относят принадлежность к мужскому полу, пожилой возраст, сердечную и почечную декомпенсацию [157, 166]. Их влияние на регенерацию

разнонаправлено и приводит к более чем ста нарушениям со стороны молекулярных и клеточных механизмов заживления ран. Это влияет на этапы течения ран с наиболее выраженными изменениями в фазе воспаления [86, 90, 145]. Высокая концентрация сахара в крови отрицательно влияет на заживление ран, что обусловлено снижением качества грануляционной ткани, дезорганизацией процессов миграции и пролиферации кератиноцитов с фибробластами, дисбалансом между аккумуляцией и ремоделированием компонентов межклеточного матрикса [29, 86, 90, 157, 179].

Возникают изменения со стороны иммунной системы, заключающиеся в нарушении функции лимфоцитов и лейкоцитов, в результате чего тормозится их миграция через сосудистую стенку, снижаются процессы хемотаксиса, процессы фагоцитоза и внутриклеточного переваривания, уменьшается их адгезия к эндотелию сосудов [45, 90, 128, 145, 157]. При СД также нарушается функция нейтрофилов и МФ, что приводит к уменьшению их фагоцитарной активности, хемотаксису и адгезии, редукции бактерицидных свойств, снижению функции апоптоза, усилению секреции провоспалительных цитокинов [10, 56, 86, 89, 91, 93].

МФ – играют исключительно важную роль в процессах репарации. Однако при СДС снижается фагоцитарная способность раневых МФ, уменьшая тем самым фагоцитоз апоптотических нейтрофилов и некротического детрита [56, 62, 86, 89, 90, 91, 93]. Впоследствии это приводит к повышенному накоплению нейтрофилов и некротических остатков в диабетических ранах [46, 88, 90, 145].

Взаимодействие про- и противовоспалительных цитокинов контролирует течение раневого процесса и предотвращает развитие неконтролируемой воспалительной реакции. Установлено, что у больных СД повышается синтез интерлейкина – 6, интерлейкина – 8, фактора некроза опухолей и активных форм кислорода, а также снижается секреция оксида азота эндотелиоцитами [30, 88, 106, 133, 145, 154]. Поврежденные эндотелиоциты начинают синтезировать адгезивные молекулы и прокоагулянтные факторы, а фибробласты соответствуют снижению синтеза коллагена, нарушая процессы ремоделирования ран [86, 88, 90,

145, 157]. Кроме того, при СДС повышенные уровни интерлейкина – 1b и других воспалительных цитокинов и хемокинов в микроокружении раны индуцируют процессы, приводящие к нерегулируемой поляризации МФ в диабетических ранах [86, 88, 93, 145, 154, 157].

При нарушениях местных воспалительных реакций неконтролируемо нарастает синтез цитокинов, что на системном уровне приводит к развитию системного воспалительного ответа и сепсиса [154, 157, 173]. То есть, цитокиновая система в значительной степени влияет и определяет течение острого раневого процесса на местном и системном уровнях. Определенный вклад она вносит и в формирование и протекание хронических ран у больных СД [86, 90, 93, 145, 154, 199, 203, 206, 210].

Появились убедительные данные о нарушениях в системе гемостаза у больных с СДС [175]. При СДС установлена дисфункция эндотелиальной системы, которая повышается с увеличением тяжести заболевания. Нарушение функции эндотелия вызывает разнонаправленные эффекты, в значительной степени изменяющие течение раневого процесса. К ним относятся изменения регуляции тонуса сосудов (трофические нарушения), регуляции проницаемости сосудистой стенки (отек, альбуминурия, миграция липопротеидов), регуляции свертывающей системы крови (гиперкоагуляция, тромбообразование), адгезии лейкоцитов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста и др.), регуляции воспаления (неконтролируемое воспаление, развитие системного воспалительного ответа) [3, 11, 39, 45, 46, 62, 88, 122, 133, 164, 168, 169, 172]. Поэтому исследование свойств новых средств воздействия на эндотелиальную дисфункцию позволит расширить показания к их применению с учетом патогенетических механизмов воздействия, а использование в клинической практике методов исследования эндотелиальной функции поможет в оценке адекватности проведенного лечения [122, 165, 191, 253, 300].

Повышение уровня активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов способствует росту в раневом экссудате концентрации матриксных

металлопротеаз (ММП). Они вызывают расщепление и распад внеклеточного матрикса, который необходим для реэпителизации, т.е. препятствуют процессам заживления [56, 90, 145, 154, 244]. Усиленное выделение ММП отмечается и при развитии в ране воспалительного процесса, за счет синтеза последних нейтрофилами и МФ. Избыточное содержание ММП замедляет процессы репарации [56, 244].

Кроме того, происходят заметные изменения в фибробластах кожи. Их фенотип приобретает так называемый «стареющий» вид. Это в свою очередь способствует снижению их пролиферативной и миграционной активности. Также замедляются их реакции на факторы роста, появляется предрасположенность к апоптозу [88, 90, 145]. В свою очередь низкая пролиферативная и миграционная активность кератиноцитов при СДС приводит к снижению выраженности реэпителизации. Медиаторами этих процессов выступают МФ и фибробласты, изменяющие как активность цитокинов, так и состав матрикса в ране [56, 61, 62, 86, 90]. Также ключевую роль в процессах репарации играют различные факторы роста [3, 11, 39, 62, 88, 90, 172, 236, 262]. В начальных стадиях ренераторных процессах именно тромбоцитарному фактору роста (PDGF) отводят ведущее значение, за счет стимуляции МФ [62, 90, 127, 264, 281].

На фоне нарушений местного гомеостаза и течения раневого процесса в ранах постоянно скапливаются некротические ткани и струп, особенно в условиях хронических ран. Некротические ткани возникают в условиях недостаточного локального кровообращения, что обусловлено ангиопатиями, и состоят из детрита (фрагменты погибших клеток). Струп представлен желтой фиброзной тканью, состоящей из фибрина, гноя и белковидного материала. Наличие в ране этих факторов пролонгирует воспалительный процесс, механически препятствует раневой контракции и реэпителизации, что способствует хронизации. Кроме этого, некротические ткани и струп способствуют бактериальной колонизации ран [29, 86, 88, 145].

Количество и вирулентность находящихся в ране микроорганизмов, наличие мультирезистентных микробных ассоциаций, нарушения местного и

общего иммунитета, формирование микробных биопленок устойчивых к иммунному ответу и антимикробной терапии, способствуют нарушениям течения раневого процесса [37, 68, 77, 105, 107, 258].

Бактерии и их токсины приводят к удлинению фазы воспаления за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов, ММП, разрушения экстрацеллюлярного матрикса, факторов роста, уменьшения уровня ингибиторов протеаз, что, в конечном счете, приводит к замедлению репарации ран [11, 61, 88, 145, 172].

При СД установлено угнетение пролиферативных процессов и усиление экссудативной фазы воспалительной реакции. Также растет выраженность отека, нейтрофильно-гранулоцитарной и макрофагальной инфильтрации, увеличение экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов. Все это приводит к затяжному течению фазы экссудации [61, 86, 88, 145, 154].

Сроки репарации ТЯ зависят от их размеров. В наибольшей степени эта зависимость проявляется в фазе ремоделирования раны при механической нагрузке. При таких условиях происходит активная дифференциация фибробластов в миофибробласты. Последние вызывают перерождение кератиноцитов, с развитием склероза тканей и формированием грубых рубцов, способствующих в дальнейшем рецидивированию ТЯ [88, 116, 145].

Особую роль в патогенезе ТЯ при СД отводят коннексину-43. Это один из самых распространенных белков эпидермиса человека. Коннексин-43, принимает активное участие в репаративных процессах благодаря способности через особые каналы передавать различные ионы и молекулы. Предполагают, что коннексин-43 модулирует миграцию клеток, участвует в пролиферативных и в воспалительных процессах, что может быть в дальнейшем использовано для лечения ТЯ при СД [116].

Длительная гипергликемия и транзиторный кетоз приводят к серьезным нарушениям в антимикробной защите с первичным поражением клеточного звена иммунитета. При этом особую роль в замедлении репаративных процессов при СД отводят нарушениям в корректном взаимодействии между иммунной и

нервной системами. Сложные механизмы взаимодействия нейропептидов, нейромедиаторов и цитокинов в конечном итоге приводят к нарушению процессов обновления тканей и ослаблению клеточного и гуморального механизмов иммунной защиты. Таким образом, на фоне СД пролиферативные процессы в ране замедляются, а процесс заживления ран приобретает патологическое направление [29, 35, 72, 86, 145].

На сегодняшний день СД остается неизлечимой и непрерывно прогрессирующей болезнью, которая делает невозможным патогенетическую терапию СДС, как одного из осложнений СД, а хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений носит лишь симптоматический характер, что обуславливает необходимость поиска новых и совершенствования существующих методов лечения.

1.4. Современные подходы к комплексному дифференцированному патогенетическому лечению синдрома диабетической стопы

Сложные патогенетические механизмы формирования СДС обуславливают необходимость комплексных подходов к патогенетическому лечению вышеупомянутой патологии [78, 161, 176, 200, 227]. На современном этапе схемы лечения осложненных форм СДС направлены на возможность сохранения нижней конечности и ее опорной функции [21, 141, 224, 229, 269].

Своевременное выявление и нормализация гипергликемии способны улучшить результаты лечения больных СД. Поэтому коррекция уровня глюкозы в крови является одним из основных условий эффективного лечения СДС, в связи с чем, интенсификация инсулинотерапии заслуживает особого внимания [10, 179]. На сегодняшний день общепризнанной тактикой является перевод больных с СДС на инсулинотерапию простым инсулином, что позволяет достичь и контролировать компенсацию СД. Это создает условия для адекватной коррекции обменно-метаболических нарушений в организме больных, и стабилизировать процессы течения раневого процесса и механизмы заживления ран [4, 78].

Антибактериальная терапия является одним из важных компонентов консервативного лечения СДС и носит так называемый ступенчатый характер. Стратегия последней базируется на учете полимикробного характера микрофлоры, с наличием в очаге ассоциаций грамположительных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов. В комбинациях используются антибактериальные препараты пенициллинового, цефалоспоринового, метронидазолового ряда, фторхинолоны, линкозамиды, карбапенемы, монолакты и т.д. Выбор препаратов и их комбинации определяются на основе микробиологического исследования раневого содержимого и чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам [7, 34, 37, 42, 75, 77, 78, 107, 143, 163]. Одновременное использование иммуномодуляторов позволяет улучшить эффект антибиотикотерапии [34, 51, 88, 128].

Однако микрофлора при гнойно-некротических осложнениях СДС претерпела значительные эволюционные изменения, которые характеризуются быстрой потерей чувствительности к применяемым в настоящее время антибактериальным препаратам [42, 75, 107, 143, 158, 188, 194, 246]. Немаловажную роль в этих процессах играет формирование биопленок на раневой поверхности. Формирование специфически организованных биопленок на поверхности кожи на сегодняшний день рассматривается как один из факторов, повышающих устойчивость бактерий к неблагоприятному воздействию окружающей среды. Биопленка имеет сложную структуру, а патогенные микроорганизмы в ее составе обладают более высокой резистентностью к действию антибактериальных препаратов [10, 18, 75, 105, 159, 182, 258, 287]. В этой связи актуальным остается поиск новых, более эффективных способов лечения гнойных ран, обладающих многофакторным воздействием [248, 265, 270, 294], в том числе способных разрушать биопленки [159, 255]. Для решения этой проблемы предлагается использование препаратов на основе соединений серебра. Доказано, что соединения серебра препятствуют росту и образованию бактериальных биопленок [187]. Показано, что применение соединений серебра не только оказывает противомикробное действие, но также характеризуется

улучшением качества жизни и хорошей экономической эффективностью [213, 228, 240, 261, 290, 301].

Фармакотерапия нарушений периферической гемодинамики нижних конечностей у больных СДС заключается в коррекции реологических свойств крови и улучшении микроциркуляции. С этой целью используют антикоагулянты, антиагреганты, антиоксиданты, антигипоксанты, ангиопротекторы, спазмолитики, урокиназу, венотоники, вазодилататоры и т. д. [14, 23, 66, 69, 72, 142, 163]. Для улучшения микроциркуляции также предлагают использовать различные лазерные технологии, а также генно-инженерные технологии [79, 120].

С целью улучшения микроциркуляции путем воздействия на эндотелий и стимуляции выделения оксида азота используется липидоснижающая терапия, ангиопротекторы, перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей и т. д. [10, 88].

Улучшить результаты лечения СДС позволяет дезинтоксикационная, эндолимфатическая и внутриартериальная терапия, применение физиотерапевтических методик (ультразвук, гипербарическая оксигенация, лазеротерапия, электроакупунктура, магнитное поле, лазерные технологии, вакуум-аспирация, рентгенэндоваскулярная дилатация и др.) [25, 79, 88, 147, 163].

Одним из основных моментов комплексного лечения СДС является полная разгрузка пораженной конечности одним из методов (костыли, гипсовые лонгеты, коляска, ортезы и др.) [25, 32, 52, 58, 78, 151, 209, 215, 266]. В качестве «золотого стандарта» для этих целей в настоящее время используется специальная полимерная повязка Total contact cast. Она позволяет пациенту самостоятельно передвигаться, а медицинскому персоналу, используя имеющиеся специальные отверстия, производить перевязки больному [4, 52].

Несмотря на усовершенствование хирургических методик, местное лечение раневых дефектов у больных СДС не только не потеряло своего значения, но и приобрело новые направления [8, 97, 125, 146, 202, 234, 238]. Это связано с разработкой новых перевязочных материалов (интерактивных покрытий), которые используются дифференцированно [13, 67, 78, 95, 97, 117, 124, 161].

Не потеряли своего значения в местном лечении ран у больных СДС и адьювантные средства: антисептики (диоксидин, хлоргексидин, бетадин, повидон-йод), мази на водорастворимой основе (левосин, левомеколь, офлокаин), протеолитические препараты (ируксол, трипсин, хемотрипсин), стимуляторы регенерации (актовегин, солкосерил, метилурацил, куриозин) и др. [25, 44, 78, 95, 97, 158, 163].

Перспективным направлением местного лечения ран является внедрение генно-инженерных препаратов, содержащих факторы роста, фибробласты и кератиноциты человека, а также и другие материалы [13, 25, 33, 59, 60, 65, 78, 88, 124, 127, 160, 189, 225, 235, 260, 305].

Однако изменение биологических свойств микроорганизмов, снижение эффективности существующих антимикробных средств, ослабление защитных возможностей макроорганизмов, рост затрат на лечение таких больных подталкивают к поиску новых и усовершенствованию существующих средств для коррекции течения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей [18, 75].

Местное использование многокомпонентных мазей, которые одновременно обладают противомикробным, противовоспалительным, обезболивающим, ранозаживляющим действием и применяются дифференцированно, остается основным элементом комплексного лечения гнойных ран. Ведь именно местное использование лекарственных средств позволяет быстро добиться необходимой концентрации активных веществ в очаге воспаления, снизив при этом их побочное влияние на макроорганизм [92]. Широкие клинические исследования показали необходимость создания и использования для местного лечения препаратов, обладающих многофакторным воздействием [198, 226, 267, 283, 291]. Одним из таких направлений является применение СТС [16, 64, 105, 130]. Соединения серебра и сульфатаиозола, благодаря антимикробным свойствам, оказывают токсическое действие по широкому спектру патогенных бактерий, вирусов, грибов вследствие взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, повреждением структурных белков мембран и клеточной стенки [298]. Как показано в исследовании *in vitro*, соединения серебра и сульфаниламидов

эффективны в отношении метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [190].

Очистка хронической раны или ТЯ с помощью хирургического метода с выполнением некрэктомии позволяет перевести рану в "острую", что на фоне дальнейшей адекватной терапии позволяет улучшить результаты и сократить сроки лечения. Обработку раны можно провести как скальпелем, так и с помощью усовершенствованных методов (ультразвуковая кавитация, гидрохирургический метод, лазером, воздушно-плазменными потоками) [25, 44, 78, 104, 138, 141, 142, 146, 147, 158, 161, 185, 200, 221, 239]. Для улучшения репаративных процессов предлагается также использование фототерапии [131, 132] и барботажную обработку ран [8].

Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений СДС всегда было тяжелым испытанием даже для опытного хирурга. Ведь выполнение типичной высокой ампутации является самым легким путем в лечении данной патологии, а максимальное сохранение сегментов конечности для опорной функции требует комплексного понимания всех патологических звеньев СД [21, 50, 69, 88, 103, 151, 155].

На современном этапе хирургические вмешательства на стопе имеют органосохраняющее направление. Улучшение результатов хирургического лечения раневых и язвенных дефектов стопы при СДС в настоящее время связывают с максимально возможным сохранением опорной функции пораженной конечности [4, 26, 38, 88, 221, 239]. Больным с гнойно-некротическими поражениями выполняются разные по объему вмешательства (хирургические обработки, малые ампутации, этапные некрэктомии), но их цель одинакова – проведение максимально радикальной некрэктомии. Это позволяет ликвидировать очаг деструкции путем удаления пораженных тканей и сохранить конечность [4, 21, 26, 38, 104, 117, 146, 180, 247, 302].

В литературе обнародовано значительное количество таких оперативных вмешательств, однако при нейроишемических формах СДС с некрозами в дистальных отделах стопы, выполняемые в ранние сроки хирургические операции

еще до появления зоны демаркации и купирования критической ишемии могут привести к прогрессированию зоны некроза. Напротив, в ряде случаев гнойно-некротические изменения у больных с нейропатической инфицированной формой (флегмона, язва, некроз) трактуются как осложнения, наступившие вследствие ишемии конечности, что приводит к выполнению необоснованных ампутаций [4, 26, 88, 200].

Проведение хирургических обработок и малых ампутаций стопы часто приводит к формированию больших раневых дефектов, требующих своего дальнейшего пластического закрытия одним из доступных методов (пластика местными тканями, аутодермопластика, пластика лоскутами на сосудистой ножке и др.) [25, 50, 67, 117, 200].

Одной из самых тяжелых задач в хирургии гнойно-некротических осложнений СДС является определение вопроса выполнения ампутации и собственно ее уровня. Высокие ампутации у больных СД с крайне низким уровнем кровообращения должны рассматриваться только после решения вопроса о возможности сосудистой реконструкции, при неэффективности консервативного лечения и уточнении ишемического объема поражения конечности на основе применения дуплексного сканирования и определения показателей микроциркуляции [26, 38, 45, 69, 78, 88, 119, 140, 155, 180, 219, 230, 284, 303].

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что, несмотря на большое количество предложенных методик оперативного лечения осложненного СДС, на современном этапе не существует единого методического подхода к лечению указанной патологии.

Таким образом, несмотря на разноплановые базисные научные разработки, принципы комплексного лечения СДС еще далеки от конечного решения. Необходимо проводить дальнейшие исследования для установления патофизиологических закономерностей протекания патологического процесса при СДС и проведения его патогномического лечения, направленного на фазы развития заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**2.1. Общая характеристика клинических наблюдений**

Диссертационная работа является комплексным исследованием, которое включало обследование и лечение пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС. С этой целью оценены результаты обследования и лечения 124 пациентов с различными формами СДС, которые находились на лечении в хирургическом отделении № 2 ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6» за период 2019–2021 годы.

Критериями включения были: пациенты с гнойно-некротическими формами СДС со средним и тяжелым степенями СД. Критериями исключения были: больные с прогрессирующей ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сердечной недостаточностью (СН) IIБ–III ст., хроническими болезнями почек (ХБП) III–V ст., изолированным облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, хроническими заболеваниями легких в стадии обострения, онкологическими заболеваниями различной локализации.

В зависимости от местного лечения СДС, методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы, репрезентативные по возрасту, тяжести СД, проявлениями трофических поражений нижних конечностей и характером сопутствующей патологии. Больным группы сравнения (62 пациента) проводился традиционный, общепринятый, комплекс консервативных и хирургических лечебных мероприятий, а у пациентов основной группы (62 человека) комплекс лечебных мероприятий дополнялся, применением СТС для местного лечения. СТС применяли согласно рекомендаций по его применению для местного лечения при раневой инфекции [130].

Среди обследованных пациентов по половому признаку вероятной разницы между основной группой и группой сравнения не было. В основной группе женщин было 26 (42,00%), мужчин – 36 (58,00%), в группе сравнения 31 (50,00%) и 31 (50,00%), соответственно (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Половая и возрастная структура обследуемых пациентов (n = 124)

Возраст больных	Группа сравнения				Основная группа			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
25–44	1	1,61	1	1,61	0	0	2	3,0
45–59	5	8,06	4	6,45	17	27,40	5	8,0
60–74	24	38,71	17	27,42	17	27,40	13	21,0
75 и старше	1	1,61	9	14,52	2	3,20	6	10,0
Всего	31	50	31	50	36	58,0	26	42,0

Мужчин среди пациентов обеих клинических групп было на 8,07% больше, что связано с особенностями физического труда и погрешностями в уходе за нижними конечностями. Основную часть среди пациентов обеих клинических групп составили больные пожилого и старческого возраста. У них обнаружено одно и более сопутствующих заболеваний и / или патогенетических поражения органа-мишени при СД (Таблица 2.2).

Анализируя таблицу 2.2 следует отметить, что у 124 больных с СДС выявлено 315 сопутствующих заболеваний и патологических состояний, то есть в среднем на одного человека приходилось 2,54 случая. Итоговое число наблюдений сопутствующих заболеваний не равно 100%, так как большинство пациентов имели несколько сопутствующих болезней. При оценке коморбидных состояний соответственно достоверно чаще выявлялись пациенты с индексом коморбидности Чарльстона более 3 баллов ($p < 0,05$).

Таблица 2.2 – Структура патологических состояний системы кровообращения, сопутствующих заболеваний и органов-систем, пораженных СД у пациентов (n = 124) с СДС

Болезни и патологические состояния	Гр. сравнения		Основная гр.	
	Абс.	%	Абс.	%
Ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический / постинфарктный кардиосклероз)	37	59,68	28	45,16
Гипертоническая болезнь	46	74,19	41	66,15
Сердечная недостаточность I степени	4	6,45	5	8,06
Сердечная недостаточность IIА степени	41	66,13	32	51,61
Хронические обструктивные заболевания легких	2	3,23	1	1,61
Ожирение (I–III степени)	6	9,68	5	8,06
Варикозная болезнь нижних конечностей	0	0	1	1,61
Хронический гастродуоденит	0	0	1	1,61
Диабетическая нефропатия (ХПН I–II ст.)	0	0	2	3,23
Диабетическая кардиомиопатия	0	0	1	1,61
Диабетическая энцефалопатия II стадии	1	1,61	0	0
Диабетическая ретинопатия	0	0	1	1,61
Диабетическая полинейропатия	31	50	30	48,39
Общее количество случаев	168		147	

Анализ различий распределения пациентов в обеих группах по данному индексу представлен в таблице 2.3. В обеих клинических группах преобладали пациенты с индексом 6–8 коморбидности Чарльстона. В группе сравнения их общее число составило 48 (77,42%), а в основной группе 44 (70,97%).

Следующим этапом была характеристика собственно СД, как основного заболевания, приводящему к развитию СДС, его типа, продолжительности, компенсации и течения, а также собственно СДС. Пациенты обеих групп консультированы смежными специалистами – терапевтом, эндокринологом и

офтальмологом. По данным анализа крови на глюкозу и гликозилированный гемоглобин больные распределены по степени тяжести и компенсации СД. По течению заболевания группы были сопоставимы (Таблица 2.4., 2.5).

Таблица 2.3 – Распределение пациентов между группами по индексу коморбидности Чарльстона

CCI (баллы)	Группа сравнения		Основная группа		Всего	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
3–5	6	9,68	15	24,19	21	16,93
6–8	48	77,42	44	70,97	92	74,19
>8	8	12,90	3	4,84	11	8,87
Всего	62	100	62	100	124	100

Таблица 2.4 – Распределение пациентов в зависимости от тяжести СД

Степени тяжести СД	Группа сравнения		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
Средняя	30	48,39	44	70,97
Тяжелая	32	51,61	18	20,03
Всего	62	100	62	100

На время госпитализации 29 (23,39%) больных принимали сахароснижающие препараты, а 95 (76,61%) – находились на инсулинотерапии в разной комбинации.

Современные диагностические возможности позволяют практически всегда диагностировать артериальную недостаточность нижних конечностей, у пациентов с ишемической формой СДС. Однако сочетание таких изменений с достоверно установленными нейропатическими нарушениями побуждает все же отдельно выделять смешанную форму. Характеристика исследуемых больных по форме СДС представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.5 – Характеристика больных с СДС по степени компенсации СД

Степень компенсации СД	Группа сравнения		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
Субкомпенсация	30	48,39	44	70,97
Декомпенсация	32	51,61	18	29,03
Всего	62	100	62	100

Таблица 2.6 – Характеристика исследуемых больных по форме СДС

№ п.п.	Группа больных	Форма СДС	Абс.	%
1.	Основная	Нейропатическая	5	8,06
		Нейроишемическая	30	48,39
		Ишемическая	27	43,55
Всего			62	100
2.	Сравнения	Нейропатическая	4	6,45
		Нейроишемическая	30	48,39
		Ишемическая	28	45,16
Всего			62	100

По выраженности клинических синдромов у пациентов основной группы по СДС имели место следующие формы: 5 (8,06%) больных –нейропатическая форма СДС; 30 (48,39%) – нейроишемическая форма СДС; 27 (43,55%) – ишемическая форма СДС. Соответственно, у пациентов группы сравнения с СДС имели место следующие формы: 4 (6,45%) больных –нейропатическая форма СДС; 30 (48,39%) – нейроишемическая форма СДС; 28 (45,16%) – ишемическая форма СДС.

В соответствии с классификацией степени повреждения по Meggitt-Wagner исследуемые больные отвечали Iб–IV ст. В таблице 2.7 приведена градация пациентов в зависимости от стадии СДС по классификации Meggitt-Wagner.

Таблица 2.7 – Характеристика исследуемых больных по степени тяжести поражения стопы

Степень тяжести	Количество пациентов					
	Группа сравнения		Основная группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Iб по Wagner	0	0	1	1,61	1	0,8
II по Wagner	3	4,84	13	20,97	16	12,9
III-IV по Wagner	59	95,16	48	74,42	107	86,29

Особенностью исследования было включение в него только пациентов с признаками инфекционного поражения мягких тканей нижних конечностей с разной степенью гнойно-деструктивных изменений. Собственно данные изменения характерны для осложненной формы СДС. Впрочем, не у всех пациентов указанные изменения возникали внезапно и остро с «яркой» клинической симптоматикой. Поэтому в дифференциальной диагностике инфицированных язв, определении распространения воспалительного процесса в мягких тканях часто возникают трудности.

Даже при глубоком инфицировании тканей у части больных могут отсутствовать признаки местной воспалительной, а также общей реакции организма (повышение температуры тела, лейкоцитоз, ускорение СОЭ). Поэтому при СД любую язву на стопе изначально мы считали инфицированной, которая требовала безотлагательного детального обследования и интенсивного комплексного лечения. Большинство пациентов обеих групп имели язвы подошвенной поверхности дистального отдела стопы (плантарные язвы) в участках наибольшего давления – прессорные язвы. По локализации язв обе группы статистически не отличались (таблица 2.8).

Клинически раны оценивали на основании общепринятых клинимоρφологических критериев: признаков перифокального воспаления, очищения раны, появление и выполнение раны грануляциями, контракции раны, краевой эпителизации.

Таблица 2.8 – Локализация плантарных язв у больных с СДС

Локализация язвы	Группа сравнения		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
1 палец	22	35,48	21	33,87
2 – 4 палец	19	30,65	25	40,32
Проекция плюснофаланговых суставов	4	6,45	7	11,29
1 палец + проекция плюсно фаланговых суставов	2	3,23	1	1,61
2 – 5 палец + проекция плюсно фаланговых суставов	10	16,13	2	3,32
Пяточная область	5	8,06	6	9,68
Всего	62	100	62	100

Данное диссертационное исследование соответствовало всем этическим нормам и нормативным документам РФ, основным положением Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине. Также получено информированное согласие на предложенное лечение у всех больных. Комиссией по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» установлено, что проведенные исследования не противоречат основным биоэтическим нормам (протокол № 7 от 23. 06. 2022 г.).

2.2. Технология изготовления и методика применения разгрузочного ортеза

За основу в изготовлении разгрузочного ортеза, примененного в клинике, был избран разгрузочный ортез для стопы, состоящий из элементов опоры и фиксации [126]. В нем опора изготовлена в виде искривленной поверхности соответственно конфигурации стопы, а дополнительную разгрузку осуществляют за счет конструкции, которая полностью облегает и фиксирует поверхность

голену, обеспечивая ее относительную иммобилизацию. Недостатком такой конструкции ортеза является недостаточная эффективность при использовании, вследствие нежелательной изоляции поверхности конечности от внешней среды, что негативно отображается на трофике тканей конечности, а также создает чрезмерный риск их травматизации. Кроме того, его существенным недостатком является недостаточно полный эффект разгрузки конечности, поскольку остается значительная нагрузка на стопу в положении стоя и при ходьбе. Поэтому при разработке ортеза собственной конструкции были предложены конструктивные особенности, направленные на обеспечение дополнительной опоры для стопы, чем и достигают повышения эффективности ортеза в целом. В связи с этим, элемент опоры выполнен в виде изготовленной из полимерного твердого материала лонгеты соответственно к индивидуальной конфигурации переднебоковой поверхности бедра и голени, причем лонгета жестко смонтирована в костыль (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Общий вид предлагаемого разгрузочного ортеза

Конструктивно ортез состоит из лонгеты, установленной на костыле, и закрепленных к лангете двух лямок-фиксаторов (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Разгрузочный ортез в собранном виде

Ортез функционирует следующим образом. Согнутую в колене под прямым углом нижнюю конечность укладывают в установленную на костыль лонгету, а лямки-фиксаторы обеспечивают при этом надежное и удобное положение конечности в ортезе.

2.3. Комплекс использованных методик при обследовании больных с синдромом диабетической стопы

Больные основной группы и группы сравнения прошли одинаковое обследование, согласно клинических рекомендаций по диагностике и лечению СДС [57]. Кроме общеклинического физикального обследования пациентов и сбора анамнеза заболевания, программа их обследования включала выполнение

стандартных лабораторных исследований: определение уровня гликемии натощак и уровень постпрандиальной гликемии; общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула) общий анализ мочи (ацетон, белок, глюкоза) биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, общий белок) коагулограмма (протромбиновое время, протромбиновый индекс, гематокрит); определение уровня гликозилированного гемоглобина крови.

Морфологические методы. Во время операции высекали ткани раны из поверхностного и глубокого слоя язвы для морфологического исследования. Отобранные ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 10 дней. Затем препарат обезвоживали с последующей заливкой смесью пчелиного воска и парафина. При этом температурный режим не превышал 56°C. В дальнейшем на микротоме производили изготовление срезов, толщина которых составляла (4 ± 1) мкм, с последующим их переносом на стекла и окраской гематоксилином и эозином [135].

Полученные таким образом срезы использовались также для проведения иммуногистохимического анализа (ИГХА) у 12 исследуемых пациентов. Распределение этих больных было осуществлено на две равные (по $n = 6$) подгруппы. Первую (I) подгруппу больных составили пациенты, получавшие лечение по стандартной схеме. Пациенты второй (II) подгруппы, с той же патологией и с аналогичным планом обследования, получали лечение согласно разработанному алгоритму с использованием СТС в качестве местной терапии. Контролем служила здоровая кожа трупов ($n=5$), у которых прижизненно не было диагностировано патологических изменений, как со стороны кожных покровов, так и со стороны артериальных и венозных сосудов нижних конечностей.

Для проведения ИГХА применялась стандартизированная методика [214], в которой использовались адгезивные стекла с полизином («Menzel-Glaser», Германия), реактивы фирмы «ДАКО» с моноклональными антителами CD68(ClonePG-M1, разведение 1:50), системы визуализации Envision™ FLEX+, Mouse, Highph (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы «ДАКО». Оценку полученных результатов ИГХА проводили, учитывая интенсивность окраски и

распределения экспрессированных CD68⁺ клеток, их количества, качества, локализации и характера взаимодействия с другими структурными элементами, с помощью программы Software DP-SOFT.

Определение концентрации С-реактивного белка в крови. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода по принципу-сэндвича [22], с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech.Inc., США).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. Концентрацию ЦИК определяли с помощью метода селективной преципитации в присутствии полиэтиленгликоля с последующим определением концентрации протеина в преципитате с помощью модифицированной методики [28], используя спектрофотометр СФ-46 (ЛОМО, Россия).

Определение окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови. Интенсивность окислительной модификации белков в сыворотке крови определяли по методу Е.Е. Дубининой и соавт. [101] на спектрофотометре СФ-16. Принцип метода основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов [183, 252].

Определение антигена фактора Виллебранда в плазме крови. Уровень фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы «TECHNOZYM® vWF:Ag ELISA» (Technoclone GmbH, Австрия).

Определение человеческого тромбоцитарного фактора роста-AB (PDGF-AB) в супернатантах сыворотки (плазмы) крови. Концентрацию PDGF-AB определяли методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич», используя наборы «Quantikine® Human PDGF-AB Immunoassay» (R&D Systems, Inc., США).

Определение неоптерина в плазме крови. Уровень неоптерина определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем «Neopterin ELISA» (IBL Internatoinal GMBH, Germany).

Всего биохимические исследования проведены у 70 больных с СДС в двух клинических группах. В первой (I) клинической группе (n=38) имела место нейроишемическая форма СДС, а у больных второй (II) клинической группы (n=32) – ишемическая форма СДС. Распределение этих больных было осуществлено также на 2 подгруппы (А и Б) в зависимости от проводимого лечения. Пациенты IA (n=22) и IIA (n=18) подгруппы, получали лечение согласно разработанному алгоритму с использованием СТС в качестве местной терапии. Подгруппы IB (n=16) и IIB (n=14) составили пациенты с той же патологией и с аналогичным планом обследования, получавшие лечение по стандартной схеме. В качестве контроля использовали группу (n=14), состоящую, из практически здоровых лиц.

Методы статистических исследований. Для осуществления статистических расчетов использовались общепринятые принципы и рекомендации статистического анализа [254]. На основе данных обследования и материала из историй болезней пациентов с помощью программы "Excel" составлена база данных. При статистической обработке данных, первым этапом все выборки проверяли на нормальность распределения. Для этого строили гистограммы выборок, с последующим оцениванием типа статистического распределения, а также проверкой на нормальность. Расчитывали стандартные значения асимметрии и эксцесса с использованием одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. В диссертации представлены сводные диаграммы 95% доверительного интервала среднего значения выборок, что позволяет наиболее наглядно оценить наблюдаемые тенденции.

При нормальном распределении количественных признаков указывали средние признаки и среднее квадратическое отклонение – $M \pm m$. Для выборок количественных признаков с ненормальным распределением указывали медиану – Me , верхний и нижний квартили (25-й, 75-й процентиль). Определение

достоверности различий в этом случае проводили по ранговым непараметрическим критериям: U критерий Манна-Уитни – для независимых выборок, W критерий Вилкоксона – для зависимых. Критический уровень статистической значимости в работе принят за 0,05.

Анализ и обработка статистических данных проведенных клинических исследований проводились на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.0, MS Excel XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**3.1. Клиническая оценка репаративной регенерации при комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы**

В совокупности клинических форм СДС у больных обеих групп исследования, количество пациентов с нейропатической формой (НПФ) СДС было незначительным. Так в основной клинической группе их количество составило всего 5 (8,06%), а в группе сравнения 4 (6,45%) пациентов. Тем не менее, был проведен сравнительный анализ репаративных процессов и в этих многочисленных группах больных.

Клиническое обследование больных с НПФ СДС, у которых комплексная программа лечения гнойно-некротических осложнений включала местное использование СТС, позволило установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($7,80 \pm 1,53$ суток против $14,00 \pm 3,16$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($9,00 \pm 2,22$ суток против $15,75 \pm 2,93$ суток в группе сравнения). Сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс также были значительно короче, чем у пациентов группы сравнения ($9,20 \pm 2,33$ суток против $17,75 \pm 2,59$ суток в группе сравнения). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе ($5,40 \pm 1,25$ суток против $7,50 \pm 1,19$ суток в группе сравнения). Другие соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации ($11,25 \pm 2,29$ суток против $19,00 \pm 2,00$ суток) и средние сроки пребывания в стационаре ($10,20 \pm 2,33$ суток против $19,00 \pm 2,00$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер при сопоставлении с группой сравнения (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика изменений динамики раневого процесса у больных с НПФ СДС

Показатели (сутки)	Группа наблюдений	
	Основная группа (n=5)	Группа сравнения (n=4)
Сроки исчезновения гиперемии	7,80±1,53*	14,00±3,16*
Сроки исчезновения инфильтрации и отека	9,00±2,22*	15,75±2,93*
Сроки очищения ран	9,20±2,33*	17,75±2,59*
Сроки появления грануляций	5,40±1,25*	7,50±1,19*
Сроки начала эпителизации	11,25±2,29*	19,00±2,00*
Средний койко-день	10,20±2,33*	19,00±2,00*

Примечание - * – достоверная разница между соответствующими показателями основной и группы сравнения ($p \leq 0,05$)

Наиболее многочисленной формой СДС в общем количестве пациентов обеих клинических групп были больные с нейроишемической (смешанной) формой (СФ) СДС. Так в основной клинической группе их количество составило 30 (48,39%), а в группе сравнения также 30 (48,39%) пациентов.

Изменения динамики раневого процесса у больных с СФ СДС представлены в таблице 3.2. Клиническое обследование больных с СФ СДС, у которых комплексная программа лечения гнойно-некротических осложнений включала местное использование СТС, также позволило установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($6,63 \pm 0,49$ суток против $13,73 \pm 1,84$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($9,00 \pm 0,49$ суток против $15,83 \pm 1,76$ суток в группе сравнения).

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика изменений динамики раневого процесса у больных с СФ СДС

Показатели (сутки)	Группа наблюдений	
	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Сроки исчезновения гиперемии	6,63±0,49*	13,73±1,84*
Сроки исчезновения инфильтрации и отека	9,00±0,49*	15,83±1,76*
Сроки очищения ран	10,53±0,72*	18,03±1,66*
Сроки появления грануляций	5,27±0,49*	8,93±1,18*
Сроки начала эпителизации	11,15±0,69*	19,28±1,92*
Средний койко-день	11,07±0,74*	18,67±1,78*

Примечание - * – достоверная разница между соответствующими показателями основной и группы сравнения ($p \leq 0,05$)

Сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс также были значительно короче, чем у пациентов группы сравнения (10,53±0,72 суток против 18,03±1,66 суток в группе сравнения). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе (5,27±0,49 суток против 8,93±1,18 суток в группе сравнения). Другие соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации (11,15±0,69 суток против 19,28±1,92 суток) и средние сроки пребывания в стационаре (11,07±0,74 суток против 18,67±1,78 суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер при сопоставлении с группой сравнения.

Все выше сказанное демонстрируется нижеприведенным клиническим случаем. Пациент Д., 74 лет, поступил во 2 хирургическое отделение 6 городской

клинической больницы г. Симферополя с диагнозом: СД 2 типа, средней степени тяжести, стадия субкомпенсации. СДС, СФ, 3 ст. ТЯ левой стопы (Рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Больной Д., 74 года. СДС, СФ, 3 ст. ТЯ левой стопы.

1 сутки в стационаре

Больному проводилась активная хирургическая тактика с иссечением некротических тканей и местного применения СТС. Параллельно больной получал консервативное лечение. На этом фоне рана очистилась от гнойно-некротических масс и к 8 суткам появилась грануляционная ткань (Рисунок 3.2).

При дальнейшем лечении рана эпителизовалась и полностью зарубцевалась к 15 суткам (Рисунок 3.3), после чего больной выписан на дальнейшее амбулаторное лечение.

Анализируя изменения ран у больных основной группы, следует отметить, что они имели более линейный, ниспадающий характер, это клинически характеризовалось уменьшением воспалительных изменений в ране, уже после первых 6-и суток лечения по указанной методике. При сравнительном анализе следует отметить, что наибольшие изменения по разнице в показателях между группами больных состоялись в показателе «Сроки очищения ран», несколько

меньше динамика наблюдалась в показателях, характеризующих эпителизацию и грануляцию ран. Таким образом, наблюдалось положительное влияние СТС на раннее появление грануляционной ткани, и его меньшее влияние на процесс эпителизации при сопоставлении с группой сравнения.



Рисунок 3.2 – Больной Д., 74 года. СДС, СФ, 3 ст. ТЯ левой стопы.
8 сутки в стационаре



Рисунок 3.3 – Больной Д., 74 года. СДС, СФ, 3 ст. ТЯ левой стопы.
15 сутки в стационаре

Больные с ишемическими формами (ИФ) СДС в общем количестве пациентов обеих клинических групп также занимали весомую их часть. Так в основной клинической группе их количество составило 27 (43,55%), а в группе сравнения 28 (45,16%) пациентов. Изменения динамики раневого процесса у больных с ИФ СДС представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика изменений динамики раневого процесса у больных с ИФ СДС

Показатели (сутки)	Группа наблюдений	
	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=28)
Сроки исчезновения гиперемии	8,07±0,52*	11,79±1,40*
Сроки исчезновения инфильтрации и отека	8,74±0,52*	13,63±1,43*
Сроки очищения ран	10,37±0,50*	16,21±1,40*
Сроки появления грануляций	5,70±0,45*	7,43±0,97*
Сроки начала эпителизации	10,54±0,47*	15,74±1,46*
Средний койко-день	10,78±0,47*	16,57±1,41*

Примечание - * – достоверная разница между соответствующими показателями основной и группы сравнения ($p \leq 0,05$)

Сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс также были значительно короче, чем у пациентов группы сравнения (10,37±0,50 суток против 16,21±1,40 суток в группе сравнения). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе (5,70±0,45 суток против 7,43±0,97 суток в группе сравнения). Другие соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации (10,54±0,47 суток против 15,74±1,46 суток) и

средние сроки пребывания в стационаре ($10,78 \pm 0,47$ суток против $16,57 \pm 1,41$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер при сопоставлении с группой сравнения.

В качестве примера приводим очередной клинический случай. Пациент Ш., 58 лет, поступил во 2 хирургическое отделение 6 городской клинической больницы г. Симферополя с диагнозом: СД 2 типа, средней степени тяжести, стадия субкомпенсации. СДС справа, ИФ, 3 ст. ТЯ правой стопы (Рисунок 3.4). После интенсивной предоперационной подготовки произведен механический дебридмент раневой поверхности с удалением наслоений фибрина. В послеоперационном периоде на протяжении 6 суток больному проводилось местное лечение с использованием СТС. Начиная с 3-х суток послеоперационного периода, отмечалась стабилизация течения раневого процесса, и к 8 суткам уже визуализировалась грануляционная ткань (Рисунок 3.5).

В течение последующих 7 дней наблюдалось активное заживление раны, на 15 сутки рана эпителизовалась (Рисунок 3.6)., что позволило выписать его на дальнейшее амбулаторное лечение уже через 2 суток.



Рисунок 3.4 – Больной Ш., 58 лет, СДС, ИФ. ТЯ правой стопы.

Первые сутки в стационаре (на момент поступления)



Рисунок 3.5 – Больной Ш., 58 лет, СДС, ИФ, 3 ст. ТЯ правой стопы.
8 сутки в стационаре



Рисунок 3.6 – Больной Ш., 58 лет, СДС, ИФ, 3 ст. ТЯ правой стопы.
15 сутки в стационаре

Как следует из вышеприведенной таблицы 3.3 в группе сравнения признаки гнойного воспаления, особенно инфильтрация и отек наблюдались более

длительное время, и были выражены в большей степени чем в основной группе, в то время средние сроки появления грануляций незначительно отличалась в обеих группах. Таким образом, основными клиническими признаками, которые отличали основную группу от группы сравнения, были более ранние сроки очищения раны, уменьшения отека и выделений из раны, и как следствие более раннее начало эпителизации. Это позволяло у больных основной группы уменьшить объем иссеченных нежизнеспособных тканей на перевязках, снизить частоту некрэктомий, продолжительность системной антибиотикотерапии, улучшить комплаентность больных.

Предложенный ортез применили при лечении 26 больных с СДС, которым, после операции проводили разгрузку пораженной конечности. В послеоперационном периоде больные сохраняли активный режим. Уже на 2 день после операции больные отмечали значительное уменьшение болевого синдрома и существенное уменьшение отека стопы. Через 8–12 суток пребывания в стационаре больных выписывали на амбулаторное лечение. Наблюдение за пациентами длилось на протяжении 1 месяца. У всех больных отмечали полное заживление ран с формированием нежных рубцов и отсутствием отеков.

В качестве примера приводим очередной клинический случай. Пациент М., 54 лет, поступил во 2 хирургическое отделение 6 городской клинической больницы г. Симферополя с диагнозом: СД, тип 2, тяжелая форма, стадия декомпенсации. СДС справа, СФ 2 ст. Анаэробная неклостридиальная флегмона подошвенной поверхности правой стопы. На протяжении 2-х часов предоперационного периода больному проведена интенсивная дезинтоксикационная инфузионная терапия и коррекция гликемии. Выполнено раскрытие гнойного очага, некрэктомия, хирургическая санация и иммобилизация конечности предлагаемым ортезом.

Иммобилизация пораженной нижней конечности выполнялась следующим образом: пациенту с помощью лямок, фиксированных к бедру и голени, накладывали ортез так, чтобы коленный сустав, согнутый под прямым углом, упирался на проксимальную площадь ортеза. В этом случае голень и стопа

находятся в горизонтальном положении, а пациенту был разрешен активный режим передвижения; при этом механическая нагрузка на стопу отсутствует. В тоже время больной активно передвигался в пределах отделения, самостоятельно ходил на перевязки (Рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 – Больной М., 54 года, СД, тип 2, тяжелая форма, стадия декомпенсации. СДС справа, СФ 3 ст. Анаэробная неклостридиальная флегмона подошвенной поверхности правой стопы

Применение ортеза обеспечило положительное течение раневого процесса и уменьшило их негативные проявления, что способствовало саногенному эффекту. На следующие сутки состояние больного значительно улучшилось: уменьшились боли в ране, температура снизилась до субфебрильного уровня. Значительно уменьшился отек мягких тканей стопы. При этом сохранялся «функциональный

покой» пораженной стопы. В дальнейшем, на фоне общего улучшения состояния, существенно уменьшался болевой синдром и болезненность при перевязках. Больной продолжал ходить, что способствовало активной репарации и заживлению раны.

Благодаря проведенной активной хирургической тактике при лечении СДС и использованию разгрузочного ортеза достигнуто сокращение предоперационного периода и общих сроков стационарного лечения, составивших 10 суток. После чего он был выписан для последующего амбулаторного лечения, передвигаясь на предлагаемом разгрузочном ортезе (Рисунок 3.8).



Рисунок 3.8 – Больной М., 54 года, СД, тип 2, тяжелая форма, стадия декомпенсации. СДС справа, СФ 3 ст. Анаэробная неклостридиальная флегмона подошвенной поверхности правой стопы. Десятые сутки послеоперационного периода

Комплексное лечение больных основной группы, в том числе с использованием своевременного ортопедического обеспечения больных с соблюдением ими режима использования ортеза дало возможность избавиться от ТЯ, повысить опорную способность конечности, мобильность пациентов и улучшить их психоэмоциональное состояние (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Результаты комплексного лечения больных с СДС при использовании предлагаемого разгрузочного ортеза

Показатели	Количество больных (n=26)	
	абс.	%
Заживление ТЯ и ран	26	100
Повышение опорной способности конечности	25	96,1
Повышение мобильности	19	73,1
Улучшение психоэмоционального состояния	17	65,4

Результаты комплексного лечения больных с СДС при использовании предлагаемого разгрузочного ортеза были следующими: заживление трофических язв и ран наступило у 100% (26) пациентов; повышение опорной способности конечности достигнуто у 25 (96,1%); повышение мобильности констатировано у 19 (73,1%); а улучшение психоэмоционального состояния диагностировано у 17 (65,4%). Благодаря проведенной активной хирургической тактике при лечении СДС и использованию разгрузочного ортеза также было достигнуто сокращение предоперационного и послеоперационного периодов. В то же время у больных, которые не придерживались режима использования ортеза, наблюдали замедление процессов заживления ран и ТЯ или колебания динамики заживления в связи с травматизацией скомпрометированной области стопы в процессе ходьбы.

Таким образом, применение предложенного разгрузочного ортеза у данной категории пациентов обеспечивает эффективность лечения на этапах хирургических санаций, позволяет уменьшить процент неудовлетворительных результатов и сохранить опорную функцию конечностей.

3.2. Морфогенез раневого процесса при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы. Роль макрофагов в репаративной регенерации кожи

При микроскопическом исследовании биоптатов ран и ТЯ в течение первых суток наблюдали острые некротически-воспалительные изменения. Отмечали выраженный отек тканей, дезорганизованный экстрацеллюлярный матрикс, отсутствие фибробластовидных клеток. Густая инфильтрация полинуклеарами кое-где сочеталась с многочисленными колониями бактерий. На поверхности раневого дефекта находились гнойно-фибринозные массы и тканевый детрит. Эпидермис на краях раны претерпел дистрофические изменения – вакуолизировывался и шелушился. Кое-где он частично или полностью отсутствует (Рисунок 3.9). В случаях больных с ТЯ наблюдали полное отсутствие ткани эпидермиса. В мягких тканях отмечался отек тканей, диффузная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, полнокровие сосудов с явлениями стаза и тромбоза, некроз. Просвет расширенных кровеносных сосудов заполнен кровяными элементами, он четко контурируется. Гиалиноз сосудистой стенки микроциркуляторного русла присутствовал во всех исследуемых тканях. При наличии флегмоны или абсцесса сосудистая стенка инфильтрировалась лейкоцитами и подлежала лизису, что приводило к появлению мелких кровоизлияний. Кроме этого, наблюдались выраженные расстройства микрогемодинамики: дилатация сосудов, стаз крови, сладж эритроцитов и образование микротромбов (Рисунок 3.10). Тромбообразование в микроциркуляторном русле усиливало ишемию тканей, способствуя прогрессированию гнойно-некротических процессов.

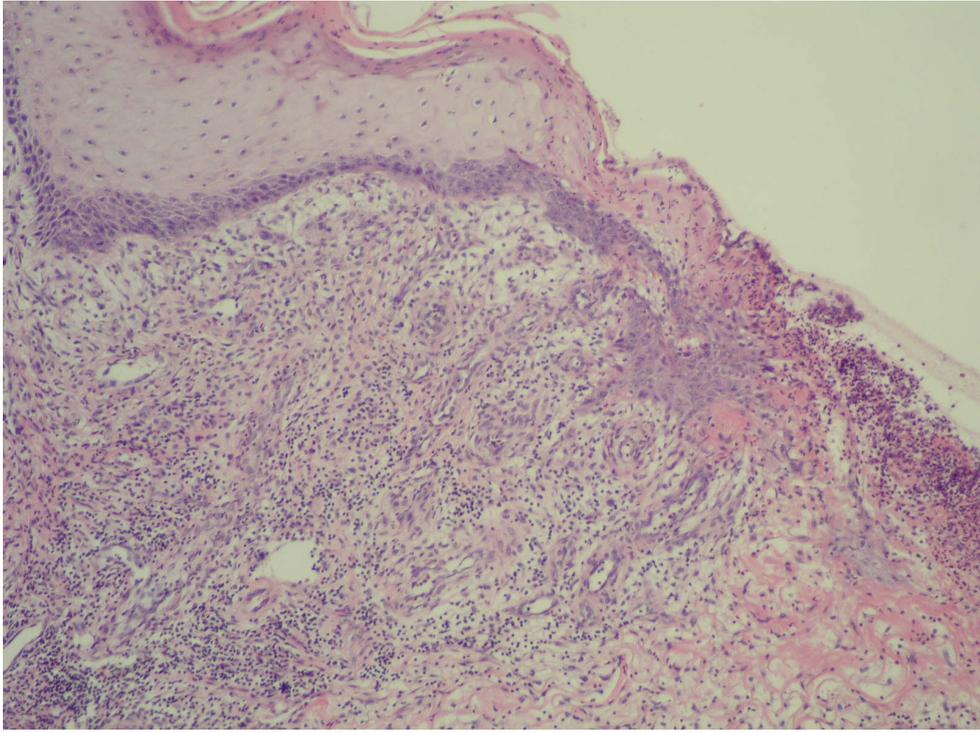


Рисунок 3.9 – Край ТЯ при СДС. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 20^x

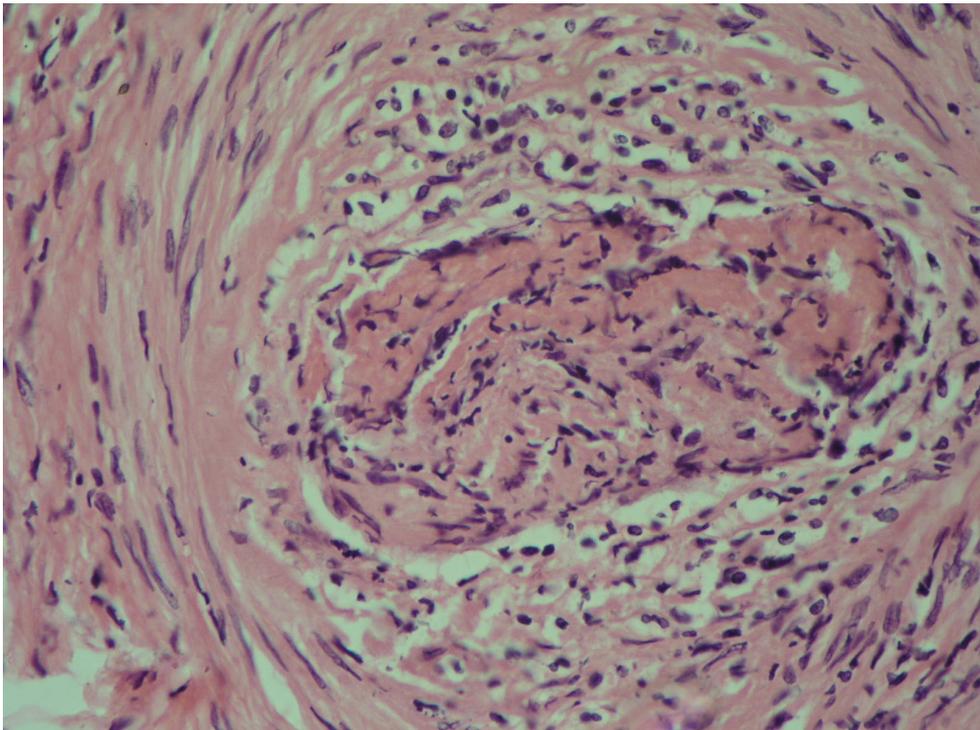


Рисунок 3.10 – Склероз и гиалиноз стенки артерии, пролиферация эндотелиоцитов, обтурация просвета тромбом с организацией при СДС.

Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 40^x

Непосредственно под утонченными участками эпидермиса имели место очаги свежих кровоизлияний с тенденцией к слиянию. В сосудистом русле преобладало артериально-венозное полнокровие с тромбозом. Такие изменения развивались на фоне морфологических проявлений микроангиопатии, поэтому обычно сочетались со склеротически воспалительными изменениями мелких сосудов артериального и венозного типа. Типичным признаком было наличие кальциноза Мекенберга (Рисунок 3.11).

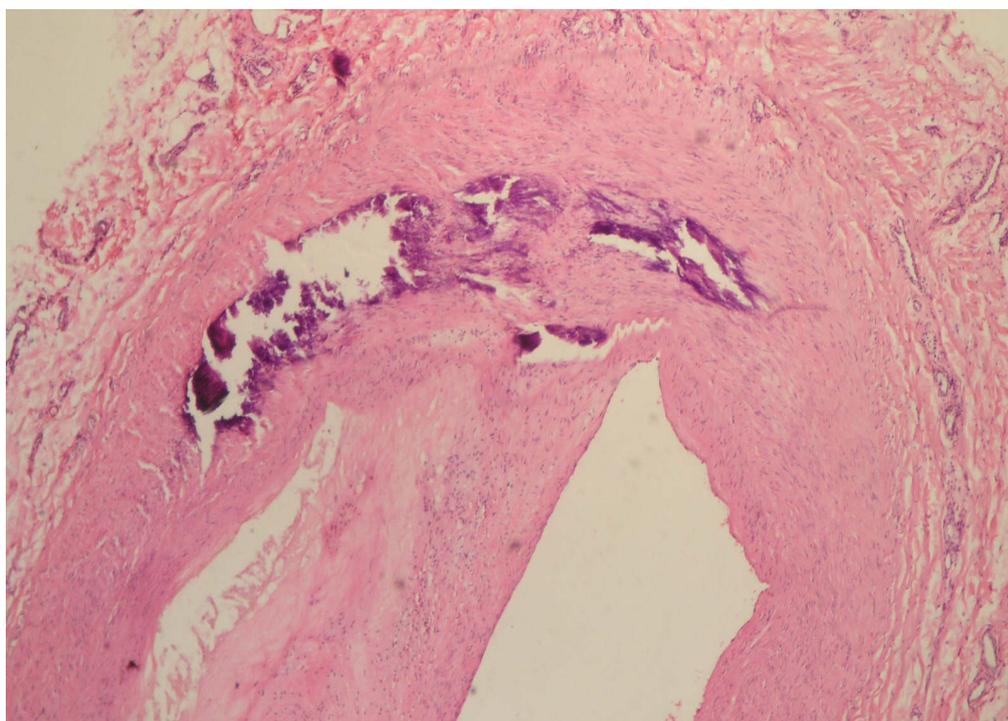


Рисунок 3.11 – Кальциноз Мекенберга при СДС. Окраска гематоксилин и эозин.

Ув. 20^x

На фоне указанных изменений, в частности на краях ран и ТЯ, визуализировались очаги пролиферации фибробластов и клеток эндотелиального типа (Рисунок 3.12). В базальных слоях сохраненного эпидермиса выявлялись признаки пролиферации камбиальных эпителиальных клеток. На фоне некротических изменений иногда оказывались элементы грануляционной ткани в виде коротких тонких тяжей пролиферирующих фибробластов веретенообразной формы, сопровождавшиеся капиллярами.

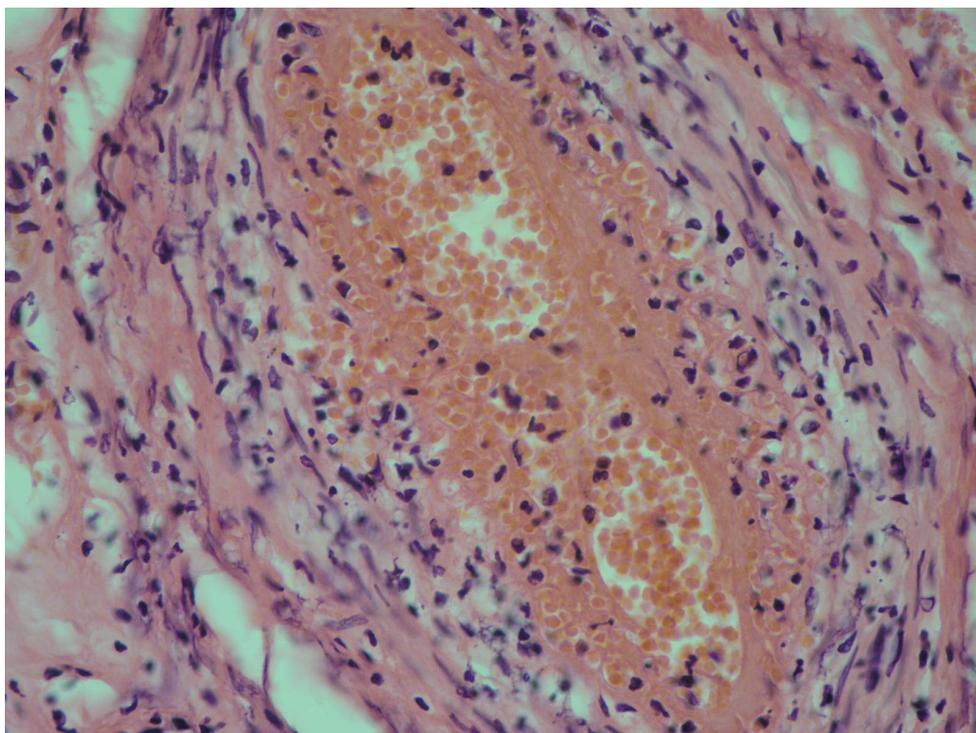


Рисунок 3.12 – СДС. Проплиферация эндотелиоцитов. Сладж-феномен.

Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 40^x

На расстоянии 0,1–0,3 мм от краев раны наблюдались явления регенерации эпидермиса в виде небольших тонких пластов, вновь образованных кератиноцитов. Визуализируются очаги фибриноидного мукоидного набухания стенки артерии с лимфо–макрофагальной инфильтрацией, краевым стоянием лейкоцитов. Воспалительный инфильтрат при СФ СДС состоял преимущественно из полинуклеарных лейкоцитов и МФ, распространялся на всю толщу дермы, проникая в субдермальные участки и мышечную ткань. Кое-где наблюдалось абсцедирование (Рисунок 3.13). При ИФ СДС воспалительный инфильтрат, состоящий, в основном, также из нейтрофилов, лимфоцитов, МФ и расценен как умеренно-выраженный с преобладанием лимфоцитов. При этом дерма отечна с набуханием коллагеновых волокон. Край и дно ТЯ также представлен лейкоцитарно-некротическим детритом. Гемодинамические расстройства проявляются резко расширенными полнокровными венами с повышением проницаемости их стенки.

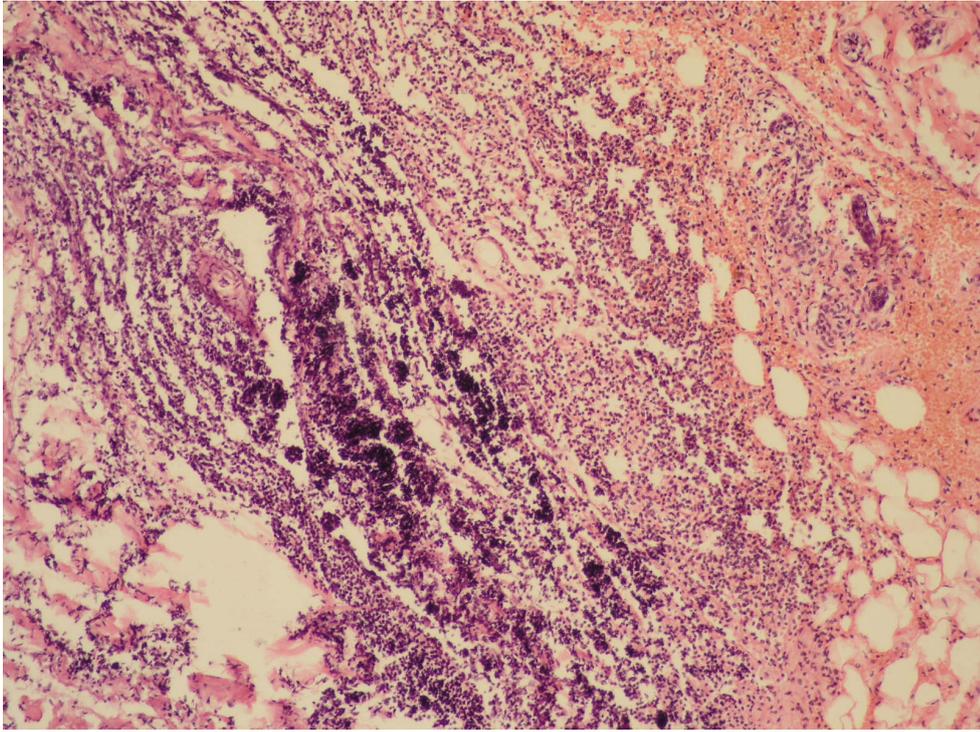


Рисунок 3.13 – СФ СДС. Распространение воспалительного инфильтрата в более глубокие слои дермы с образованием микроабсцесса. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 10^x

В периваскулярной области отмечается преимущественно слабо- или умеренно выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат и отек. В тоже время патогномично для этой формы СДС было наличие атеросклеротического поражения артерии (Рисунок 3.14). Патоморфологически фиброзные бляшки находились на разных этапах своего развития (Рисунок 3.15). Гемодинамические нарушения поддерживали отек дермы и расслаивали ее. Поверхность среза, как правило, покрыта плотными лейкоцитарно-некротическими и фибриновыми массами.

Таким образом, патогистологическая картина при СФ СДС характеризовалась сужением просвета артерий, вплоть до ее облитерации. Отмечаются микроциркуляторные расстройства в виде полнокровия дилатированных сосудов, стаза и микротромбоза. Визуализируются тромбозы средних и мелких артерий.

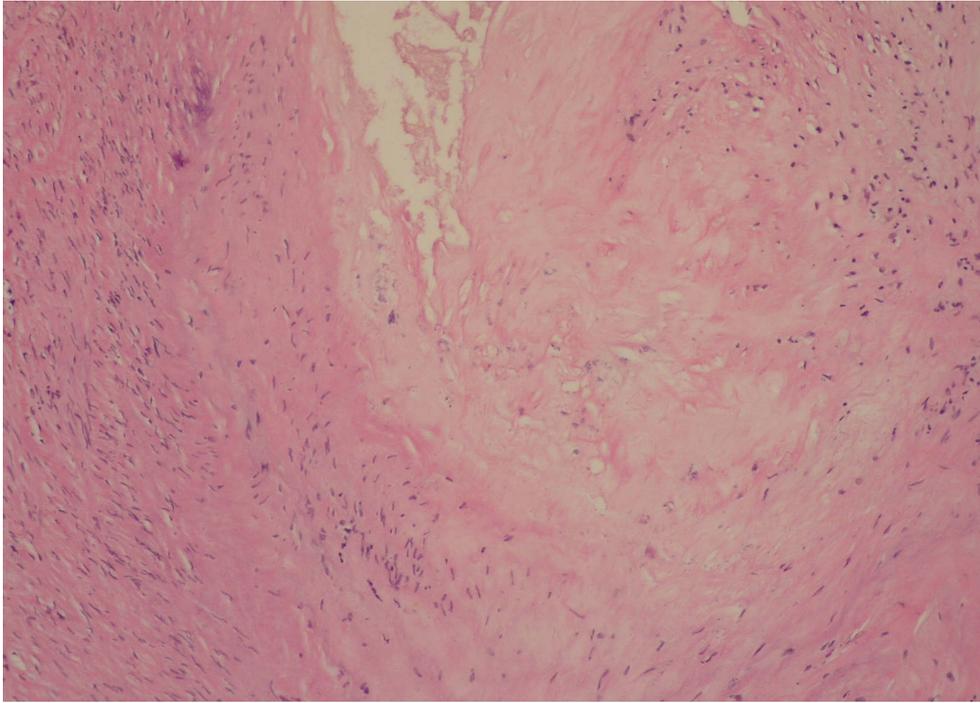


Рисунок 3.14 – ИФ СДС. Атеросклероз средней артерии с наличием обтурирующей фиброзной бляшки. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 40^x

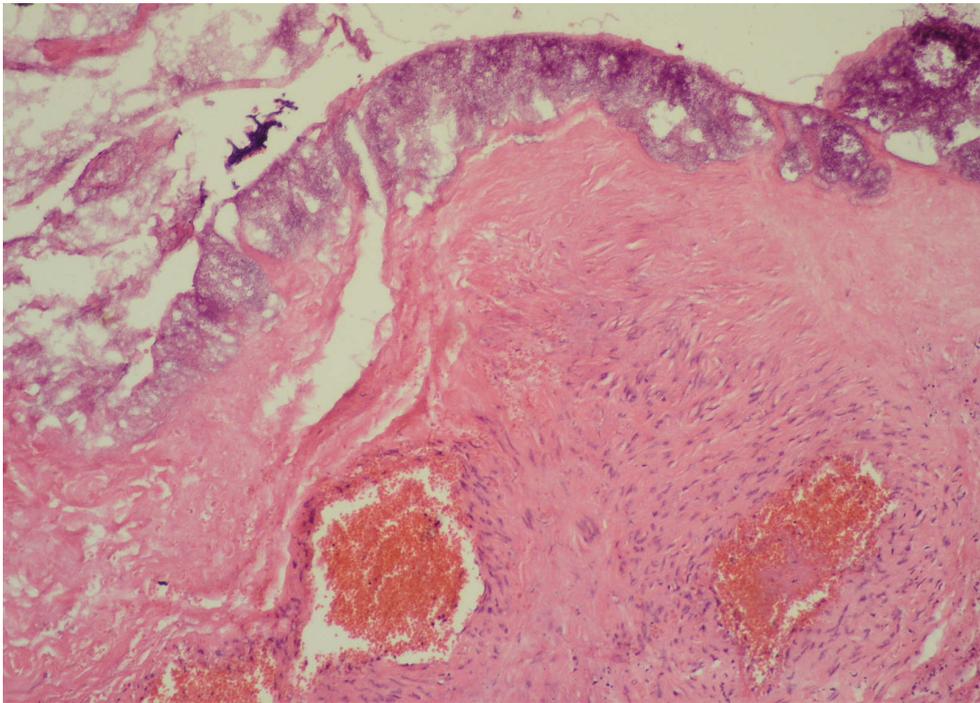


Рисунок 3.15 – ИФ СДС. Атерокальциноз средней артерии с полнокровием капилляров в фиброзной бляшке. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 40^x

При ИФ СДС отмечали облитерацию уже средних и крупных артерий, обусловленную наличием атеросклеротических бляшек, с преобладанием

кальциноза поверхностной бляшки. В отличие от СФ СДС, при ИФ СДС отмечали тромбозы крупных и средних артерий. Отмечается умеренно-выраженный воспалительный инфильтрат, с отеком дермы и подкожно-жировой клетчатки. В отличие от этого для СФ СДС характерны микроциркуляторные расстройства в виде полнокровия дилатированных сосудов, стаза и микротромбозов.

ИГХА макрофагальной реакции способствовал выделению различных типов МФ, которые отличались формой, своими размерами и интенсивностью экспрессии. Мелкие МФ имели вытянутую форму, в цитоплазме которых визуализировались коричневые гранулы. Такие клетки характеризовались низкой функциональной активностью и были расценены, как низко функциональные (НФ) МФ со слабой экспрессией. Другая генерация МФ была значительно крупнее, имела округлую или овальную форму, и характеризовалась наличием отростков. Пылевидная зернистость в этих клетках была выраженной, диффузно распространяясь в их цитоплазме. Эти клетки были расценены, как функционально активные (ФА) формы МФ с высокой экспрессией.

На фоне экссудативно-воспалительных, деструктивно-некротических изменений и выраженных нарушений кровообращения, МФ в основном представлены базальным отделом эпидермиса. Единичные МФ диагностировались в сосочковом слое. На фоне дистрофических, некробиотических и некротических изменений волокнистых структур дермы, между эпидермисом и собственно дермой визуализировались эпизодические CD68+ МФ. Клетки данного типа имели характерную вытянутую форму. У некоторых из них становились заметными и визуализировались ответвления в виде отростков. В данном типе МФ пылеобразная зернистость в цитоплазме располагалась неоднородно, дискретно. Это трактовалось нами, как НФ МФ со слабой экспрессией (Рисунок 3.16).

Гораздо больше CD68+ МФ определяли у границы сосочкового и сетчатого слоев. Также единичные экспрессированные CD68+ МФ определялись на эндотелиальной выстилке и в адвентиции некоторых сосудов, где имелись участки деструкции.

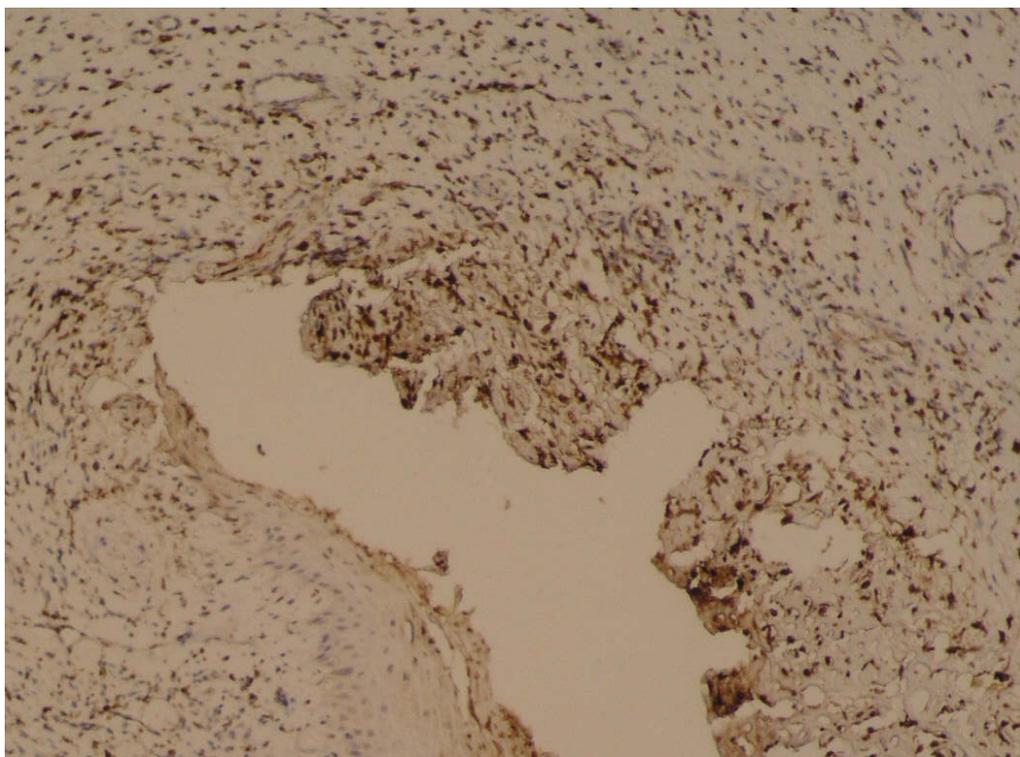


Рисунок 3.16 – Экспрессия CD68+ в зоне эпидермо-дермальной границы на краях ТЯ при СДС на момент поступления. ИГХА. Ув. 40^x

Эти спорадические адгезированные НФ МФ отличались слабой экспрессией. Именно здесь диагностировался воспалительный инфильтрат, который охватывал все слои и распространялся на гиподерму и мышцы, проникая в пери- и эндомизий.

Характер и уровень экспрессии CD68+ МФ у исследуемых пациентов с СДС отображены в таблице 3.5.

При поступлении у больных с СДС общий пул CD68+ МФ превышал контрольные значения (здоровых) в 8,23 раза ($83,49 \pm 6,09$ против $10,14 \pm 0,79$). При этом превалировали НФ МФ, численность которых превышала показатели контроля в 14,02 раза ($70,66 \pm 5,37$ против $5,04 \pm 0,39$). Количество ФА МФ ($12,83 \pm 0,96$) также превышало контрольные ($5,10 \pm 0,41$) показатели в 2,51 раза.

Коэффициент активности макрофагов (КАМ), нами определялся по формуле 3.1:

$$\text{КАМ} = \text{ФА МФ} / \text{НФ МФ}, \quad (3.1)$$

где КАМ – коэффициент активности макрофагов;

ФА – функционально активные формы МФ с высокой экспрессией;

МФ – макрофаги;

НФ – низко функциональные МФ со слабой экспрессией.

Таблица 3.5 – Характер и уровень экспрессии CD68+ МФ у исследуемых пациентов с СДС при поступлении (M±m)

Уровень экспрессии CD68+ МФ	ТЯ при СДС	Кожа здоровых
Общий пул	83,49±6,09*	10,14±0,79
ФА	12,83±0,96*	5,10±0,41
НФ	70,66±5,37*	5,04±0,39
ФА/НФ=КАМ	0,180±0,010*	1,010±0,080

Примечание - * – (p<0,01), достоверность отличий показателей в контрольной группе от исследуемой.

На момент поступления в стационар КАМ у пациентов с СДС составил 0,180±0,010. Эти значения КАМ были существенно (5,61 раза) ниже, чем в норме. Обращал на себя внимание тот факт, что при ИФ СДС в дерме редко визуализировались МФ, которые располагались относительно свободно. Гораздо чаще скопления МФ определялись непосредственно в стенке сосуда, содержащего атеросклеротическую бляшку. При этом МФ располагались циркулярно, напоминая по своему внешнему виду луковичную шелуху. Эти клетки были различны по интенсивности экспрессии (Рисунок 3.17). Вместе с тем, некоторые МФ находились в периваскулярной области дермы, и были в фрагментированном состоянии (Рисунок 3.18).

На 7 сутки после начала проведения местного лечения отек окружающих тканей исчезал, уменьшалась экссудация, раны очищались от фиброзно-гнойного экссудата. Начинала развиваться грануляционная ткань, которая имела типичное строение. Плотность микроциркуляторного русла была незначительной.

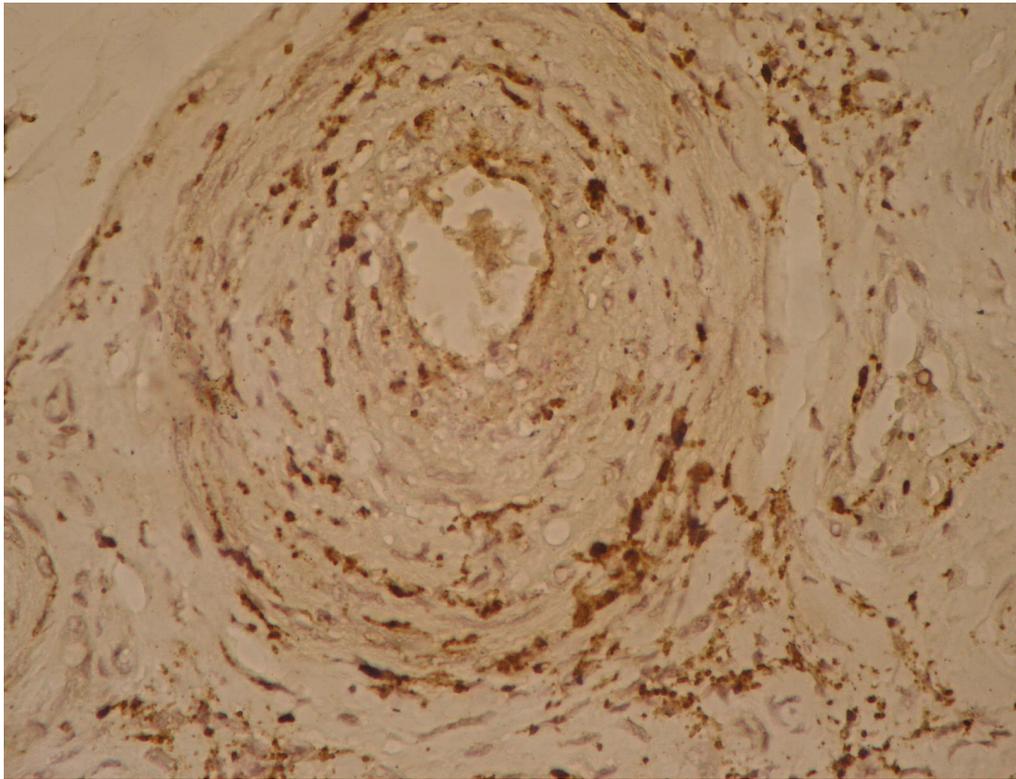


Рис. 3.17 – Экспрессия CD68 периваскулярно и в стенке сосуда при ИФ СДС на момент поступления. ИГХА. Ув. 40^x

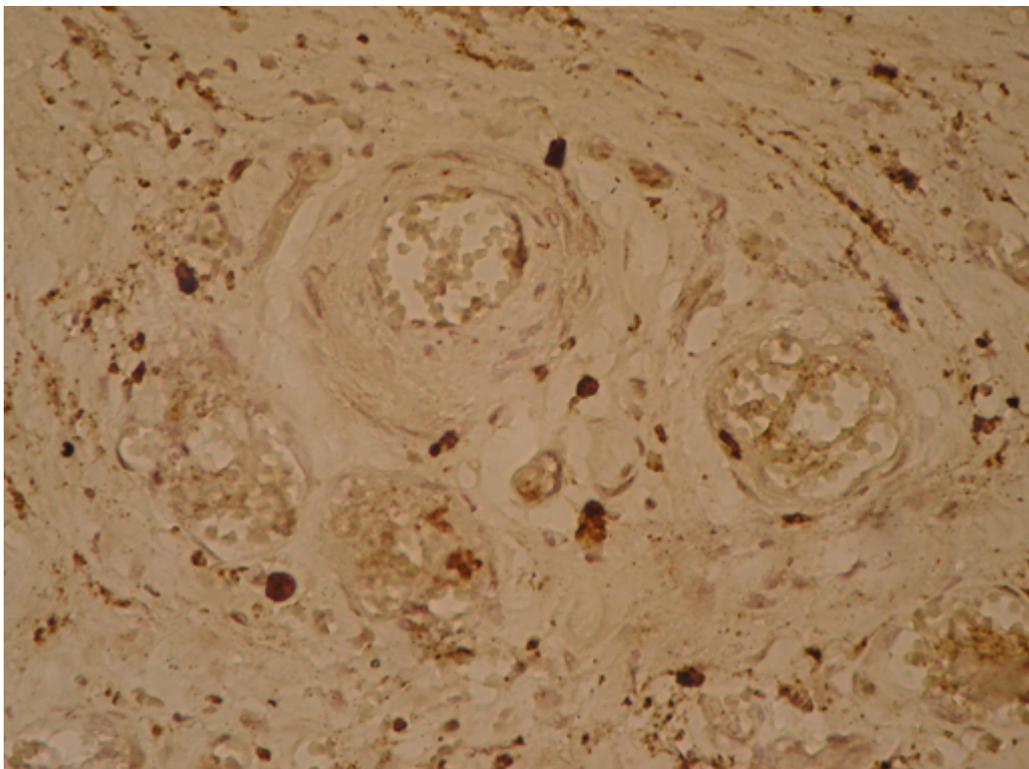


Рисунок 3.18 – Экспрессия CD68 в периваскулярной области дермы при СДС на момент поступления. ИГХА. Ув. 40^x

К этому временному периоду после начала лечения в грануляционной ткани появлялись большие фибробласты с базофильной цитоплазмой и гипертрофированными ядрами, одновременно в регенерате начало увеличиваться количество коллагеновых волокон. Несмотря на появление морфологических признаков заживления ТЯ гистологическая структура артерий при СДС не изменяется. Гемодинамические нарушения снижаются: отсутствуют сладжи и тромбы в сосудах микроциркуляторного русла.

Экстрацеллюлярный матрикс имел вид аморфного вещества и размещенных в нем фибробластов, МФ, нейтрофилов, лимфоцитов и новообразованных капилляров. По краям ран и ТЯ признаки эпителиции были более интенсивными по сравнению с предыдущим сроком. Поверхность грануляционной ткани была покрыта фибриновыми массами.

В этот период наблюдения при ИГХА наиболее ярко проявлялась гетерогенность и неравномерная динамика увелечения числа CD68+ МФ в скоплениях грануляций. Микроскопический анализ также выявил трансформацию по их расположению. Наиболее часто CD68+ МФ визуализировались между эпидермисом и дермой. При этом констатирован заметный прирост средней толщины эпидермиса с пролиферацией базальных клеток, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Нередко обнаруживались очаговые скопления CD68+ МФ в сосочковом слое, где во многих случаях они выявлялись в совокупности с фибробластами и лимфоцитами.

Характер и уровень экспрессии CD68+ МФ в этот временной период у исследуемых пациентов с СДС отображен в таблице 3.6.

В этот срок наблюдения общий пул CD68+ МФ достигает уровня $80,12 \pm 6,09$ позитивных клеток, но в их составе увеличивается количество ФА клеток ($21,22 \pm 1,66$), хотя количество МФ с НФ активностью остается преобладающим ($58,90 \pm 4,18$), особенно в очагах грануляционной ткани. КАМ при этом повышается и составляет $0,36 \pm 0,028$. Вокруг сосудов в гиподерме количество МФ снижается.

Таблица 3.6 – Характер и уровень экспрессии CD68+ МФ у исследуемых пациентов с СДС на 7 сутки исследования (M±m)

Уровень экспрессии CD68+ МФ	ТЯ при СДС		Кожа здоровых
	I подгруппа	II подгруппа	
Общий пул	80,12±6,09*#	52,07±4,01*	10,14±0,79
ФА	21,22±1,66*#	17,93±1,43*	5,10±0,41
НФ	58,90±4,18*#	34,14±2,63*	5,04±0,39
ФА/НФ=КАМ	0,36±0,028*#	0,53±0,04*#	1,010±0,080

Примечания - * – $p < 0,01$, достоверность отличия показателей в контрольной группе от исследуемых; # $p < 0,01$ – достоверность отличия между исследуемыми подгруппами по отношению к методу лечения на 7 сутки.

Микроскопический анализ тканей раневого дефекта у больных, которым применяли СТС, показал качественно другие тенденции в динамике раневого процесса. Уменьшалась интенсивность воспалительной реакции, в составе инфильтрата начинали преобладать лимфоциты и МФ. Появлялись единичные гигантские многоядерные клетки. Тканевой детрит резорбировался. На фоне облитерированных капилляров оказывались россыпные тяжи из эндотелиоподобных клеток с гетерохромными ядрами. Часть капилляров с зауженным просветом и с пролиферацией периваскулярных элементов. В гиподерме имеет место восстановление гемодинамики в венозном русле. В артериальных сосудах разного калибра отмечается только гиперемия. Такова морфологическая структура тканей характеризовала начало формирования здоровой грануляционной ткани. Наряду с этим существенно снижался отек тканей и начинал формироваться экстрацеллюлярный матрикс. Это морфологически свидетельствовало о переходе раневого процесса в следующую, пролиферативную фазу.

В этот срок наблюдения общий пул CD68+ МФ достигает уровня 52,07±4,01. В тоже время НФ МФ со слабой экспрессией CD68 остаются доминирующими. КАМ повышается, и составляет 0,53±0,04.

На 14 сутки у части исследованных биоптатов пациентов первой подгруппы были обнаружены первые признаки эпителизации, что проявлялось утолщением эпителия по краю раны, за счет увеличения объема клеток и расширения межклеточных пространств. Формировался тонкий клин, который был направлен в сторону грануляционной ткани раны. Эпидермальный клин содержал большое количество нейтрофильных лейкоцитов. В тоже время в дерме, подэпителиально сохранялся воспалительный инфильтрат. Инфильтрат располагался в сосочковом слое дермы и периваскулярно. Он был представлен лимфоидными клетками, МФ, плазмócитами и пролиферирующими фибробластами. Наблюдается разрастание коллагеновых волокон (Рисунок 3.19).

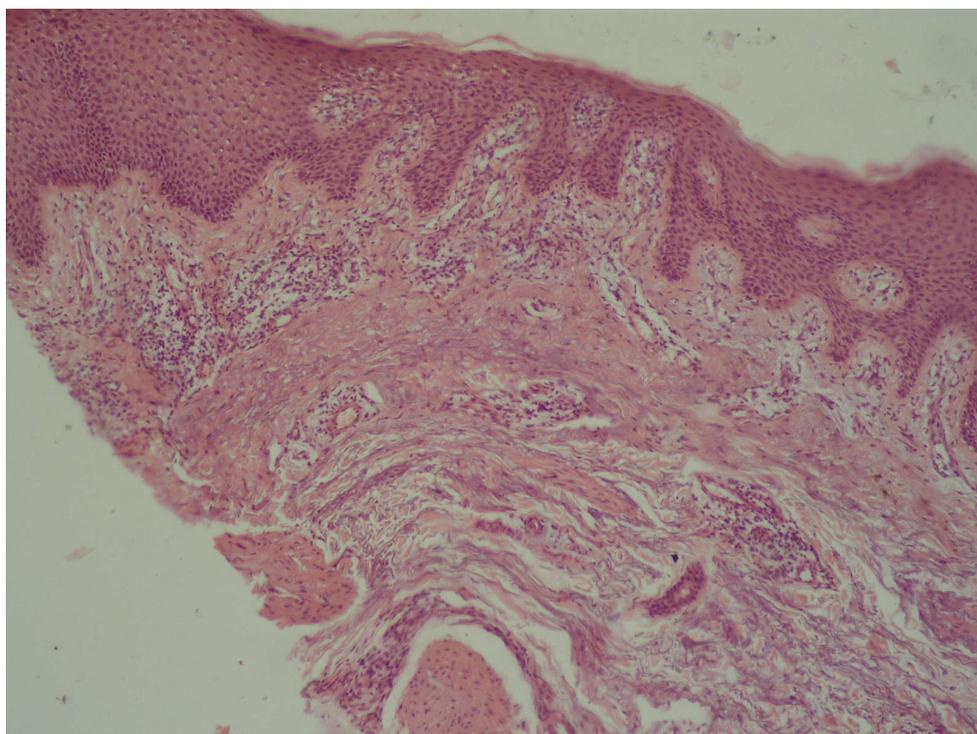


Рисунок 3.19 – Первая подгруппа. Регенерация эпидермиса при ИФ СДС в зоне бывшей ТЯ на 14 сутки. Фиброз дермы. Рассеянная диффузная и периваскулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация дермы.

Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 10^x

Отмечается уменьшение количества аморфного вещества и рост числа клеточных элементов, среди которых преобладают фибробласты. Коллагеновые

волокна формировали тонкопетлистую сетку фиброзной ткани, сливаясь местами в более мощные пучки и вытесняя клеточные элементы. Однако основной тканевый компонент в этот период составили многочисленные капилляры с муфтообразным утолщением стенок и полнокровными просветами. Облитерированные сосуды почти не визуализировались. В межсосудистых промежутках сохранялась воспалительная инфильтрация, неравномерный отек ткани. Нередко выявлялись очаговые скопления полинуклеаров и мелкие абсцессы.

Характер и уровень экспрессии CD68+ МФ в этот временной период у исследуемых пациентов с СДС отображены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Характер и уровень экспрессии CD68+ МФ у исследуемых пациентов с СДС на 14 сутки исследования (M±m)

Уровень экспрессии CD68+ МФ	ТЯ при СДС		Кожа здоровых
	I подгруппа	II подгруппа	
Общий пул	63,04±4,54*#	50,04±3,85*#	10,14±0,79
ФА	22,98±1,70*#	19,96±1,66*#	5,10±0,41
НФ	40,06±1,32*#	30,08±2,41*#	5,04±0,39
ФА/НФ=КАМ	0,57±0,05*#	0,660±0,050*#	1,010±0,080

Примечания - * – $p < 0,01$, достоверность отличия показателей в контрольной группе от исследуемых; # $p < 0,01$ – достоверность отличия между исследуемыми подгруппами по отношению к методу лечения на 14 сутки.

Общий пул CD68+ МФ в дермальном инфильтрате, а также в очагах грануляционной ткани продолжает уменьшаться и составляет 63,04±4,54 в первой подгруппе, при этом количество высоко функциональных клеток составило 22,98±1,70, низко функциональные МФ со слабой экспрессией составили 40,06±1,32 клеток. Причем локализуются они в ассоциации с лимфоидными клетками (Рисунок 3.20).

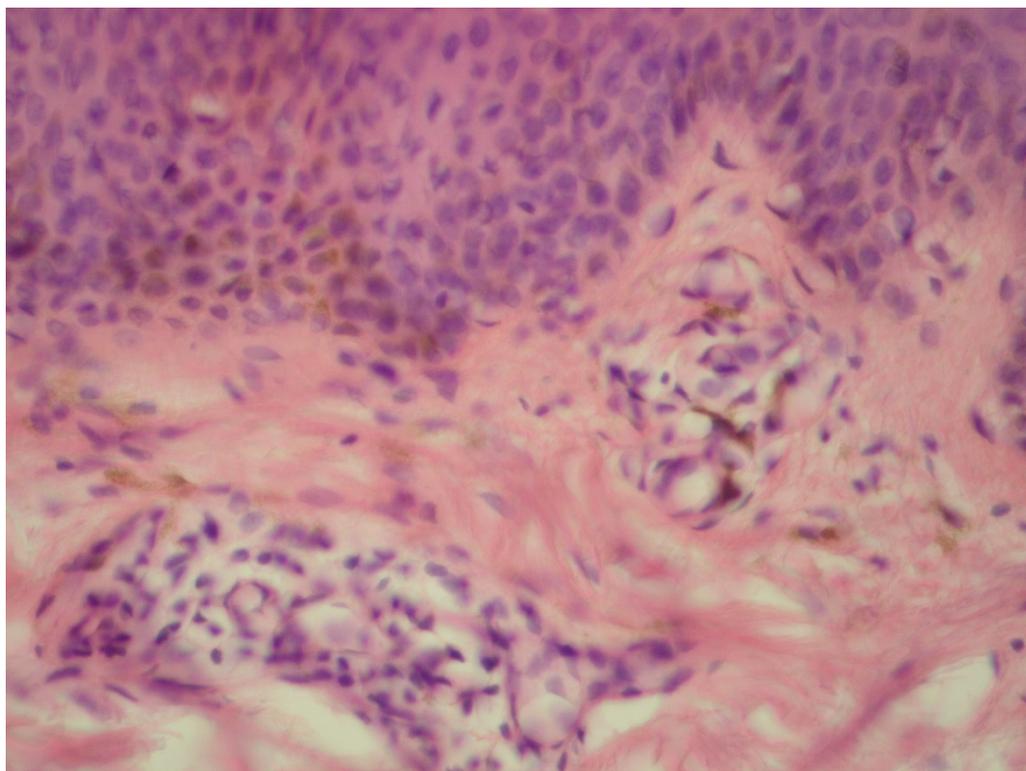


Рисунок 3.20 – Первая подгруппа. Экспрессия CD68 в очаге грануляционной ткани при СДС на 14 сутки. ИГХА. Ув. 40^x

Значение КАМ на порядок превышало аналогичный показатель при сравнении с предыдущим сроком наблюдения. Его значение на 14 сутки исследования составило $0,57 \pm 0,05$.

Во всех исследованных биоптатах у больных второй подгруппы имелись признаки реэпителизации. Аморфный межклеточный матрикс почти полностью замещен волокнистой связующей тканью. Волокнистый компонент визуально преобладал над клеточным. Количество сосудов также уменьшалось. Часть капилляров облитеровалась, периваскулярная строма уплотнялась. Стаз, агглютинация эритроцитов и микротромбозы обнаруживались изредка, что свидетельствовало о существенном улучшении гемодинамики. Поверхностные капилляры при этом не расширены. Как следствие, отек в дерме и гиподерме был слабо выражен. На границе сетчатого и сосочкового слоя дермы визуализировались периваскулярные и лимфогистиоцитарные инфильтраты, тут же в основном и определялись МФ (Рисунок 3.21).

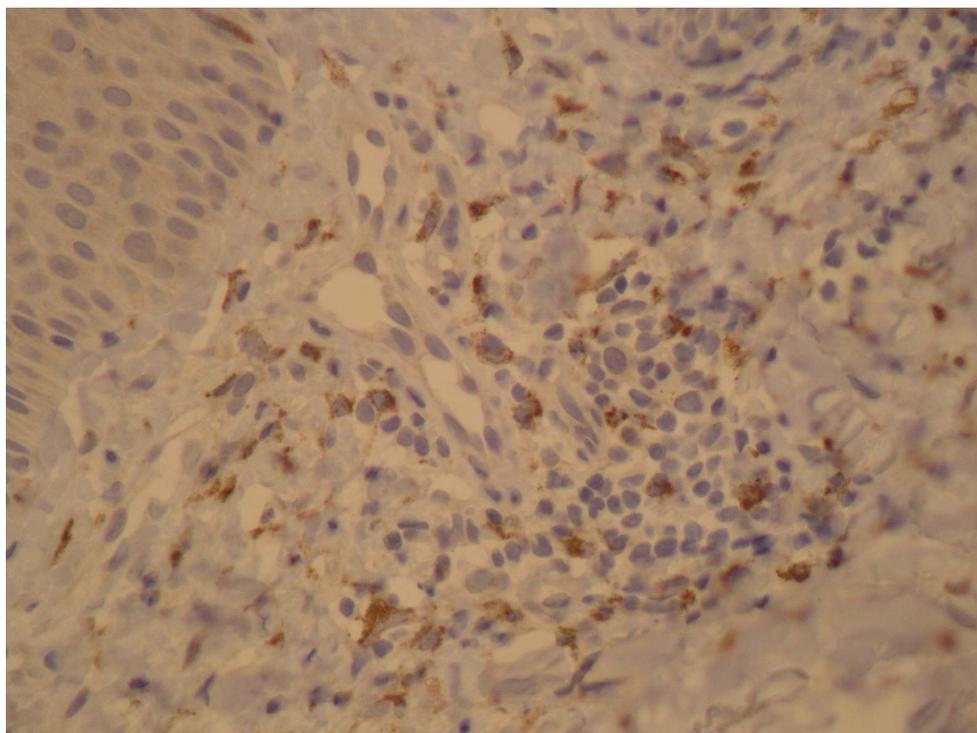


Рисунок 3.21 – Вторая подгруппа. Регенерация эпидермиса при ИФ СДС в зоне бывшей ТЯ на 14 сутки. Периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат и глыбки гемосидерина. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. 20^x

Клеточная инфильтрация становилась неравномерной и изменяла свой состав. Количество полинуклеаров уменьшалось, в то же время увеличивалась популяция гистиоцитов и лимфоцитов. Появлялись участки созревающей и хорошо васкуляризированной соединительной ткани. Это свидетельствовало о переходе раневого процесса в третью фазу – эпителизация и формирование рубца.

Общий пул CD68⁺ МФ в дермальном инфильтрате, а также в очагах грануляционной ткани продолжает уменьшаться и составляет $50,04 \pm 3,85$ в этой подгруппе, при этом количество высоко функциональных клеток составило $19,96 \pm 1,66$, низко функциональные МФ со слабой экспрессией составили $30,08 \pm 2,41$ клеток. КАМ имел тенденцию к повышению, по сравнению с аналогичным показателем в предыдущий срок наблюдения, и его значение составило $0,660 \pm 0,050$.

Суммируя результаты сравнительного морфологического исследования ран и ТЯ у больных с СДС, можно утверждать, что местное применение СТС

значительно улучшает микрогемодинамику ран, уменьшает проявления воспалительных и деструктивных изменений, ускоряет организацию экстрацеллюлярного матрикса, оптимизируя, таким образом, регенераторный процесс и формирование качественной грануляционной ткани. Это позволяет улучшить течение раневого процесса, стимулировать процессы регенерации.

3.3. Особенности воспалительных и гемостатических реакций при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС

Имеется множество различных способов нахождения воспалительной реакции от самых простых, традиционных и устаревших способов, до новых, и современных. На сегодняшний день имеется возможность использования в качестве маркера С-реактивного белка (СРБ), как специфического белка фазы альтерации воспаления для раннего определения начала воспалительного процесса. Благодаря тому, что концентрация С-реактивного протеина (CRP) при воспалении повышается более чем в 10, а иногда и 100 раз, а также благодаря прямой связи между изменениями уровня CRP с тяжестью и динамикой клинических проявлений, СРБ является наиболее специфичным и чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза, который получил широкое распространение при мониторинге и контроле эффективности лечения инфекций, хронических воспалительных, онкологических заболеваний, а также осложнений в хирургии. Учитывая вышеизложенное, мы исследовали уровни CRP в разные периоды курации больных, что позволило учесть его реакцию в схеме комплексного клинико-патогенетического лечения пациентов с осложненным СДС.

Анализ данных, приведенных в таблице 3.8, показал, что в первые сутки курации уровень СРБ был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Согласно полученным данным, у лиц с ИФ СДС, имело место более значительное повышение средней концентрации СРБ ($28,21 \pm 2,34$ против $0,82 \pm 0,09$) по сравнению с контролем.

Таблица 3.8 – Мониторинг уровней CRP у больных с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание CRP, (мг/л)
СФ СДС	IA	22	1 сутки	18,61±1,67
			7 сутки	12,14±1,18
			14 сутки	7,93±0,74
	IB	16	1 сутки	18,25±1,73
			7 сутки	13,86±1,23
			14 сутки	9,92±0,91
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	27,36±2,54
			7 сутки	20,61±1,95
			14 сутки	16,23±1,44
	IIB	14	1 сутки	28,21±2,34
			7 сутки	23,65±2,03
			14 сутки	19,77±1,82
Контроль		14		0,820±0,090

Примечание - В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,05$).

Подобную тенденцию, но в меньшей степени, наблюдали и при анализе уровня CRP у пациентов с СФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации CRP (18,61±1,67 против 0,82±0,09) по сравнению с контролем. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций CRP, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций CRP по исследуемым подгруппам больных. На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней CRP при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов

IA ($18,61 \pm 1,67$ против $12,14 \pm 1,18$) и ПА ($27,36 \pm 2,54$ против $20,61 \pm 1,95$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 35% при СФ СДС и 25% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций CRP диагностировано у больных IB ($18,25 \pm 1,73$ против $13,86 \pm 1,23$) и IB ($28,21 \pm 2,34$ против $23,65 \pm 2,03$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 24% при СФ СДС и 16% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней CRP при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($18,61 \pm 1,67$ против $7,93 \pm 0,74$) и ПА ($27,36 \pm 2,54$ против $16,23 \pm 1,44$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 57% при СФ СДС и 41% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций CRP диагностировано у больных IB ($18,25 \pm 1,73$ против $9,92 \pm 0,91$) и IB ($28,21 \pm 2,34$ против $19,77 \pm 1,82$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 46% при СФ СДС и 30% при ИФ СДС соответственно.

Вышеуказанные тренды, полученные в данном исследовании, представлены на рисунке 3.22 при СФ СДС и рисунке 3.23 при ИФ СДС.

После статистической обработки выше приведенных данных можно утверждать, что количественные и качественные показатели концентраций CRP у больных с СФ СДС показывают однородность подгрупп А и Б в 1 день наблюдения, а также статистически значимую разность между средними подгрупп на 14 сутки курации (Таблица 3.9). Также, из графика 95% доверительных интервалов видно, что наблюдается тенденция к уменьшению значений в подгруппах с течением времени, а также тот факт, что среднее значение подгруппы А на 14 день наблюдений статистически значимо отличается от среднего подгруппы Б и ближе к контрольному значению (Рисунок 3.22).

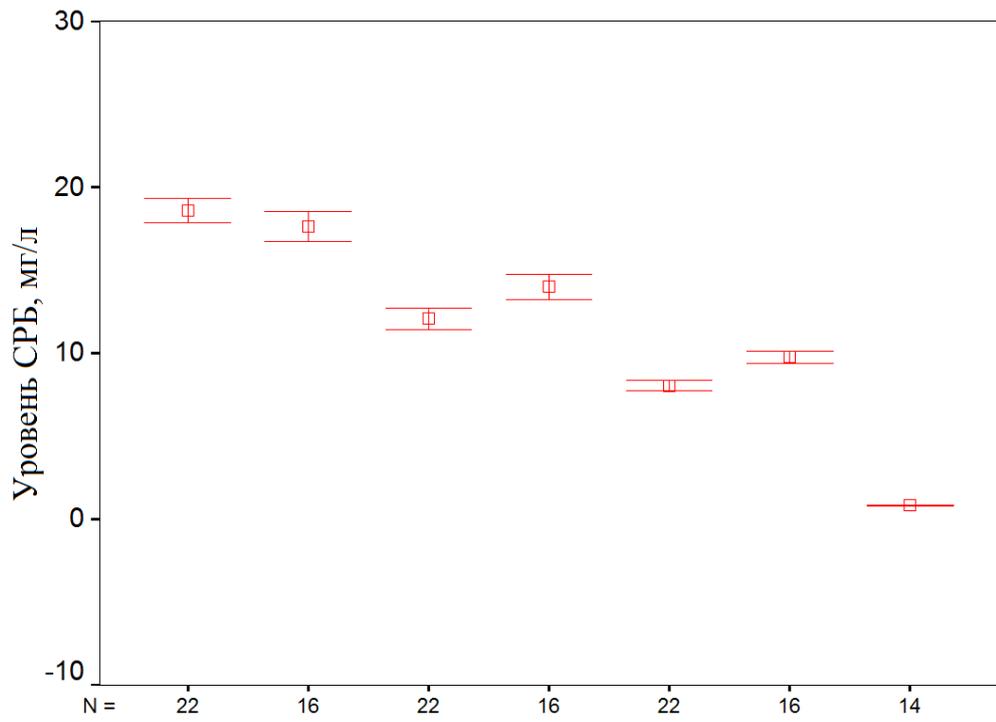


Рисунок 3.22 – 95% интервал среднего значения CRP подгрупп А и Б при СФ СДС

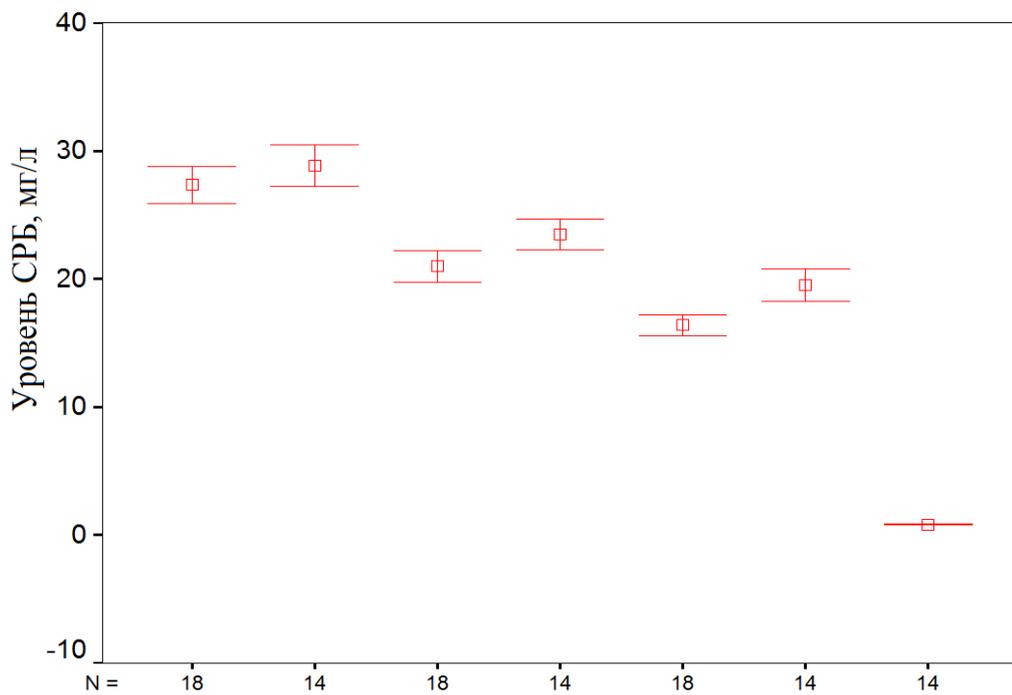


Рисунок 3.23 – 95% интервал среднего значения CRP подгрупп А и Б при ИФ СДС

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных СФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	123,0000	16,0000
Wilcoxon W	259,000	269,000
Z	-1,567	-4,730
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,117	0,000

Стоит отметить, что и у пациентов с ИФ СДС при проведении качественного анализа показателя CRP отмечен тренд по уменьшению его уровней, а также тенденции по увеличению разрыва между средними подгрупп, А и Б с течением времени. При этом более близки к контролю значения подгруппы А. Однако, среднее этой подгруппы статистически значимо отличается от среднего подгруппы Б на 14 сутки курации (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	84,0000	23,0000
Wilcoxon W	255,000	194,000
Z	-1,595	-3,913
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,1111	0,0000

В качестве дополнительного маркера воспалительной реакции может быть использован неоптерин. Также возможно использование неоптерина для разграничения хронических воспалительных процессов от острых. Одновременное повышение концентрации СРБ и неоптерина в остром периоде болезни и её снижение на фоне проводимой терапии показано при различных

заболеваниях, однако в доступной литературе отсутствуют такие данные при СДС. В связи с чем, нами проведена оценка уровней неоптерина у больных с СДС на этапах проводимого лечения, представленных в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Мониторинг уровней неоптерина у больных с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание неоптерина, (нг/мл)
СФ СДС	IA	22	1 сутки	5,81±0,41
			7 сутки	4,27±0,35
			14 сутки	2,65±0,19
	IB	16	1 сутки	5,72±0,39
			7 сутки	4,63±0,36
			14 сутки	3,40±0,25
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	4,53±0,34
			7 сутки	3,67±0,26
			14 сутки	3,07±0,25
	IIB	14	1 сутки	4,29±0,32
			7 сутки	3,76±0,27
			14 сутки	3,28±0,25
Контроль		14		0,930±0,230

Примечание - В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,05$).

Анализ данных, приведенных в таблице 3.11, показал, что в первые сутки курации уровень неоптерина был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Но, в отличие от предыдущих данных по изучению уровней СРБ, где наибольшие значения отмечались у больных с ИФ СДС, уровень неоптерина имел наивысшие показатели у больных с СФ СДС. Так

у больных с СФ СДС уровни неоптерина превышали контрольные в 6,2 раза ($5,81 \pm 0,41$ против $0,93 \pm 0,23$).

Несколько меньшие концентрации неоптерина отмечались у пациентов с ИФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации неоптерина ($4,53 \pm 0,34$ против $0,93 \pm 0,23$) по сравнению с контролем, более чем в 4,7 раза. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций неоптерина, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций неоптерина по исследуемым подгруппам больных.

На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней неоптерина при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($5,81 \pm 0,41$ против $4,27 \pm 0,35$) и ПА ($4,53 \pm 0,34$ против $3,67 \pm 0,26$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 27% при СФ СДС и 19% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций неоптерина диагностировано у больных IB ($5,72 \pm 0,39$ против $4,63 \pm 0,36$) и ПБ ($4,29 \pm 0,32$ против $3,76 \pm 0,27$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило около 19% при СФ СДС и 12% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней неоптерина при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($5,81 \pm 0,41$ против $2,65 \pm 0,19$) и ПА ($4,53 \pm 0,34$ против $3,07 \pm 0,25$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 54% при СФ СДС и 32% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций неоптерина диагностировано у больных IB ($5,72 \pm 0,39$ против $3,40 \pm 0,25$) и ПБ ($4,29 \pm 0,32$ против $3,28 \pm 0,25$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 40% при СФ СДС и 24% при ИФ СДС соответственно.

Вышеуказанные тренды, полученные в данном исследовании, представлены на рисунке 3.24 при СФ СДС и рисунке 3.25 при ИФ СДС.

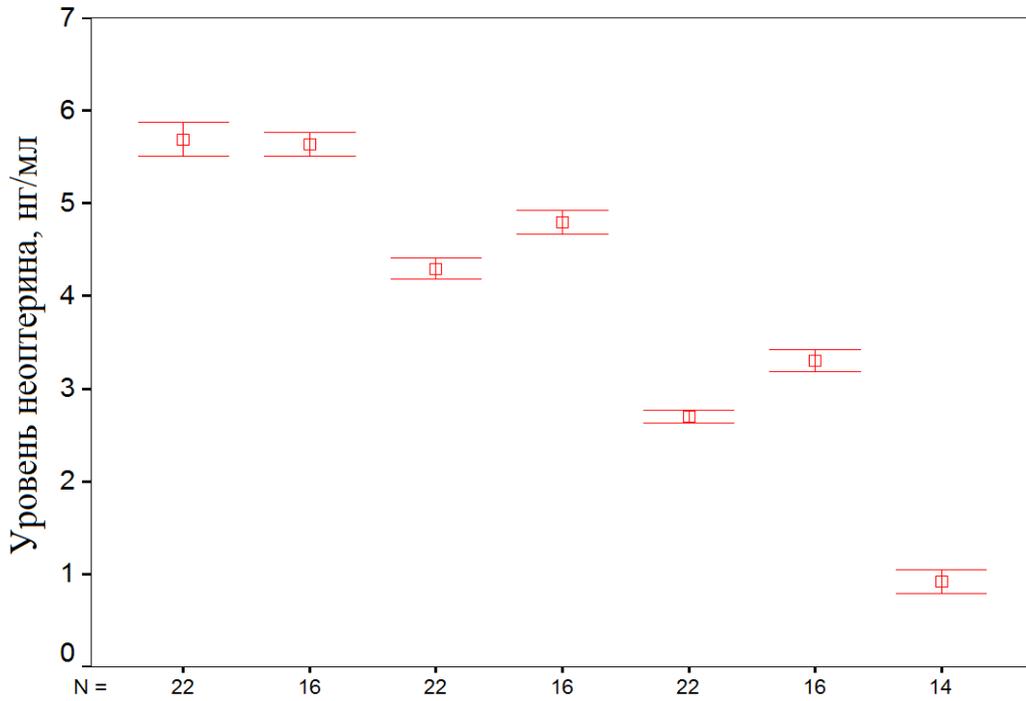


Рисунок 3.24 – 95% интервал среднего значения неоптерина подгрупп А и Б при СФ СДС

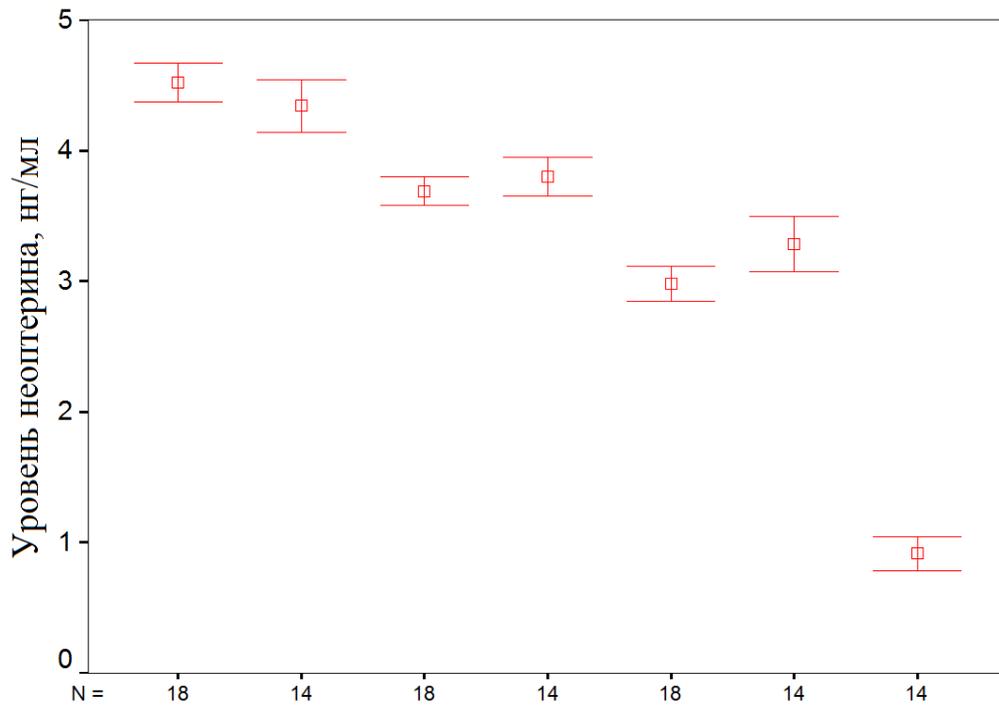


Рисунок 3.25 – 95% интервал среднего значения неоптерина подгрупп А и Б при ИФ СДС

Качественный и количественный анализ показателя концентраций неоптерина у пациентов при СФ СДС показывает однородность подгрупп А и Б (уровень значимости критерия Mann-Whitney достигает $\alpha=0,715$) в 1 день наблюдения, и статистически значимую разницу между средними значениями на 14 день наблюдения ($\alpha=0,000$). Также прослеживается явная тенденция к уменьшению значений показателя с течением времени и большая скорость приближения значений подгруппы А к значениям группы контроля (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных СФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	163,0000	1,0000
Wilcoxon W	299,000	254,000
Z	-0,384	-5,174
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,701	0,000

Анализ динамики показателя концентраций неоптерина у пациентов с ИФ СДС показывает наличие выраженной тенденции к уменьшению значений подгрупп А и Б, приближению к контрольной группе, а также к наличию большей скорости приближения с течением времени у подгруппы А, о чем свидетельствует достигаемый уровень значимости критерия Mann-Whitney в 1 день наблюдения между подгруппами А и Б $\alpha=0,206$, а на 14 день наблюдения $\alpha=0,013$ (Таблица 3.13).

Дисфункция эндотелия является важным патогенетическим звеном диабетической микроангиопатии. Высокоинформативным методом изучения эндотелиальной дисфункции является определение фактора Виллебранда (ФВ),

имеющего достаточно высокую (относительно эндотелиоцитов) клеточную специфичность.

Таблица 3.13 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	92,0000	61,0000
Wilcoxon W	197,000	232,000
Z	-1,292	-2,469
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,1970	0,0140

Известно, что гипоксия вызывает секрецию из эндотелия ФВ, белка участвующего в процессах гемостаза и тромбообразования. В связи с этим представляет определенный интерес изучение особенностей гемостатических реакций при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС. В связи с чем, нами проведена оценка уровней ФВ у больных с осложненным СДС на этапах проводимого лечения.

У всех пациентов обеих клинических групп исходные фоновые уровни ФВ значительно превышали контрольные показатели. Причем различия в исследуемых группах находились в пределах статистической погрешности. Данное обстоятельство позволяло предположить единый механизм микроциркуляторной дисфункции в ТЯ и гнойно-некротических ранах при различных формах СДС, обусловленный участием ФВ (Таблица 3.14).

В первые сутки превышение уровней показателей ФВ по отношению к контролю составило более 2,2-2,3 раза, как при СФ СДС ($1,610 \pm 0,120$ против $0,700 \pm 0,200$), так и при ИФ СДС ($1,590 \pm 0,120$ против $0,700 \pm 0,200$). При прохождении курса местного лечения диагностировано статистически значимое уменьшение уровней ФВ во всех четырех подгруппах пациентов.

Таблица 3.14 – Мониторинг уровней ФВ у больных с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание ФВ, (U/ml)
СФ СДС	IA	22	1 сутки	1,610±0,120
			7 сутки	1,340±0,100
			14 сутки	1,080±0,080
	IB	16	1 сутки	1,570±0,110
			7 сутки	1,370±0,090
			14 сутки	1,130±0,080
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	1,550±0,120
			7 сутки	1,240±0,090
			14 сутки	1,040±0,080
	IIB	14	1 сутки	1,590±0,120
			7 сутки	1,380±0,090
			14 сутки	1,180±0,090
Контроль		14		0,700±0,200

Примечание - В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,05$).

Вместе с тем, динамика снижения уровня ФВ в исследуемых подгруппах имела различия. У больных IB и IIB подгрупп при использовании стандартного местного лечения динамика снижения уровня ФВ носила менее выраженный характер при сравнении с аналогичными показателями в IA и IIA подгруппах.

Так к 7 суткам уменьшение уровней ФВ в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 20% при СФ СДС (1,240±0,090 против 1,550±0,120) и 17% при ИФ СДС (1,340±0,100 против 1,610±0,120). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили около 13% как при СФ СДС

($1,370 \pm 0,090$ против $1,570 \pm 0,110$), так и при ИФ СДС ($1,380 \pm 0,090$ против $1,590 \pm 0,120$).

Отмеченные тенденции диагностировались и в дальнейшие сроки наблюдения. Так к 14 суткам уменьшение уровней ФВ в IA и ПА подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 33% как при СФ СДС ($1,080 \pm 0,080$ против $1,610 \pm 0,120$), так и при ИФ СДС ($1,040 \pm 0,080$ против $1,550 \pm 0,120$). У больных IB и IB подгрупп аналогичные показатели составили 28% при СФ СДС ($1,130 \pm 0,080$ против $1,570 \pm 0,110$), и около 26% при ИФ СДС ($1,180 \pm 0,090$ против $1,590 \pm 0,120$).

Выше указанные тренды, полученные в данном исследовании, представлены на рисунке 3.26 при СФ СДС и Рисунке 3.27 при ИФ СДС.

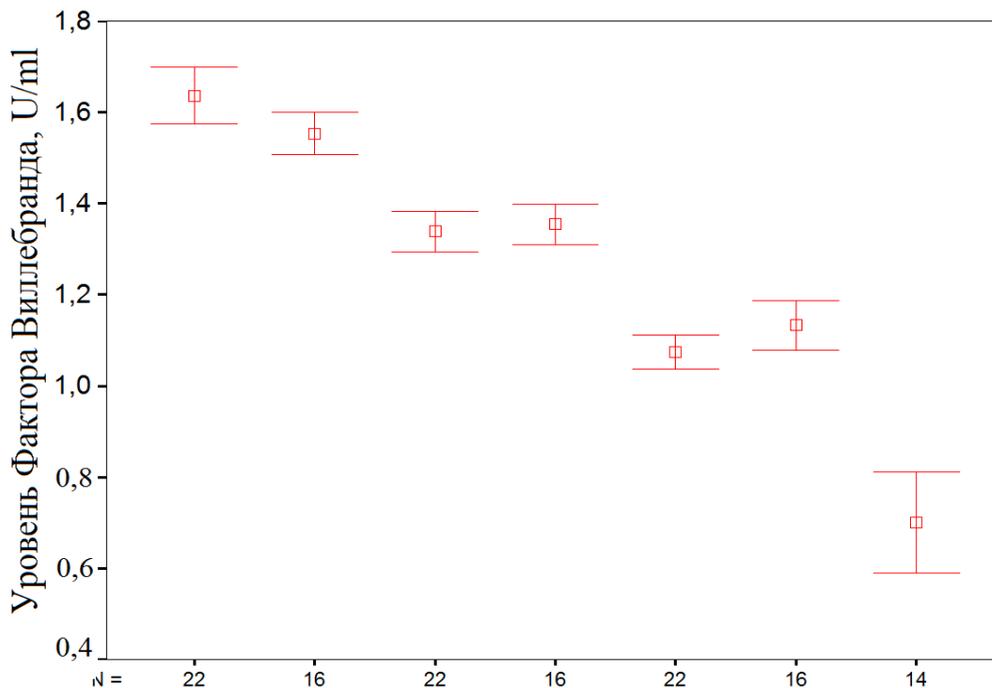


Рисунок 3.26 – 95% интервал среднего значения ФВ подгрупп А и Б при СФ СДС

Анализ результатов применения непараметрического критерия Манна-Уитни при сравнении выборок подгрупп А и Б в 1 день и на 14 день наблюдения при СФ СДС показывает отсутствие статистически значимой разницы между средними значениями подгрупп. В тоже время присутствует значимая тенденция к уменьшению показателя с течением времени и приближению к уровню группы

контроля. При оценке границ 95% доверительного интервала в подгруппе А, выявлен тренд к более низким значениям, чем в подгруппе Б, близким контрольным цифрам (Таблица 3.15).

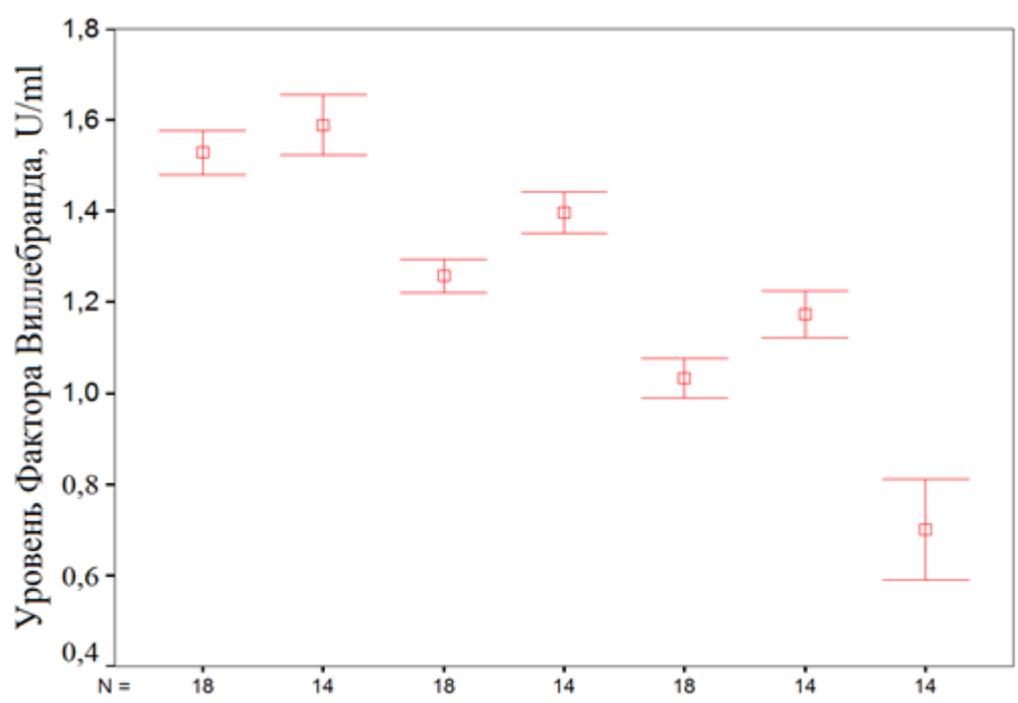


Рисунок 3.27 – 95% интервал среднего значения ФВ подгрупп А и Б при ИФ СДС

Таблица 3.15 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных СФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	94,0000	121,0000
Wilcoxon W	230,000	374,000
Z	-2,424	-1,626
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,015	0,104

Качественный и количественный анализ показателя «Содержание ФВ, U/ml» у больных при ИФ форме СДС показывает отсутствие статистически значимой разности средних значений подгрупп А и Б в 1 сутки лечения (уровень значимости критерия Mann-Whitney достигает $\alpha=0,156$), и присутствие значимой

разности на 14 сутки лечения ($\alpha=0,000$). Также, на Рисунке 3.27 видна явная тенденция к уменьшению значений (приближению к группе контроля) с течением времени, при чем среднее подгруппы А отличается от среднего подгруппы Б статистически значимо и значения располагаются ближе к группе сравнения (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	88,0000	28,0000
Wilcoxon W	259,000	199,000
Z	-1,444	-3,723
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,149	0,000

3.4. Мониторинг молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении синдрома стопы диабетика

В многокомпонентной системе клеточной регуляции процессов репарации тканей организма важная роль принадлежит факторам роста. Факторы роста потенцируют заживления ран, стимулируют ангиогенез. Согласно современным представлениям, одним из основных факторов ангиогенеза является PDGF. Поэтому изучение данного фактора роста при СДС и его мониторинг на этапах лечения также представляет определенный интерес. В связи с чем, нами проведена оценка уровней Human PDGF-AB у пациентов с осложненным СДС на этапах проводимого лечения, представленных в таблице 3.17.

В первые сутки превышение уровней показателей Human PDGF-AB по отношению к контролю составило 1,7 раза при СФ СДС (18933 ± 1514 против 11283 ± 981) и 1,6 раза при ИФ СДС (18432 ± 1327 против 11283 ± 981).

Таблица 3.17 – Мониторинг уровней Human PDGF-AB у пациентов с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание Human PDGF-AB, (пг/мл)
СФ СДС	IA	22	1 сутки	18933±1514
			7 сутки	15087±1101
			14 сутки	12554 ±916
	IB	16	1 сутки	18356±1395
			7 сутки	15428±1095
			14 сутки	13327±998
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	18432±1327
			7 сутки	15187±1154
			14 сутки	12723±1005
	IIB	14	1 сутки	17768±1297
			7 сутки	15236±1096
			14 сутки	13191±949
Контроль		14		11283±981

Примечание - В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями первых суток ($p < 0,05$).

При прохождении курса местного лечения диагностировано статистически значимое уменьшение уровней Human PDGF-AB во всех четырех подгруппах пациентов. Вместе с тем, динамика снижения уровня Human PDGF-AB в исследуемых подгруппах также имела различия. У больных IB и IIB подгрупп при использовании стандартного местного лечения динамика снижения уровня Human PDGF-AB носила менее выраженный характер при сравнении с аналогичными показателями в IA и IIA подгруппах. Так к 7 суткам уменьшение уровней Human PDGF-AB в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило

20% при СФ СДС (15087 ± 1101 против 18933 ± 1514) и 18% при ИФ СДС (15187 ± 1154 против 18432 ± 1327). У больных IB и IB подгрупп аналогичные показатели составили около 16% при СФ СДС (15428 ± 1095 против 18356 ± 1395), и 14% при ИФ СДС (15236 ± 1096 против 17768 ± 1297).

Отмеченные тенденции диагностировались и в дальнейшие сроки наблюдения. Так к 14 суткам уменьшение уровней Human PDGF-AB в IA и IA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 34% при СФ СДС (12554 ± 916 против 18933 ± 1514), и 31% при ИФ СДС (12723 ± 1005 против 18432 ± 1327). У больных IB и IB подгрупп аналогичные показатели составили 27% при СФ СДС (13327 ± 998 против 18356 ± 1395), и около 26% при ИФ СДС (13191 ± 949 против 17768 ± 1297).

Выше указанные тренды, полученные в данном исследовании, представлены на рисунке 3.28 при СФ СДС и рисунке 3.29 при ИФ СДС.

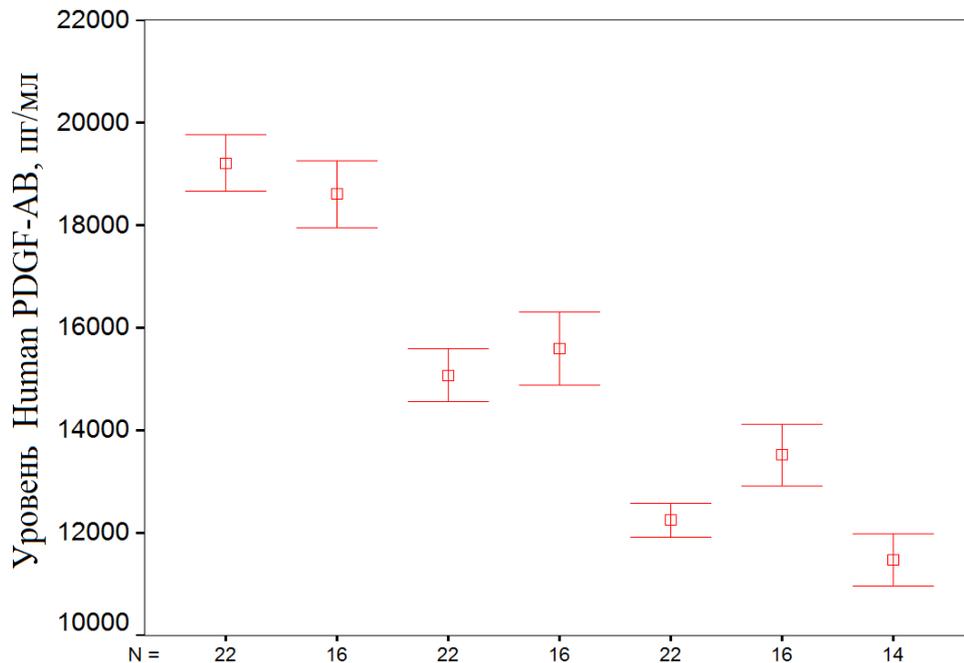


Рисунок 3.28 – 95% доверительный интервал Human PDGF-AB группы больных при СФ СДС, а также группы сравнения

Анализ значений, представленных на рисунке 3.28, при СФ СДС показывает значимые различия средних значений на 1, 7 и 14 день в каждой выборке А и Б.

Качественный анализ границ доверительных интервалов на 14 день наблюдения показывает значимое различие между средними, т.к. границы доверительных интервалов не пересекаются (Таблица 3.18).

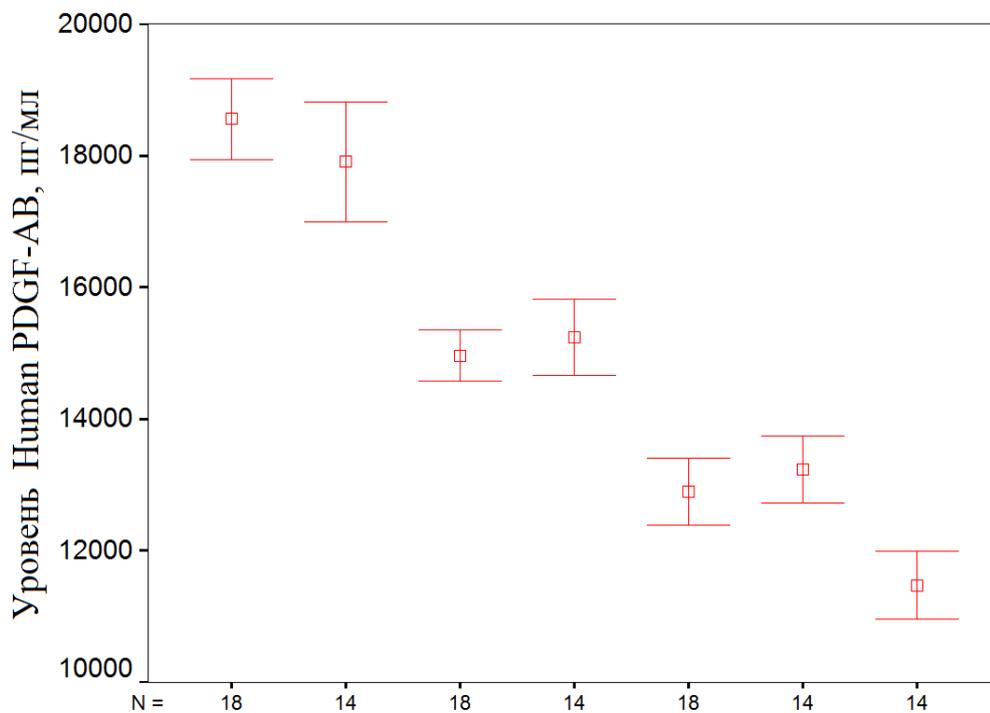


Рисунок 3.29 – 95% доверительный интервал Human PDGF-AB группы больных при ИФ СДС, а также группы сравнения

Таблица 3.18 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных СФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	131,0000	66,0000
Wilcoxon W	267,000	319,000
Z	-1,330	-3,252
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,1830	0,0010

Стоит отметить, что на 14 сутки курации границы доверительного интервала в подгруппе А наиболее близки к границам доверительного интервала

среднего контрольной группы (14 элементов). Результаты численной статистической обработки представлены ниже (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Характеристика статистических критериев у больных СФ СДС

Статистические критерии	Значения критериев
Mann-Whitney U	73,0000
Wilcoxon W	178,000
Z	-2,628
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,009

Качественный анализ, основанный на значениях представленных на Рисунке 3.29 и количественный, с помощью непараметрических критериев согласия, не позволяет утверждать наличие значимых различий средних в 1 и на 14 день наблюдений у подгрупп больных А и Б при ИФ СДС (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	106,0000	87,0000
Wilcoxon W	211,000	258,000
Z	-0,760	-1,481
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,4470	0,1380

Стоит отметить, что, несмотря на значения достигаемого уровня значимости критерия Mann-Whitney для двустороннего случая $\alpha=0,001$, то есть средние значимо различны, а границы доверительного интервала среднего в подгруппе А несколько ближе к контрольной группе, чем в подгруппе Б (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Характеристика статистических критериев у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Значение критерия
Mann-Whitney U	37,0000
Wilcoxon W	142,000
Z	-3,381
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,0010

При многих заболеваниях определение ЦИК является важным критерием оценки активности заболевания и его органических проявлений, а также показанием к необходимости применения новых терапевтических подходов. С этих позиций изучение данного маркера при СДС представляется перспективным. В связи с чем, нами проведена оценка уровней ЦИК у пациентов с осложненным СДС на этапах проводимого лечения, представленных в таблице 3.22.

Анализ данных, приведенных в таблице 3.22, показал, что в первые сутки курации уровень ЦИК был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Согласно полученным данным, у лиц с ИФ СДС, имело место более значительное повышение средней концентрации ЦИК ($58,85 \pm 5,03$ против $14,71 \pm 3,08$) по сравнению с контролем. Подобную тенденцию, но в меньшей степени, наблюдали и при анализе уровня ЦИК у пациентов с СФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации ЦИК ($50,71 \pm 3,75$ против $14,71 \pm 3,08$) по сравнению с контролем. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций ЦИК, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций ЦИК по исследуемым подгруппам больных.

На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ЦИК при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у

пациентов IA ($50,71 \pm 3,75$ против $34,71 \pm 2,60$) и ПА ($58,85 \pm 5,03$ против $45,62 \pm 3,74$) клинических подгрупп.

Таблица 3.22 – Мониторинг уровней ЦИК у больных с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание ЦИК, (ед)
СФ СДС	IA	22	1 сутки	$50,71 \pm 3,75$
			7 сутки	$34,71 \pm 2,60$
			14 сутки	$23,92 \pm 1,86$
	IB	16	1 сутки	$49,83 \pm 3,98$
			7 сутки	$38,74 \pm 3,17$
			14 сутки	$29,36 \pm 2,26$
ИФ СДС	ПА	18	1 сутки	$58,85 \pm 5,03$
			7 сутки	$45,62 \pm 3,74$
			14 сутки	$29,87 \pm 2,37$
	ПБ	14	1 сутки	$55,63 \pm 4,62$
			7 сутки	$47,34 \pm 3,38$
			14 сутки	$33,670 \pm 2,530$
Контроль		14		$14,710 \pm 3,080$

Примечание - В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями первых суток ($p < 0,05$).

В процентном отношении это составило 32% при СФ СДС и 23% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ЦИК диагностировано у больных IB ($49,83 \pm 3,98$ против $38,74 \pm 3,17$) и ПБ ($55,63 \pm 4,62$ против $47,34 \pm 3,38$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 22% при СФ СДС и 15% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ЦИК при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($50,71 \pm 3,75$ против $23,92 \pm 1,86$) и ПА ($58,85 \pm 5,03$ против $29,87 \pm 2,37$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 53% при СФ СДС и 49% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ЦИК диагностировано у больных IB ($49,83 \pm 3,98$ против $29,36 \pm 2,26$) и ПБ ($55,63 \pm 4,62$ против $33,67 \pm 2,53$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 46% при СФ СДС и 30% при ИФ СДС соответственно.

Вышеуказанные тренды, полученные в данном исследовании, представлены на рисунке 3.30 при СФ СДС и Рисунке 3.31 при ИФ СДС.

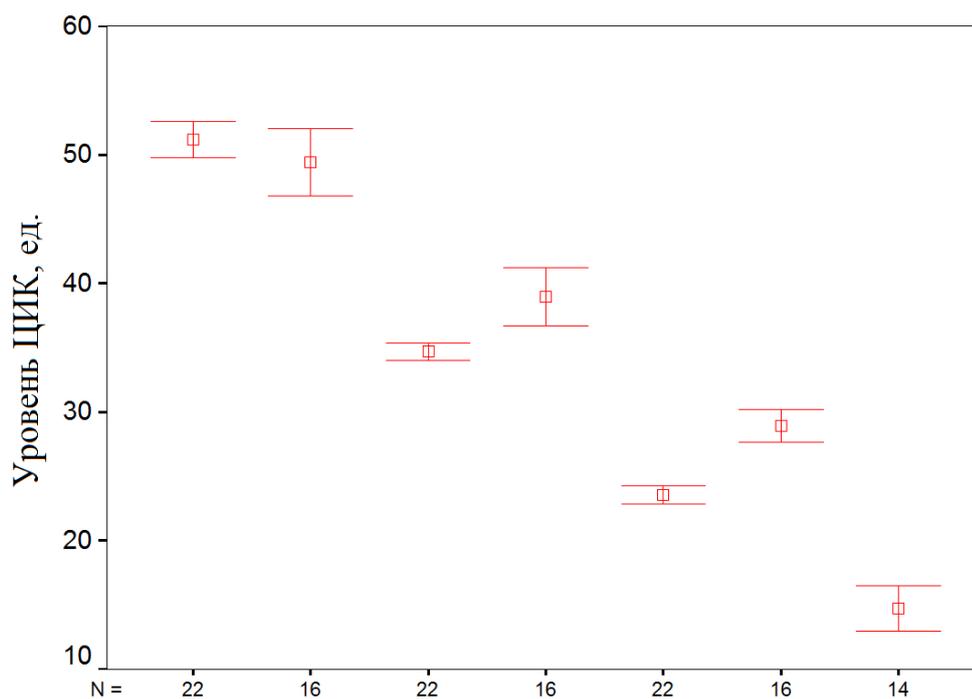


Рисунок 3.30 – 95% интервал среднего значения ЦИК подгрупп А и Б при СФ СДС

Анализ показателя концентраций ЦИК у пациентов при СФ СДС в 1 день наблюдения показывает отсутствие значимой разности между средними значениями подгрупп А и Б (достигаемый уровень значимости

непараметрического статистического критерия Манна-Уитни $\alpha=0,137$). При этом явно прослеживается тенденция к меньшим значениям показателя в подгруппе А относительно Б.

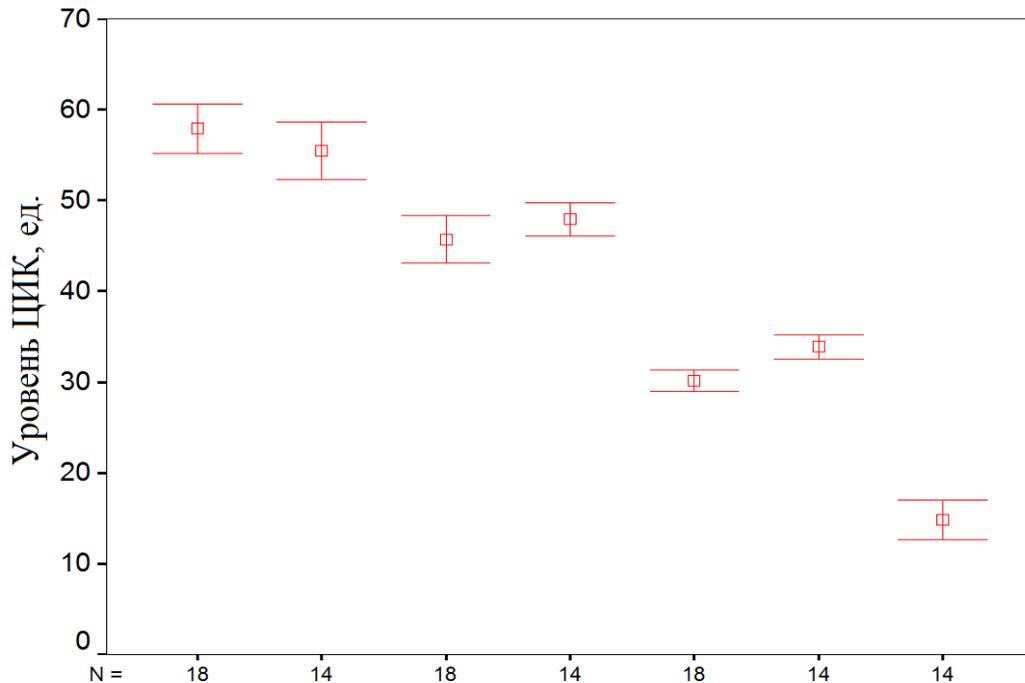


Рисунок 3.31 – 95% интервал среднего значения ЦИК подгрупп А и Б при ИФ СДС

Сравнение средних на 14 день наблюдения в подгруппе А и Б показывает, что присутствует статистически значимая разница (уровень $\alpha=0,000$). Несмотря на то, что границы 95% доверительного интервала подгрупп А и Б выше границ контрольной группы, среднее значение подгруппы А ниже, таким образом ближе к среднему группы контроля (Таблица 3.23).

Анализ средних значений, представленных на рисунке 3.31, у пациентов подгрупп А и Б при ИФ СДС показывает отсутствие статистически значимой разности между группами в 1 сутки курации (значение достигаемого уровня значимости непараметрического статистического критерия Mann-Whitney $\alpha=0,235$) и явную тенденцию к уменьшению средних значений при увеличении срока наблюдения.

Таблица 3.23 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных СФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	125,0000	8,0000
Wilcoxon W	261,000	261,000
Z	-1,508	-4,967
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,132	0,000

При этом средние значения подгруппы А демонстрируют большую отрицательную динамику и сильнее приближаются к границам нормы. Также фиксируется статистически значимая разница между средними на 14 сутки курации ($\alpha=0,000$) (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	94,000	28,000
Wilcoxon W	199,000	199,000
Z	-1,216	-3,723
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,2240	0,0000

Гипергликемия и интенсификация свободнорадикального окисления липидов способствуют окислительному повреждению сывороточных белков при СД. Таким образом, окислительная модификация белков (ОМБ) играет ключевую роль в молекулярных механизмах оксидантного стресса, а оксидантный стресс является важным звеном многих патологических процессов в организме при СД и требует дальнейшего изучения. В связи с чем, нами проведена оценка уровней

ОМБ у пациентов с осложненным СДС на этапах проводимого лечения, представленных в таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Мониторинг уровней ОМБ у больных с СДС на фоне местного лечения ($M \pm m$)

Группа больных	Подгруппа пациентов	n	Период мониторинга	Содержание ОМБ, (нмоль/мл)
СФ СДС	IA	22	1 сутки	149,2±11,1
			7 сутки	117,8±8,5
			14 сутки	95,3±7,4
	IB	16	1 сутки	152,4±11,3
			7 сутки	122,4±9,5
			14 сутки	105,2±8,1
ИФ СДС	IIA	18	1 сутки	142,1±10,4
			7 сутки	115,8±8,4
			14 сутки	96,4±7,3
	IIB	14	1 сутки	136,4±10,2
			7 сутки	113,20±8,50
			14 сутки	92,70±7,00
Контроль		14		78,30±5,90

Примечание - В динамике лечения внутри подгрупп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями первых суток ($p < 0,05$).

Анализ данных, приведенных в таблице 3.22, показал, что в первые сутки курации уровень ОМБ был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Согласно полученным данным, у лиц с СФ СДС, имело место более значительное повышение средней концентрации ОМБ (152,4±11,3 против 78,3±5,9) по сравнению с контролем. Подобную тенденцию, но в меньшей степени, наблюдали и при анализе уровня ОМБ у пациентов с ИФ

СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации ОМБ ($142,1 \pm 10,4$ против $78,3 \pm 5,9$) по сравнению с контролем.

В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций ОМБ, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций ОМБ по исследуемым подгруппам больных.

На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ОМБ при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($149,2 \pm 11,1$ против $117,8 \pm 8,5$) и ПА ($142,1 \pm 10,4$ против $115,8 \pm 8,4$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 21,1% при СФ СДС и 18,5% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ОМБ диагностировано у больных IB ($152,4 \pm 11,3$ против $122,4 \pm 9,5$) и ИБ ($136,4 \pm 10,2$ против $113,2 \pm 8,5$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 19,7% при СФ СДС и 17% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ОМБ при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($149,2 \pm 11,1$ против $95,3 \pm 7,4$) и ПА ($142,1 \pm 10,4$ против $96,4 \pm 7,3$) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 36,1% при СФ СДС и 32,2% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ОМБ диагностировано у больных IB ($152,4 \pm 11,3$ против $105,2 \pm 8,1$) и ИБ ($136,4 \pm 10,2$ против $92,7 \pm 7,0$) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 31% при СФ СДС и 32% при ИФ СДС соответственно.

Вышеуказанные тренды, полученные в данном исследовании, представлены на рисунке 3.32 при СФ СДС и рисунке 3.33 при ИФ СДС.

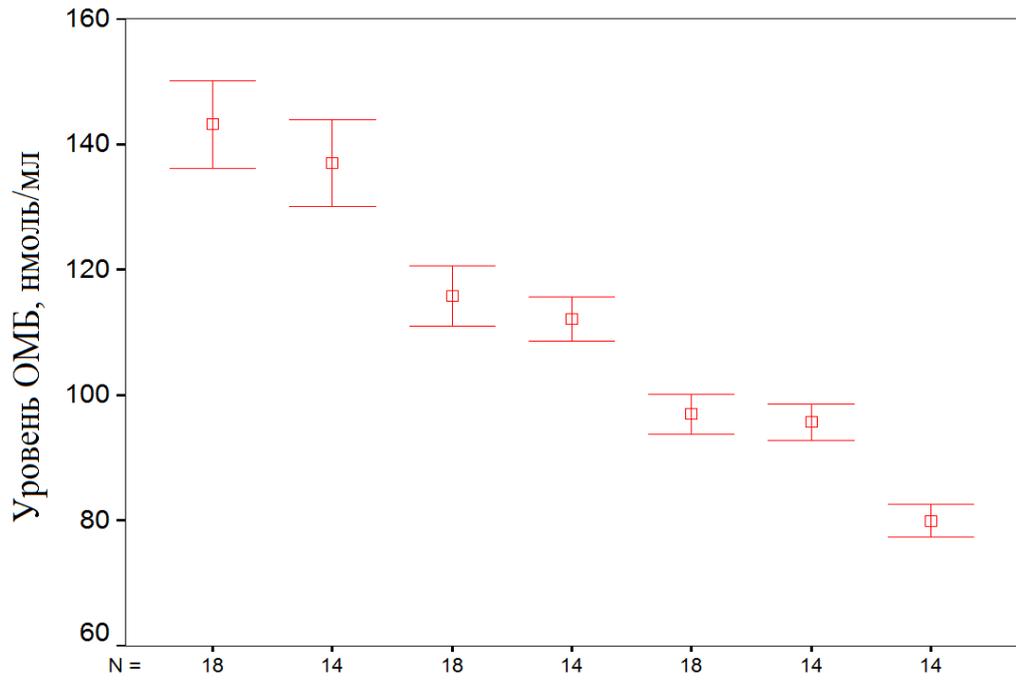


Рисунок 3.32 – 95% интервал среднего значения ОМБ подгрупп А и Б при СФ СДС

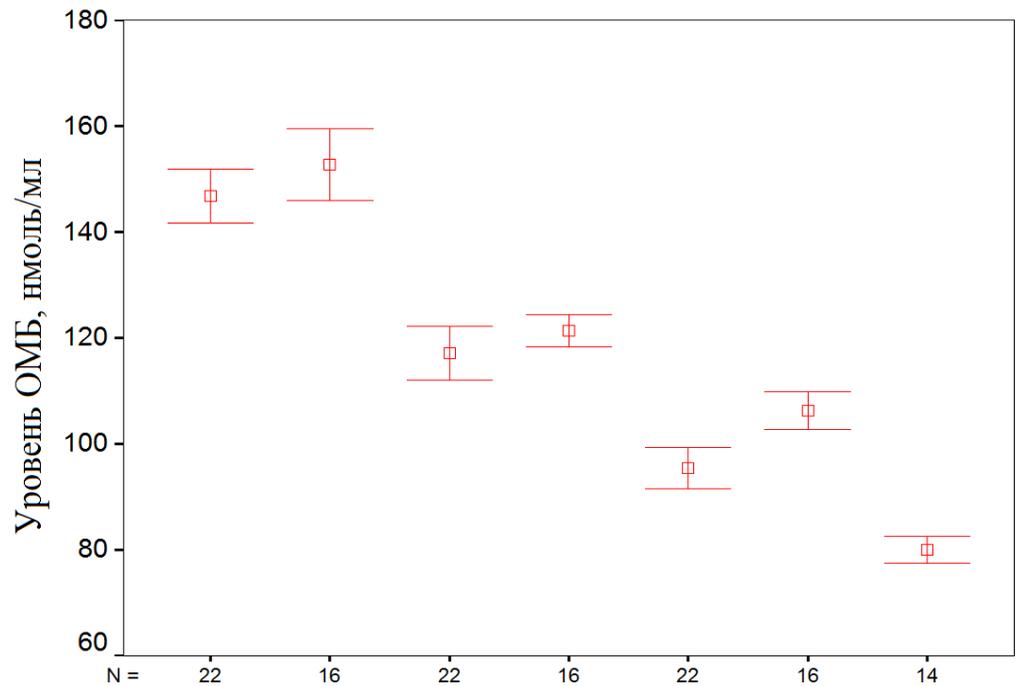


Рисунок 3.33 – 95% интервал среднего значения ОМБ подгрупп А и Б при ИФ СДС

После статистической обработки выше приведенных данных можно утверждать, что показатель концентраций ОМБ у пациентов СФ СДС не имеет статистически значимой разности между средними значениями в 1 день наблюдений (достигаемый уровень значимости критерия Mann-Whitney $\alpha=0,101$), и присутствие значимой разности в последующие дни наблюдений. Также, по сводному графику 95% доверительных интервалов видно, что значения в подгруппе А на 7 день наблюдений превышают значения подгруппы Б, однако на 14 день показывают резкое уменьшение и приближение к значениям контрольной группы (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных СФ СДС

Статистические критерии	Исследуемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	120,000	52,000
Wilcoxon W	373,000	305,000
Z	-1,656	-3,666
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,098	0,000

Аналогичные статистические расчеты у пациентов с ИФ СДС показывает наличие тенденции к уменьшению средних значений показателя концентраций ОМБ с течением времени у подгрупп А и Б, в тоже время значения статистик непараметрического критерия Mann-Whitney при сравнении средних подгрупп А и Б $\alpha>0,05$, что демонстрирует отсутствие статистически значимой разности между средними значениями подгрупп (Таблица 3.27).

Таким образом, мониторинг уровней ОМБ в сыворотке крови больных с осложненным СДС является чувствительным диагностическим маркером эффективности проводимого местного лечения у этой когорты пациентов.

Таблица 3.27 – Сравнительная характеристика статистических критериев в подгруппах А и Б у больных ИФ СДС

Статистические критерии	Изучаемые сроки	
	Поступление	14 день
Mann-Whitney U	99,000	111,000
Wilcoxon W	204,000	282,000
Z	-1,026	-0,570
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,305	0,569

ГЛАВА 4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является широко распространенным мультисистемным расстройством с многочисленными потенциальными осложнениями и существенными социально-экономическими последствиями. Остановить пандемию СД никак не удастся в течение последних лет [1, 19, 98, 139, 304]. Одно из грозных осложнений СД – СДС, в зависимости от возрастной статистики, достигающей 29,9–79,9% у пациентов со стойкой гипергликемией [4, 10, 45, 72, 133]. СДС является лидером среди причин, приводящих к ранней инвалидизации пациентов. На пациентов с СДС приходится до 84,9 % всех нетравматических ампутаций [59, 73, 158, 262, 308]. Также среди пациентов с СДС значительное место занимают ТЯ, на которые приходится 86% от всех поражений. Распространенность ТЯ стопы для разных групп населения составляет от 1,9% до 42,8%. Большинство из них заживают, а 11–16% – остаются активными и 4–25% из них, наконец, приведут к ампутации конечностей в течение 6–18 месяцев после их образования. У остальных 16% больных с СДС встречается такая патология, как: остеомиелит, абсцесс, флегмона, тендовагинит, гнойный артрит и другие, которые могут возникать как самостоятельно, так и быть следствием ТЯ [87, 105, 138, 220, 289]. Все приведенные вышеупомянутые гнойно-некротические поражения являются постоянной «головной болью» для врачей-хирургов, которые годами продолжают совершенствовать свои лечебно-тактические подходы к решению проблем данной патологии [69, 104, 161, 249, 282]. Лечение СДС – это многовекторный процесс с вовлечением в него эндокринологов и сосудистых хирургов. Главное – это индивидуальный подход в каждом случае, согласно клинической картине и полученным информативным методам исследования. Только при таких условиях больному можно значительно улучшить качество жизни [29, 77, 141, 180, 309].

Однако ни один из большого количества предложенных методов и способов лечения хронических ран не удовлетворяет практических хирургов полностью, а результаты лечения трофических раневых процессов до настоящего времени остаются неудовлетворительными и сопровождаются высокой частотой рецидивов [25, 45, 115, 141, 151]. Учитывая многочисленность патогенетических факторов СД, обуславливающих осложнения СДС, эффективное лечение таких пациентов, возможно только применяя комплексный подход, основанный на принципах своевременности, адекватности, системности и патогенетической обоснованности [2, 35, 103, 128, 157]. Поэтому дальнейшее углубленное изучение патогенетических механизмов СДС, разработка новых и усовершенствование существующих методов лечения с внедрением в практику полученных результатов остаются приоритетными исследовательскими направлениями в хирургии. В совокупности это и определило актуальность выполнения представленного исследования.

Цель исследования – повысить эффективность комплексного лечения осложненных форм СДС путем изучения влияния местной терапии на течение раневого процесса на этапах лечения, в зависимости от патогенетической формы поражения, сохраняя двигательную активность пациентов при помощи разгрузочного ортеза собственной конструкции. На основании полученных результатов дополнить отдельные патогенетические звенья и усовершенствовать тактику комплексного лечения больных с СДС.

С этой целью оценены результаты обследования и лечения 124 пациентов с различными формами СДС, которые находились на лечении в хирургическом отделении №2 ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6» за период 2019–2021 годы. В зависимости от местного лечения СДС, методом простой рандомизации пациенты были разделены на две группы, репрезентативные по возрасту, тяжести СД, проявлениями трофических поражений нижних конечностей и характером сопутствующей патологии. Больным группы сравнения (62 пациента) проводился традиционный, общепринятый, комплекс консервативных и хирургических

лечебных мероприятий, а у пациентов основной группы (62 человека) комплекс лечебных мероприятий дополнялся, применением СТС для местного лечения. СТС применяли согласно рекомендаций по его применению для местного лечения при раневой инфекции [130]. Предложенный разгрузочный ортез применили при лечении 26 больных основной группы с осложненным СДС, которым, после операции проводили разгрузку пораженной конечности.

Разгрузка или иммобилизация пораженной конечности с возможным применением ортопедических методов коррекции является основополагающим принципом лечения осложненного СДС [25, 32, 52, 58, 78, 151, 209, 215, 266]. В качестве «золотого стандарта» для этих целей в настоящее время используется специальная полимерная повязка Total contact cast. Она позволяет пациенту самостоятельно передвигаться, а медицинскому персоналу, используя имеющиеся специальные отверстия, производить перевязки больному [4, 52]. В тоже время ее применение в РФ ограничено, в связи, с чем нами был предложен и апробирован разгрузочный ортез собственной конструкции.

Конструктивно ортез состоит из лонгеты, установленной на костыле, и закрепленных к лангете двух лямок-фиксаторов. Ортез функционирует следующим образом. Согнутую в колене под прямым углом пораженную нижнюю конечность укладывают в установленную на костыль лонгету, и с помощью лямок-фиксаторов обеспечивают надежное и удобное положение конечности в ортезе. Разгрузку пораженной конечности предлагаемым ортезом проводили после хирургической обработки гнойно-некротических очагов у всех больных основной группы со 2-х суток послеоперационного периода. Применение ортеза обеспечило положительное течение раневого процесса и уменьшило их негативные проявления, что способствовало саногенному эффекту. На следующие сутки у всех больных данной клинической группы состояние значительно улучшалось: уменьшались боли в ране, температура снижалась до субфебрильного уровня. Значительно уменьшался отек мягких тканей стопы. В тоже время больные активно передвигались в пределах отделения, самостоятельно ходили на перевязки. При этом сохранялся «функциональный

покой» пораженной стопы. В дальнейшем, на фоне общего улучшения состояния, существенно уменьшался болевой синдром и болезненность при перевязках. Больные продолжали ходить, что способствовало активной репарации и заживлению ран. Благодаря проведенной активной хирургической тактике при лечении СДС и использованию разгрузочного ортеза также было достигнуто сокращение предоперационного и послеоперационного периодов.

Комплексное лечение больных основной группы, в том числе с использованием своевременного ортопедического обеспечения больных с соблюдением ими режима использования ортеза дало возможность избавиться от ГЯ, повысить опорную способность конечности, мобильность пациентов и улучшить их психоэмоциональное состояние. Результаты комплексного лечения больных с СДС при использовании предлагаемого разгрузочного ортеза были следующими: заживление ГЯ и ран наступило у 100% (26) пациентов; повышение опорной способности конечности достигнуто у 25 (96,1%); повышение мобильности констатировано у 19 (73,1%); а улучшение психоэмоционального состояния диагностировано у 17 (65,4%). В то же время у больных, группы сравнения, наблюдали замедление процессов заживления ран и ГЯ или колебания динамики заживления в связи с травматизацией скомпрометированной области стопы в процессе ходьбы.

Не менее важным звеном комплексной терапии осложненного СДС является антибактериальный компонент. Однако микрофлора при гнойно-некротических осложнениях СДС претерпела значительные эволюционные изменения, которые характеризуются резистентностью и полирезистентностью к применяемым в настоящее время антибактериальным препаратам [18, 42, 75, 107, 129, 158]. Немаловажным аспектом СДС является наличие биопленок в хронических ранах, которые также приводят к устойчивости бактериальной флоры к воздействию антибактериальной терапии [68, 75, 105, 159, 258]. В этой связи актуальным остается поиск новых, более эффективных способов лечения гнойных ран, обладающих многофакторным воздействием. Для решения этой проблемы предлагается использование препаратов на основе соединений серебра. Точный

механизм действия серебра на микробы до сих пор неизвестен. Однако возможный механизм действия металлического серебра, ионов серебра и наночастиц серебра был предложен в соответствии с морфологическими и структурными изменениями, обнаруженными в бактериальных клетках. Ионы серебра взаимодействуют с мембранными белками и дополнительно блокируют дыхательную цепь. После проникновения в клетку Ag^+ взаимодействует как с ДНК, так и с белками и, наконец, индуцирует продукцию активных форм кислорода (Рисунок 4.1) [205].

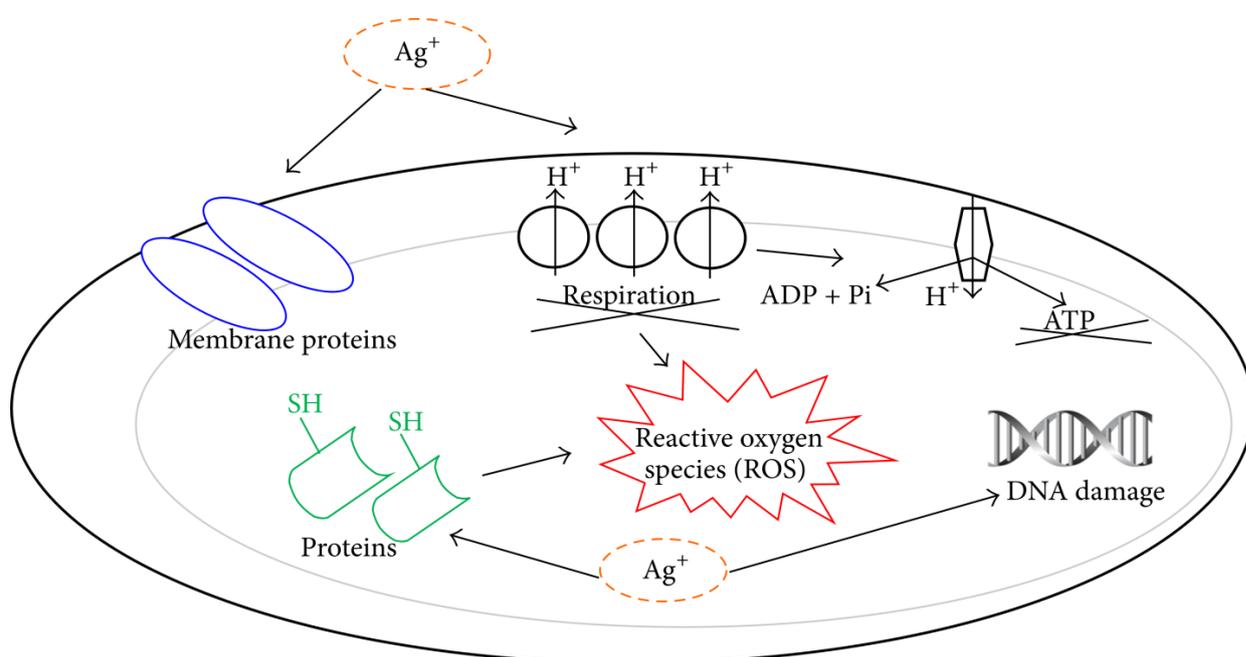


Рисунок 4.1 – Антибактериальные эффекты Ag^+ (по Коноу М., et al.) [205]

Среди препаратов серебра, используемых для местной терапии гнойно-некротических осложнений СДС в последнее время начал использоваться СТС. Его положительное влияние на течение раневого процесса признали многие авторы [16, 64, 105, 130]. Однако его влияние на морфологические изменения тканей изучено недостаточно и нуждаются в своем дальнейшем исследовании.

В связи с этим первоначально нами была проведена клиническая оценка репаративной регенерации ран и ТЯ у пациентов с осложненным СДС при использовании СТС для проведения местной терапии. Хотя ключевую роль в клинической оценке эффективности различных способов лечения ран в настоящее

время отводят планиметрии с использованием современных компьютерных технологий [83], использование базовых клинических параметров для этих целей также не утратило своего значения [41].

Клиническое обследование больных с НПФ СДС, у которых комплексная программа лечения гнойно-некротических осложнений включала местное использование СТС, позволило установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($7,80 \pm 1,53$ суток против $14,00 \pm 3,16$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($9,00 \pm 2,22$ суток против $15,75 \pm 2,93$ суток в группе сравнения). Сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс также были значительно короче, чем у пациентов группы сравнения ($9,20 \pm 2,33$ суток против $17,75 \pm 2,59$ суток в группе сравнения). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе ($5,40 \pm 1,25$ суток против $7,50 \pm 1,19$ суток в группе сравнения). Другие соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации ($11,25 \pm 2,29$ суток против $19,00 \pm 2,00$ суток) и средние сроки пребывания в стационаре ($10,20 \pm 2,33$ суток против $19,00 \pm 2,00$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер по сравнению с группой сравнения.

Клиническое обследование больных с СФ СДС, у которых комплексная программа лечения гнойно-некротических осложнений включала местное использование СТС, также позволило установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($6,63 \pm 0,49$ суток против $13,73 \pm 1,84$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($9,00 \pm 0,49$ суток против $15,83 \pm 1,76$ суток в группе сравнения). Сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс также были значительно короче, чем у пациентов группы сравнения ($10,53 \pm 0,72$ суток против $18,03 \pm 1,66$ суток в группе сравнения). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе ($5,27 \pm 0,49$ суток против $8,93 \pm 1,18$ суток в группе сравнения). Другие

соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации ($11,15 \pm 0,69$ суток против $19,28 \pm 1,92$ суток) и средние сроки пребывания в стационаре ($11,07 \pm 0,74$ суток против $18,67 \pm 1,78$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер по сравнению с группой сравнения.

Клиническое обследование больных с ИФ СДС, у которых комплексная программа лечения гнойно-некротических осложнений включала местное использование СТС, также позволило установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($8,07 \pm 0,52$ суток против $11,79 \pm 1,40$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($8,74 \pm 0,52$ суток против $13,63 \pm 1,43$ суток в группе сравнения). Сроки полного очищения ран от гнойно-некротических масс также были значительно короче, чем у пациентов группы сравнения ($10,37 \pm 0,50$ суток против $16,21 \pm 1,40$ суток в группе сравнения). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе ($5,70 \pm 0,45$ суток против $7,43 \pm 0,97$ суток в группе сравнения). Другие соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации ($10,54 \pm 0,47$ суток против $15,74 \pm 1,46$ суток) и средние сроки пребывания в стационаре ($10,78 \pm 0,47$ суток против $16,57 \pm 1,41$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер по сравнению с группой сравнения.

Анализируя изменения ран у больных основной группы, следует отметить, что они имели более линейный, ниспадающий характер, это клинически характеризовалось уменьшением воспалительных изменений в ране, уже после первых 6-и суток лечения по указанной методике. При сравнительном анализе следует отметить, что наибольшие изменения по разнице в показателях у больных основной группы состоялись в показателе «Сроки очищения ран», несколько меньше динамика изменений наблюдалась в показателях, характеризующих эпителизацию и грануляцию ран.

На основании полученных клинических данных предложен алгоритм комплексного лечения, осложненного СДС (Рисунок 4.2).

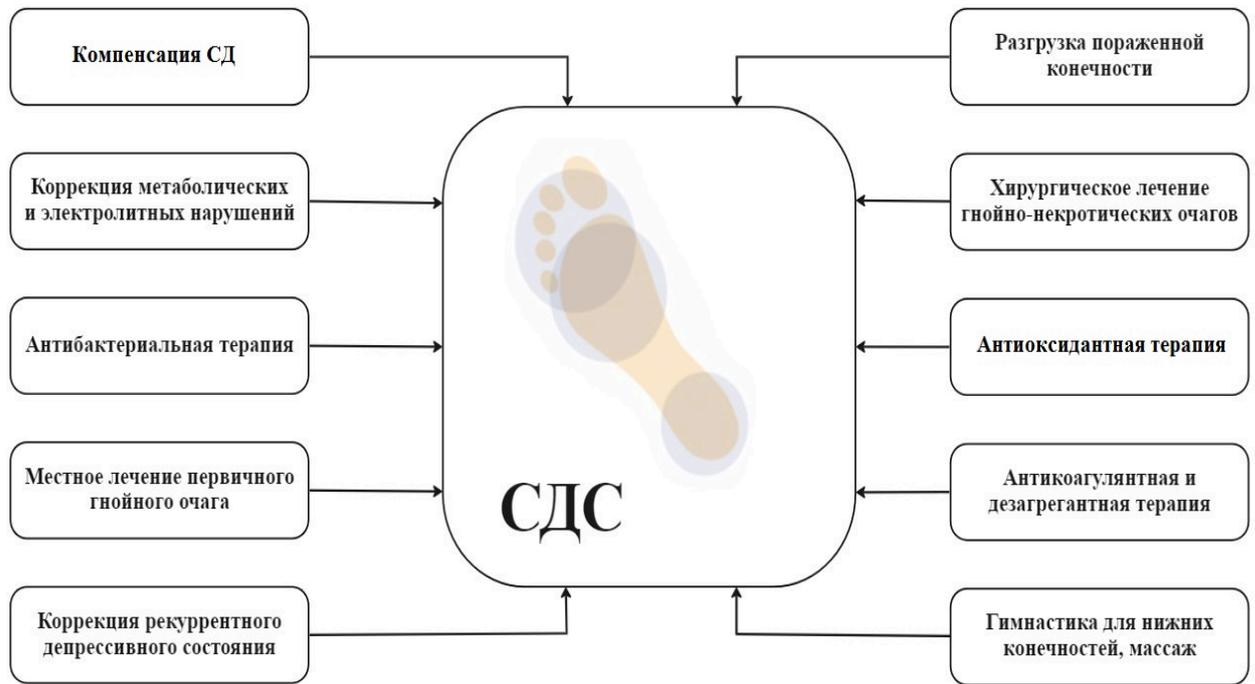


Рисунок 4.2 – Алгоритм комплексного лечения, осложненного СДС

Несмотря на дифференциальный подход к комплексному лечению указанных выше разных форм осложненного СДС, алгоритм ведения больных во всех этапах лечения должен быть междисциплинарным и включать следующие факторы.

1. Компенсация СД за счет перевода пациентов на инсулин короткого действия по принципу «интенсивной инсулинотерапии». Интенсивная инсулинотерапия предполагает более чем трижды в сутки подкожное или внутривенное введение небольших доз (8-10 единиц) инсулина короткого действия с обязательным контролем уровня гликемии в течение суток. В наиболее тяжелых случаях осуществляется комбинированное введение инсулина (внутривенное и подкожное).

2. Разгрузка пораженной конечности предлагаемым ортезом или иммобилизация с возможным применением ортопедических средств коррекции.

3. Коррекция метаболических и электролитных нарушений.
4. Хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стопы с возможным последующим пластическим закрытием ран.
5. Антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры.
6. Антикоагулянтная и дезагрегантная терапия.
7. Антиоксидантная терапия.
8. Местное лечение первичного гнойного очага (ТЯ) с использованием СТС и современных перевязочных средств.
9. Коррекция рекуррентного депрессивного состояния.
10. Гимнастика для нижних конечностей, массаж, физиотерапия.

Применение предлагаемого алгоритма позволило сократить пребывание пациентов основной группы на стационарном этапе на 8,80 суток при НПФ ($10,20 \pm 2,33$ против $19,00 \pm 2,00$), на 7,60 суток при СФ ($11,07 \pm 0,74$ против $18,67 \pm 1,78$), и на 5,79 суток при ИФ ($10,78 \pm 0,47$ против $16,57 \pm 1,41$) а значит и уменьшить стоимость и затраты на их лечение.

Важнейшим аспектом изучения СДС является установление особенностей развития и течения раневого процесса [17, 90, 109]. В основе патогенеза СДС могут быть необратимые морфологические и биохимические нарушения, поэтому изучение патологических процессов при гнойно-воспалительных осложнениях этого заболевания представляет значительный интерес [46, 93]. Наиболее полное представление о патоморфозе раневого процесса можно получить с использованием морфологических и иммуногистохимических методов исследования [84, 99, 118], что и явилось следующим этапом данного исследования. Поскольку одну из важных ролей в раневом процессе играют МФ [136, 197, 257], нами акцент был сделан на изучении макрофагальной реакции. Значимость исследования этой реакции доказана в патогенезе, как ишемических [170], так и венозных ТЯ [27, 48]. Мониторинг популяции МФ позволил некоторым авторам предположить ключевую роль последних в репаративных процессах при СДС [56, 131]. Исследование этого аспекта СДС имеет потенциал

для установления критериев «нормы» течения раневого процесса при СДС и позволит корректировать лечебные мероприятия соответственно к установленным закономерностям [90].

Морфологическое исследование краевой зоны ран и ТЯ на момент госпитализации у больных выявило наличие деструкции и воспалительной инфильтрации с привлечением всех слоев кожи и мягких тканей. Эпидермис характеризовался снижением толщины по направлению к краю раны, наличием большого количества клеток с явлениями вакуолизации, апоптоза или кариолизиса.

ИГХА способствовал выделению различных типов МФ, которые отличались формой, своими размерами и интенсивностью экспрессии. Мелкие МФ имели вытянутую форму, в цитоплазме которых визуализировались коричневые гранулы. Такие клетки характеризовались низкой функциональной активностью и были расценены, как НФ МФ со слабой экспрессией. Другая генерация МФ была значительно крупнее, имела округлую или овальную форму, и характеризовалась наличием отростков. Пылевидная зернистость в этих клетках была выраженной, диффузно распространяясь в их цитоплазме. Эти клетки были расценены, как ФА формы МФ с высокой экспрессией. Дополнительно нами определялся КАМ, характеризующий соотношение ФА МФ к НФ МФ в соответствующий период исследования.

При поступлении у всех больных с СДС общий пул CD68+ клеток превышал контрольные значения (здоровых) в 8,23 раза ($83,49 \pm 6,09$ против $10,14 \pm 0,79$). При этом преобладали НФ МФ, численность которых превышала показатели контроля в 14,02 раза ($70,66 \pm 5,37$ против $5,04 \pm 0,39$). Количество ФА МФ ($12,83 \pm 0,96$) также превышало контрольные ($5,10 \pm 0,41$) показатели в 2,51 раза. КАМ в этот период исследования равнялся $0,18 \pm 0,01$, что в 5,61 раза было ниже нормальных значений у здоровых людей ($1,01 \pm 0,08$).

На 7 сутки в первой подгруппе уменьшаются отек, клеточная инфильтрация и микроциркуляторные расстройства. Появляются очаги деструкции и лизиса новообразованного эпителия, чего не наблюдается при обычном раневом

процессе. Образование грануляционной ткани идет за счет неоформленной соединительной ткани без формирования классических грануляций. В грануляционной ткани появляются фибробласты с базофильной цитоплазмой и гипертрофированными ядрами, диагностируется новообразование капилляров. В этот срок наблюдения общий пул CD68+ МФ достигает уровня $80,12 \pm 6,09$ позитивных клеток, но в их составе увеличивается количество ФА клеток ($21,22 \pm 1,66$), хотя количество МФ с НФ активностью остается преобладающим ($58,90 \pm 4,18$), особенно в очагах грануляционной ткани. КАМ при этом повышается и составляет $0,36 \pm 0,028$. Вокруг сосудов в гиподерме количество МФ снижается.

Во второй подгруппе в этот временной период также уменьшалась воспалительная реакция, в составе инфильтрата преобладали лимфоциты и МФ. Появлялись единичные гигантские многоядерные клетки. Тканевый детрит резорбировался. Формируются молодые коллагеновые волокна. Снижается отек тканей, начинает формироваться экстрацеллюлярный матрикс. Это морфологически свидетельствовало о переходе раневого процесса в следующую, пролиферативную фазу. В этот срок наблюдения общий пул CD68+ МФ достигает уровня $52,07 \pm 4,01$. В тоже время НФ МФ со слабой экспрессией CD68 остаются доминирующими. КАМ повышается, и составляет $0,53 \pm 0,04$.

На 14 сутки в первой подгруппе уменьшалось количество аморфного вещества и росло число клеточных элементов, преимущественно фибробластов. Коллагеновые волокна формировали тонко петлистую сетку фиброзной ткани, вытесняя клеточные элементы. Сохранялась воспалительная инфильтрация, неравномерный отек ткани. Выявлялись очаговые скопления полинуклеаров и мелкие абсцессы. Общий пул CD68+ МФ в дермальном инфильтрате, а также в очагах грануляционной ткани продолжает уменьшаться и составляет $63,04 \pm 4,54$, при этом количество высоко функциональных клеток составило $22,98 \pm 1,70$, низко функциональные МФ со слабой экспрессией составили $40,06 \pm 1,32$ клеток. Причем локализуются они в ассоциации с лимфоидными клетками. Значение КАМ на

порядок превышало аналогичный показатель при сравнении с предыдущим сроком наблюдения. Его значение на 14 сутки исследования составило $0,57 \pm 0,05$.

На 14 сутки во второй подгруппе визуализируется сформированная грануляционная ткань, появляются выраженные признаки эпителизации. Межклеточный матрикс замещается волокнистой соединительной тканью. Часть капилляров облитерировалась, периваскулярная строма уплотнялась. Стаз, агглютинация эритроцитов и микротромбозы обнаруживались изредка, что свидетельствовало о существенном улучшении гемодинамики. Как следствие, отек в дерме, гиподерме был слабо выражен. Клеточная инфильтрация неравномерная, за счет уменьшения числа полинуклеаров и увеличения популяции гистиоцитов и лимфоцитов. Появлялись участки созревающей васкуляризированной соединительной ткани. Это свидетельствовало о переходе процесса в фазу эпителизации. Общий пул CD68+ МФ в дермальном инфильтрате, а также в очагах грануляционной ткани продолжает уменьшаться и составляет $50,04 \pm 3,85$ в этой подгруппе, при этом количество высоко функциональных клеток составило $19,96 \pm 1,66$, низко функциональные МФ со слабой экспрессией составили $30,08 \pm 2,41$ клеток. КАМ имел тенденцию к повышению, по сравнению с аналогичным показателем в предыдущий срок наблюдения, и его значение составило $0,660 \pm 0,050$.

Таким образом, по результатам ИГХА установлено, что для СДС присуща распространенная макрофагальная инфильтрация, которая при местной терапии уменьшает экспрессию CD68, однако этот процесс происходит медленно и характеризуется пролонгированным течением.

Суммируя результаты сравнительного морфологического исследования, можно утверждать, что применение СТС уменьшает проявления воспалительных изменений, улучшает микрогемодинамику ран, ускоряет организацию экстрацеллюлярного матрикса, оптимизируя регенераторный процесс и формирование грануляционной ткани. Основываясь на литературных данных и проведенном ИГХА, можно утверждать, что в патогенезе формирования СДС ключевую роль играет целый комплекс процессов, которые в сочетании с МФ

инфильтрацией CD68 иммуноположительными клетками приводят к вторичной альтерации, нарушают васкуляризацию и иннервацию тканей. Результатом этого становится хронизация воспалительного процесса, неэффективная и чрезмерная пролиферация фибробластов с нарушением резорбционно-репаративных взаимоотношений [40, 90]. Однако использование СТС для проведения местной терапии в комплексном лечении СДС по данным ИГХА позволило выявить более низкий диапазон интенсивности экспрессии CD68+ МФ в исследуемых тканях, что опосредованно объясняет клиническую эффективность СТС [16, 64, 105, 130]. Кроме того, постепенное увеличение КАМ в исследуемых биоптатах, с планомерным достижением порогового уровня в 1,0 являлось достоверным признаком лучшего регенераторного ответа и свидетельствовало об оптимальном характере течения раневого процесса. С этих позиций предложенная стратегия комплексного лечения осложненного СДС с использованием СТС для местной терапии показала свои неоспоримые преимущества.

Таким образом, полученные результаты дают возможность утверждать о комплексном действии СТС, которое направлено на несколько патогенетических звеньев, приводящих к ускорению процесса регенерации в ранах и ТЯ при СДС, что позволяет существенно сократить сроки лечения. Обнаруженные количественные расхождения уровней экспрессии CD68+ клеток макрофагального ряда в зависимости от характера применяемой местной терапии у больных с СДС являются диагностическим морфологическим критерием клинической эффективности использования СТС при комплексном лечении больных с СДС.

Среди разнообразных функций МФ необходимо отметить их способность секретировать различные про- и противовоспалительные интерлейкины, принимающих участие в воспалительных реакциях [55, 74]. Роль МФ в воспалительных реакциях представлена на рисунке 4.3 [74].

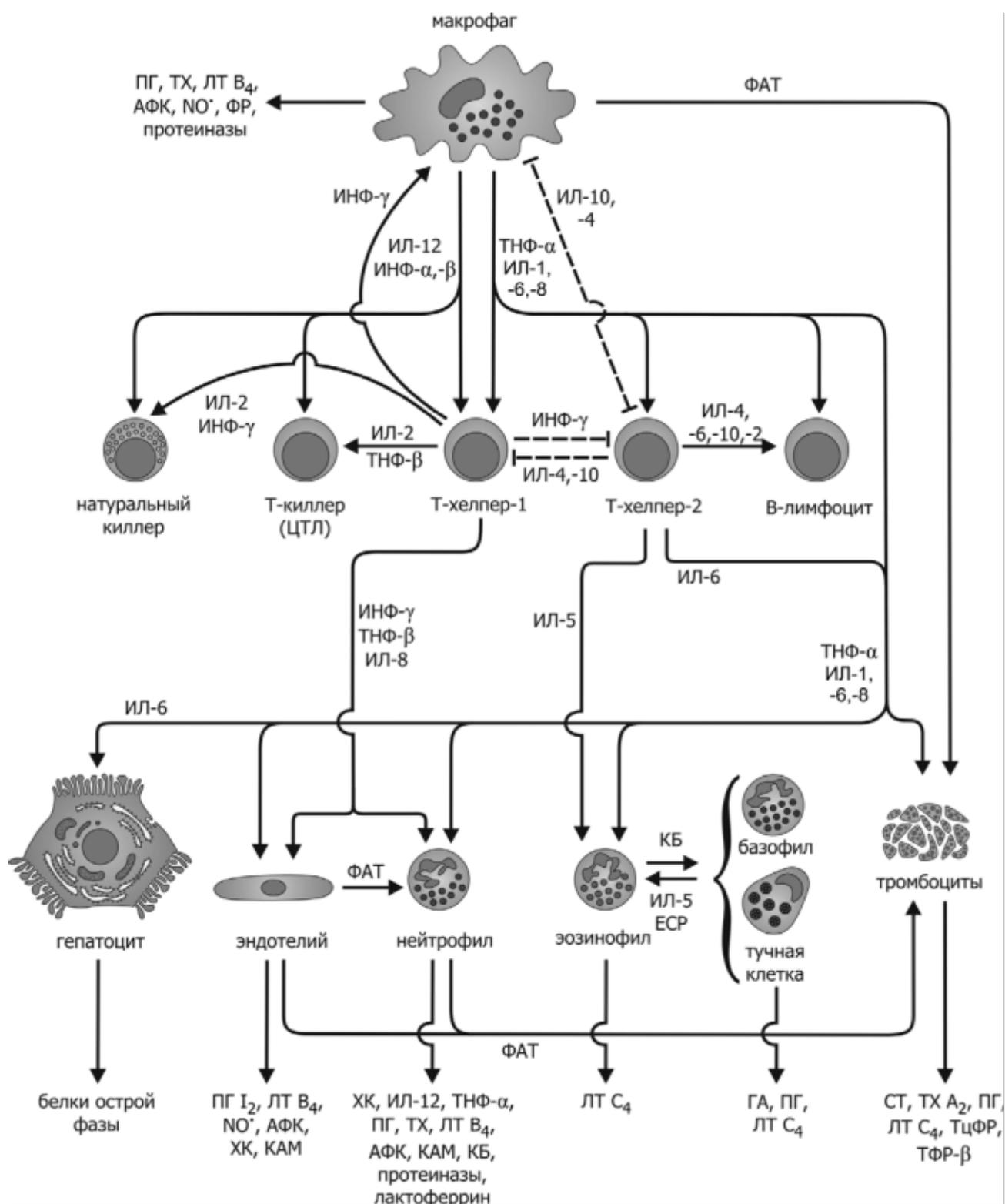


Рисунок 4.3 – Роль МФ в регуляции воспаления (по Кулинский В. И.) [74].

Корреляция между сочетанными маркерами острофазных белков крови и клиническими симптомами позволяет предсказывать течение острого гнойного воспаления при гнойно-некротических формах СД [63]. В современных условиях в качестве маркеров воспаления при хирургической патологии рекомендуется

использовать СРБ и неоптерин [102]. Наибольшей чувствительностью и специфичностью характеризуется показатель концентрации СРБ, что указывает на его диагностическую значимость при осложненном СДС [63]. Именно поэтому нами был проведен мониторинг уровней СРБ на этапах комплексного лечения СДС.

Начальные уровни СРБ у больных с СДС значительно превышали контрольные показатели. Причем, у больных с ИФ СДС отмечались наибольшие уровни СРБ, превышающие контрольные, более чем в 34 раза: ($28,21 \pm 2,34$ против $0,82 \pm 0,09$).

Подобную тенденцию, но в меньшей степени, наблюдали и при анализе уровня CRP у пациентов с СФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации СРБ ($18,61 \pm 1,67$ против $0,82 \pm 0,09$) по сравнению с контролем. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций CRP, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций CRP по исследуемым подгруппам больных. На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней СРБ при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($18,61 \pm 1,67$ против $12,14 \pm 1,18$) и ПА ($27,36 \pm 2,54$ против $20,61 \pm 1,95$) клинических погррупп. В процентном отношении это составило 35% при СФ СДС и 25% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций CRP диагностировано у больных IB ($18,25 \pm 1,73$ против $13,86 \pm 1,23$) и ПБ ($28,21 \pm 2,34$ против $23,65 \pm 2,03$) клинических погррупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 24% при СФ СДС и 16% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней СРБ при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($18,61 \pm 1,67$ против $7,93 \pm 0,74$) и ПА ($27,36 \pm 2,54$ против $16,23 \pm 1,44$) клинических погррупп. В процентном отношении это составило 57% при СФ СДС

и 41% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций CRP диагностировано у больных ИБ ($18,25 \pm 1,73$ против $9,92 \pm 0,91$) и ПБ ($28,21 \pm 2,34$ против $19,77 \pm 1,82$) клинических погрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 46% при СФ СДС и 30% при ИФ СДС соответственно.

Таким образом, полученные статистически достоверные ($p < 0,05$) результаты позволяют утверждать о комплексном действии СТС, направленном на несколько патогенетических цепей, что приводит к ускорению репаративных процессов осложненного СДС. Также следует отметить, что мониторинг уровней СРБ, который является общепризнанным маркером воспаления, является достаточно эффективным и прогностически значимым диагностическим критерием в аспекте контроля эффективности проводимого лечения у этой категории пациентов.

Еще одним ключевым маркером воспаления является неоптерин [20, 102]. В связи с чем, нами проведена оценка уровней неоптерина у больных с СДС на этапах проводимого лечения.

Анализ полученных данных показал, что в первые сутки курации уровень неоптерина был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Но, в отличие от предыдущих данных по изучению уровней СРБ, где наибольшие значения отмечались у больных с ИФ СДС, уровень неоптерина имел наивысшие показатели у больных с СФ СДС. Так у больных с СФ СДС уровни неоптерина превышали контрольные в 6,2 раза ($5,81 \pm 0,41$ против $0,93 \pm 0,23$). Несколько меньшие концентрации неоптерина отмечались у пациентов с ИФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации неоптерина ($4,53 \pm 0,34$ против $0,93 \pm 0,23$) по сравнению с контролем, более чем в 4,7 раза. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций неоптерина, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций неоптерина по исследуемым подгруппам больных.

На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней неоптерина при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($5,81 \pm 0,41$ против $4,27 \pm 0,35$) и ПА ($4,53 \pm 0,34$ против $3,67 \pm 0,26$) клинических погрупп. В процентном отношении это составило 27% при СФ СДС и 19% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций неоптерина диагностировано у больных IB ($5,72 \pm 0,39$ против $4,63 \pm 0,36$) и ИБ ($4,29 \pm 0,32$ против $3,76 \pm 0,27$) клинических погрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило около 19% при СФ СДС и 12% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней неоптерина при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($5,81 \pm 0,41$ против $2,65 \pm 0,19$) и ПА ($4,53 \pm 0,34$ против $3,07 \pm 0,25$) клинических погрупп. В процентном отношении это составило 54% при СФ СДС и 32% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций неоптерина диагностировано у больных IB ($5,72 \pm 0,39$ против $3,40 \pm 0,25$) и ИБ ($4,29 \pm 0,32$ против $3,28 \pm 0,25$) клинических погрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 40% при СФ СДС и 24% при ИФ СДС соответственно.

Таким образом, сывороточный уровень неоптерина у больных с осложненным СДС был взаимосвязан с проявлениями локального воспалительного процесса и может быть использован для их оценки. Эти данные свидетельствуют о том, что неоптерин, как и СРБ, также является прогностически значимым диагностическим критерием в аспекте контроля эффективности проводимого лечения у этой категории пациентов. Анализ полученных результатов показал, что концентрации СРБ и неоптерина в крови повышаются пропорционально тяжести воспалительного процесса и соответствуют степени заживления раны. Более выраженное снижение уровней этих маркеров не в последнюю очередь связано с местным применением СТС. Известно, что препараты на основе

соединений серебра также обладают противовоспалительным действием, которое реализуется опосредованно снижением концентрации некоторых цитокинов [259].

В генезе патологических изменений со стороны сосудистого русла при СДС существенную роль отводят эндотелиальной дисфункции [122, 165, 216, 253, 300]. На сегодняшний день уже очевидна роль эндотелиальной дисфункции в развитии микроангиопатии, как при СД I так СД II типа [70, 80, 111, 162]. Получены также новые данные по нарушениям функционального состояния эндотелия при облитерирующем атеросклерозе [111, 250]. Одним из наиболее информативных маркеров эндотелиальной дисфункции является ФВ [6, 171, 174]. Поэтому представляло определенный интерес изучение данного маркера при СДС и его мониторинг на этапах проводимого лечения.

В первые сутки превышение уровней показателей ФВ по отношению к контролю составило более 2,2-2,3 раза, как при СФ СДС ($1,610 \pm 0,120$ против $0,700 \pm 0,200$), так и при ИФ СДС ($1,590 \pm 0,120$ против $0,700 \pm 0,200$). При прохождении курса местного лечения диагностировано статистически значимое уменьшение уровней ФВ во всех четырех подгруппах пациентов. Вместе с тем, динамика снижения уровня ФВ в исследуемых подгруппах имела различия. У больных IB и IIB подгрупп при использовании стандартного местного лечения динамика снижения уровня ФВ носила менее выраженный характер при сравнении с аналогичными показателями в IA и IIA подгруппах.

Так к 7 суткам уменьшение уровней ФВ в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 20% при СФ СДС ($1,240 \pm 0,090$ против $1,550 \pm 0,120$) и 17% при ИФ СДС ($1,340 \pm 0,100$ против $1,610 \pm 0,120$). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили около 13% как при СФ СДС ($1,370 \pm 0,090$ против $1,570 \pm 0,110$), так и при ИФ СДС ($1,380 \pm 0,090$ против $1,590 \pm 0,120$).

Отмеченные тенденции диагностировались и в дальнейшие сроки наблюдения. Так к 14 суткам уменьшение уровней ФВ в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 33% как при СФ СДС ($1,080 \pm 0,080$ против $1,610 \pm 0,120$), так и при ИФ СДС ($1,040 \pm 0,080$ против $1,550 \pm 0,120$). У

больных IB и IB подгрупп аналогичные показатели составили 28% при СФ СДС ($1,130 \pm 0,080$ против $1,570 \pm 0,110$), и около 26% при ИФ СДС ($1,180 \pm 0,090$ против $1,590 \pm 0,120$).

Таким образом, после анализа выше приведенных данных, можно утверждать о высокой эффективности измерения уровней ФВ у больных с осложнениями СД II типа, обусловленных возникновением гнойного поражения стопы. Применение этой методики у пациентов с осложненным СДС для мониторинга и прогнозирования протекания репаративных процессов должно и может стать рутинным.

Полученные нами результаты коррелируют с изменениями уровней ФВ у больных с ТЯ венозного генеза [49]. Такая корреляция, по всей видимости, объясняется тем, что дисфункция эндотелия является важным патогенетическим звеном микроангиопатии всех хронических ран, к коим, в том числе относятся и ТЯ при СДС. Известно, что гипоксия вызывает секрецию из эндотелия ФВ, белка участвующего в процессах гемостаза и тромбобразования [6, 171, 174].

В многокомпонентной системе клеточной регуляции процессов репарации тканей организма, в том числе и при СДС, важная роль принадлежит факторам роста [82]. В начальных стадиях ренераторных процессов именно PDGF, отводится ведущее значение за счет стимуляции МФ [62, 90, 127, 264, 281]. Этот фактор роста активизирует пролиферативные процессы в первую очередь в эпителиальных и эпидермальных клетках, а также стимулирует ангиогенез [82, 85, 96, 152]. Поэтому представляло определенный интерес изучение данного фактора роста при СДС и его мониторинг на этапах проводимого лечения.

В первые сутки превышение уровней показателей Human PDGF-AB по отношению к контролю составило 1,7 раза при СФ СДС (18933 ± 1514 против 11283 ± 981) и 1,6 раза при ИФ СДС (18432 ± 1327 против 11283 ± 981).

При прохождении курса местного лечения диагностировано статистически значимое уменьшение уровней Human PDGF-AB во всех четырех подгруппах пациентов. Вместе с тем, динамика снижения уровня Human PDGF-AB в исследуемых подгруппах также имела различия. У больных IB и IB подгрупп при

использовании стандартного местного лечения динамика снижения уровня Human PDGF-AB носила менее выраженный характер при сравнении с аналогичными показателями в IA и IIA подгруппах. Так к 7 суткам уменьшение уровней Human PDGF-AB в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 20% при СФ СДС (15087 ± 1101 против 18933 ± 1514) и 18% при ИФ СДС (15187 ± 1154 против 18432 ± 1327). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили около 16% при СФ СДС (15428 ± 1095 против 18356 ± 1395), и 14% при ИФ СДС (15236 ± 1096 против 17768 ± 1297).

Отмеченные тенденции диагностировались и в дальнейшие сроки наблюдения. Так к 14 суткам уменьшение уровней Human PDGF-AB в IA и IIA подгруппах в сравнении с начальными фоновыми составило 34% при СФ СДС (12554 ± 916 против 18933 ± 1514), и 31% при ИФ СДС (12723 ± 1005 против 18432 ± 1327). У больных IB и IIB подгрупп аналогичные показатели составили 27% при СФ СДС (13327 ± 998 против 18356 ± 1395), и около 26% при ИФ СДС (13191 ± 949 против 17768 ± 1297).

Таким образом, после анализа выше приведенных данных, также можно утверждать о высокой информативности и эффективности измерения уровней Human PDGF у больных с осложненным СДС для мониторинга и прогнозирования течения репаративных процессов.

Полученные нами результаты коррелируют с изменениями уровней PDGF-AB у больных с ТЯ венозного генеза [49]. Такая корреляция, по всей видимости, объясняется едиными механизмами репаративных процессов всех хронических ран, к коим, в том числе относятся и ТЯ при СДС.

Определение содержания ЦИК при многих аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваниях в настоящее время рассматриваются как важный прогностический признак течения заболевания [71, 134]. Доказана роль ЦИК в атерогенезе [5]. При СД также диагностируются ЦИК [133], непосредственно индуцирующие развитие пролиферативного васкулита [157]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о содержании ЦИК при СДС, что и определило следующий этап данного исследования.

Анализ полученных данных показал, что в первые сутки курации уровень ЦИК был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Согласно этим данным, у лиц с ИФ СДС, имело место более значительное повышение средней концентрации ЦИК ($58,85 \pm 5,03$ против $14,71 \pm 3,08$) по сравнению с контролем. Подобную тенденцию, но в меньшей степени, наблюдали и при анализе уровня ЦИК у пациентов с СФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное повышение средней концентрации ЦИК ($50,71 \pm 3,75$ против $14,71 \pm 3,08$) по сравнению с контролем. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций ЦИК, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций ЦИК по исследуемым подгруппам больных.

На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ЦИК при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($50,71 \pm 3,75$ против $34,71 \pm 2,60$) и IIА ($58,85 \pm 5,03$ против $45,62 \pm 3,74$) клинических погрупп. В процентном отношении это составило 32% при СФ СДС и 23% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ЦИК диагностировано у больных IB ($49,83 \pm 3,98$ против $38,74 \pm 3,17$) и IБ ($55,63 \pm 4,62$ против $47,34 \pm 3,38$) клинических погрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 22% при СФ СДС и 15% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ЦИК при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($50,71 \pm 3,75$ против $23,92 \pm 1,86$) и IIА ($58,85 \pm 5,03$ против $29,87 \pm 2,37$) клинических погрупп. В процентном отношении это составило 53% при СФ СДС и 49% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ЦИК диагностировано у больных IB ($49,83 \pm 3,98$ против $29,36 \pm 2,26$) и IБ ($55,63 \pm 4,62$ против $33,67 \pm 2,53$) клинических погрупп при сопоставлении с

исходными значениями. В процентном отношении это составило 46% при СФ СДС и 30% при ИФ СДС соответственно.

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что даже через 2 недели после осуществления хирургической санации, и проведения местного лечения, у больных с осложненным СДС сохраняются выраженные иммунологические нарушения, проявляющиеся в статистически достоверном увеличении ЦИК. Включение же в местную терапию СТС способствовало более быстрому и успешному восстановлению иммунологической реактивности в ране, что опосредованно способствовало нормализации репарации.

Полученные нами результаты коррелируют с изменениями уровней ЦИК у больных с ТЯ венозного генеза [47], что может свидетельствовать о похожем повреждающем механизме ЦИК и при СДС. По всей видимости, это связано с диагностируемыми реологическими нарушениями [71].

Известно, что избыточная генерация свободных радикалов ответственна за развитие дисфункции эндотелия, модификации липопротеинов, гипервязкости и гиперкоагуляции при СД [14, 133]. Также доказано, что гипергликемия и интенсификация свободнорадикального окисления липидов способствуют окислительному повреждению сывороточных белков при экспериментальном СД [156]. Ранним маркером окислительного стресса принято считать ОМБ, которая играет ключевую роль в молекулярных механизмах оксидантного стресса, а оксидантный стресс является важным звеном многих патологических процессов в организме [53, 100]. В то же время роль ОМБ при СДС требует дальнейшего изучения, что и явилось следующим этапом данного исследования.

Анализ полученных данных показал, что в первые сутки курации уровень ОМБ был значительно выше контрольных показателей у больных обеих клинических групп. Согласно полученным данным, у лиц с СФ СДС, имело место более значительное повышение средней концентрации ОМБ ($152,4 \pm 11,3$ против $78,3 \pm 5,9$) по сравнению с контролем. Подобную тенденцию, но в меньшей степени, наблюдали и при анализе уровня ОМБ у пациентов с ИФ СДС. Установлено, что у пациентов этой группы также имеет место значительное

повышение средней концентрации ОМБ ($142,1 \pm 10,4$ против $78,3 \pm 5,9$) по сравнению с контролем. В процессе лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение концентраций ОМБ, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций ОМБ по исследуемым подгруппам больных.

На 7 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ОМБ при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($149,2 \pm 11,1$ против $117,8 \pm 8,5$) и ПА ($142,1 \pm 10,4$ против $115,8 \pm 8,4$) клинических погррупп. В процентном отношении это составило 21,1% при СФ СДС и 18,5% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ОМБ диагностировано у больных IB ($152,4 \pm 11,3$ против $122,4 \pm 9,5$) и ИБ ($136,4 \pm 10,2$ против $113,2 \pm 8,5$) клинических погррупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 19,7% при СФ СДС и 17% при ИФ СДС соответственно.

В следующий срок наблюдения также сохраняются подобные тренды. На 14 сутки после начала проведения местного лечения более значительное снижение уровней ОМБ при сопоставлении с исходными значениями, отмечено у пациентов IA ($149,2 \pm 11,1$ против $95,3 \pm 7,4$) и ПА ($142,1 \pm 10,4$ против $96,4 \pm 7,3$) клинических погррупп. В процентном отношении это составило 36,1% при СФ СДС и 32,2% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций ОМБ диагностировано у больных IB ($152,4 \pm 11,3$ против $105,2 \pm 8,1$) и ИБ ($136,4 \pm 10,2$ против $92,7 \pm 7,0$) клинических погррупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 31% при СФ СДС и 32% при ИФ СДС соответственно.

Полученные нами результаты коррелируют с изменениями уровней ОМБ у больных с ТЯ венозного генеза [47], что может свидетельствовать о схожих повреждающих эффектах свободных радикалов и при СДС. По всей видимости, это связано с активацией процессов свободнорадикального окисления на фоне дисбаланса в системе антиокислительной защиты («окислительный стресс») при СД.

Проведя анализ и обобщение полученных результатов исследования, можно сделать обобщающий вывод, что использование СТС в лечении гнойно-воспалительных процессов и ТЯ при СДС, имеет выраженный положительный эффект, который проявляется уже с 7-х суток лечения. Этот положительный эффект заключается в: улучшении динамики клинического течения патологического процесса; стимуляции репаративных и регенераторных процессов в мягких тканях; уменьшении воспалительных и гемостатических реакций; сокращении активности эндотелиальной дисфункции; улучшении иммунологической реактивности организма и уменьшении активности свободнорадикального окисления.

Таким образом, полученные результаты проведенных биохимических и иммунобиохимических исследований показали, что СРБ, неоптерин, ФВ, Human PDGF, ЦИК и ОМБ, как наиболее чувствительные диагностические критерии у больных с осложненным СДС, можно рекомендовать использовать для мониторинга эффективности фармакотерапевтического воздействия на этапах проводимого лечения.

Выявленные морфологические (иммуногистологические) и биохимические (иммунобиохимические) тенденции при проведении данного исследования позволили предложить диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса (Рисунок 4.4), который может быть использован в практической работе врачей-хирургов для прогнозирования характера течения гнойно-воспалительных поражений стопы при СДС.

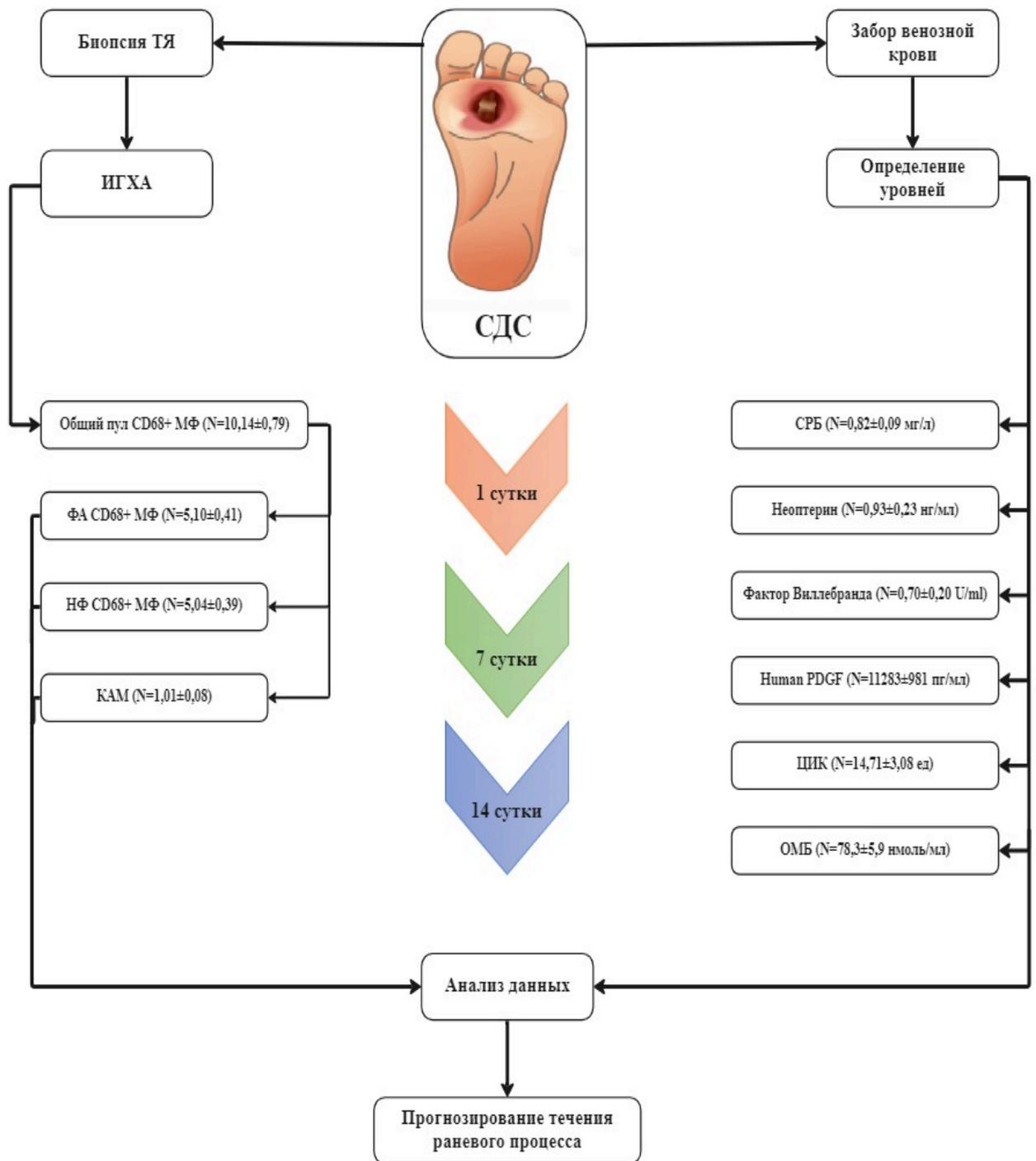


Рисунок 4.4 – Диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса при осложненном СДС

ВЫВОДЫ

1. Ортопедическое обеспечение предлагаемым ортезом в сочетании с проведенным комплексом лечебных мероприятий у больных с осложненным СДС способствует повышению опорной способности пораженной конечности на 96,1%, и как следствие, улучшению мобильности пациентов на 73,1%, позволяя избежать травматизации пораженной области, и тем самым улучшая психоэмоциональное состояние больных на 65,4%.

2. Использование СТС для проведения местной терапии в комплексном лечении осложненного СДС, по данным ИГХА, позволило выявить более низкий диапазон интенсивности экспрессии CD68+ МФ в исследуемых тканях ТЯ и ран. Постепенное увеличение КАМ в биоптатах, с планомерным достижением порогового уровня в 1,0 являлось достоверным признаком лучшего регенераторного ответа и свидетельствовало об оптимальном характере течения раневого процесса.

3. Применение СТС в комплексном лечении пациентов с СДС уменьшает интенсивность воспалительных реакций, обеспечивая снижение повышенного содержания патогномических маркеров: СРБ – на 41% при ИФ СДС ($27,36 \pm 2,54$ против $16,23 \pm 1,44$ мг/л) и на 57% при СФ СДС ($18,61 \pm 1,67$ против $7,93 \pm 0,74$ мг/л) при сопоставлении с группой сравнения – 30% при ИФ СДС ($28,21 \pm 2,34$ против $19,77 \pm 1,82$ мг/л) и около 46% при СФ СДС ($18,25 \pm 1,73$ против $9,92 \pm 0,91$ мг/л); а также неоптерина – на 54% при СФ СДС ($5,81 \pm 0,41$ против $2,65 \pm 0,19$ нг/мл) и на 32% при ИФ СДС ($4,53 \pm 0,34$ против $3,07 \pm 0,25$ нг/мл) при сопоставлении с группой сравнения – 40% при СФ СДС ($5,72 \pm 0,39$ против $3,40 \pm 0,25$ нг/мл) и 24% при ИФ СДС ($4,29 \pm 0,32$ против $3,28 \pm 0,25$ нг/мл), к 14-м суткам курации.

4. При СДС, осложненным гнойно-некротическим поражением тканей стоп, установлено дисфункцию эндотелиальной системы. Включение в программу комплексного лечения СТС для местной терапии нормализует эндотелиальную

функцию, обеспечивая снижение повышенного содержания ФВ на 20% при СФ СДС ($1,240 \pm 0,090$ против $1,550 \pm 0,120$ U/ml) и на 17% при ИФ СДС ($1,340 \pm 0,100$ против $1,610 \pm 0,120$ U/ml), при сопоставлении с группой сравнения – около 13% как при СФ СДС ($1,370 \pm 0,090$ против $1,570 \pm 0,110$ U/ml), так и при ИФ СДС ($1,380 \pm 0,090$ против $1,590 \pm 0,120$ U/ml), уже к 7 суткам курации.

5. Использование СТС при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС снижает повышенное содержание Human PDGF-AB на 20% при СФ СДС (15087 ± 1101 против 18933 ± 1514 пг/мг) и на 18% при ИФ СДС (15187 ± 1154 против 18432 ± 1327 пг/мг), при сопоставлении с группой сравнения – около 16% при СФ СДС (15428 ± 1095 против 18356 ± 1395 пг/мг), и 14% при ИФ СДС (15236 ± 1096 против 17768 ± 1297 пг/мг), уже к 7 суткам курации.

6. Применение СТС при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС способствовало более быстрому и успешному восстановлению иммунологической реактивности в ране, обеспечивая снижение повышенного содержания ЦИК на 32% при СФ СДС ($50,71 \pm 3,75$ против $34,71 \pm 2,60$ ед) и на 23% при ИФ СДС ($58,85 \pm 5,03$ против $45,62 \pm 3,74$ ед), при сопоставлении с группой сравнения – 22% при СФ СДС ($49,83 \pm 3,98$ против $38,74 \pm 3,17$ ед) и на 15% при ИФ СДС ($55,63 \pm 4,62$ против $47,34 \pm 3,38$ ед), уже к 7 суткам курации.

7. Включение в программу комплексного лечения СТС для местной терапии осложненных форм СДС оказывает положительный эффект на механизмы окислительного стресса обеспечивая снижение повышенного содержания ОМБ, позволяющее к 14 суткам снизить их уровни: на 36,1% при СФ СДС ($149,2 \pm 11,1$ против $95,3 \pm 7,4$ нмоль/мл), и на 32,2% при ИФ СДС ($142,1 \pm 10,4$ против $96,4 \pm 7,3$ нмоль/мл), при сопоставлении с группой сравнения – 31% при СФ СДС ($152,4 \pm 11,3$ против $105,2 \pm 8,1$ нмоль/мл), и 32% при ИФ СДС ($136,4 \pm 10,2$ против $92,7 \pm 7,0$ нмоль/мл).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с осложненным СДС целесообразно использовать для местного лечения СТС. Лечение по указанной методике наиболее эффективно в I фазе раневого процесса.

2. Для ортопедического обеспечения больных с осложненным СДС целесообразно использование предложенного разгрузочного ортеза.

3. У пациентов с СДС, имеющих гнойно-некротические дефекты по Magget-Wagner Ib–IV ст. целесообразно использование предложенного алгоритма комплексного лечения, осложненного СДС.

4. Для объективизации динамики процессов репарации целесообразным является установление уровней экспрессии CD68+ клеток макрофагального ряда и определение КАМ в биоптатах краевой зоны гнойно-некротических ран и ТЯ согласно предлагаемому диагностическому алгоритму прогнозирования течения раневого процесса при СДС.

5. Эти показатели могут быть применены в качестве критериев при проведении сравнительного анализа результатов лечения ТЯ и инфицированных ран, проводимого разными лекарственными средствами.

6. Проведение мониторинга основных показателей воспалительных (СРБ, неоптерин) и гемостатических реакций (Human PDGF-AB), активности эндотелиальной дисфункции (ФВ), иммунологической реактивности организма (ЦИК) и активности свободнорадикального окисления (ОМБ) у пациентов с осложненным СДС могут быть использованы в качестве объективных маркеров контроля эффективности лечения согласно предлагаемому диагностическому алгоритму прогнозирования течения раневого процесса при СДС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ДППН – диабетическая периферическая полинейропатия;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИГХА – иммуногистохимический анализ;
- ИФ – ишемическая форма СДС;
- КАМ – коэффициент активности макрофагов;
- ММП – матриксные металлопротеазы;
- МФ – макрофаги;
- НПФ – нейропатическая форма СДС;
- НФ – низко функциональные МФ со слабой экспрессией;
- ОМБ – окислительная модификация белков;
- СД – сахарный диабет;
- СДС – синдром диабетической стопы;
- СН – сердечная недостаточность;
- СРБ – С-реактивный белок;
- СТС – сульфатазол серебра;
- СФ – смешанная (нейроишемическая) форма СДС;
- ТЯ – трофическая язва;
- ФА – функционально активные формы МФ с высокой экспрессией;
- ФВ – фактор Виллебранда;
- ХБП – хронические болезни почек;
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;
- CRP – С-реактивный протеин;
- PDGF-AB – тромбоцитарный фактор роста-А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллозода, С. М. Эпидемиология сахарного диабета среди взрослого населения Таджикистана / С. М. Абдуллозода // Здоровоохранение Таджикистана. – 2021. – № 4 (351). – С. 11–23.
2. Алимханов, О. О. Патогенез, современные методы диагностики и лечения различных форм синдрома диабетической стопы / О. О. Алимханов // Евразийский вестник педиатрии. – 2021. – № 3 (10). – С. 91–97.
3. Анализ связи С936Т-полиморфного сайта гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции / А. В. Русанов, Я. Д. Чумаченко, Е. И. Дубовик [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 34–42.
4. Антощук, Р. Я. Патогенетичні фактори формування діабетичної стопи, що обґрунтовують необхідність комплексного підходу до лікування / Р. Я. Антощук // Young Scientist. – 2016. – № 9 (36). – С. 127–130.
5. Атерогенез у человека – клинические аспекты циркулирующих иммунных комплексов / Я. Д. Бабинцева, А. М. Сергеева, В. П. Карагодин, А. Н. Орехов // Клиническая медицина. – 2016. – № 94 (5). – С. 325–332.
6. Бабичев, А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза / А. В. Бабичев // Педиатр. – 2013. – Т. IV, № 1. – С. 122–127.
7. Бактериологический профиль ран пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / В. И. Сильвистрович, А. А. Лызикив, М. Л. Каплан, Ю. И. Ярец // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 63 (1). – С. 45–50.
8. Барботажная обработка в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / А. П. Остроушко, А. А. Андреев, А. А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. XIV, № 3. – С. 210–215.

9. Белова, А. Н. Диабетическая периферическая нейропатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / А. Н. Белова, М. Н. Кудыкин, Г. Е. Шейко // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 139–151.
10. Белозерцева, Ю. П. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение / Ю. П. Белозерцева, П. П. Курлаев, В. А. Гриценко // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2016. – № 1. – С. 69–78.
11. Берстнева, С. В. Патология ангиогенеза в развитии и прогрессировании диабетических микроангиопатий / С. В. Берстнева, И. И. Дубинина, О. М. Урясьев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – № 16 (3). – С. 273–277.
12. Бирюкова, Е. В. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? / Е. В. Бирюкова, Е. С. Ганненкова, И. В. Соловьева // РМЖ. – 2020. – № 1. – С. 14–19.
13. Бурлева, Е. П. Опыт амбулаторного лечения трофических язв стоп, осложнивших течение сахарного диабета / Е. П. Бурлева, Ю. В. Бабушкина // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – 2018. – № 3 –4 (71–72). – С. 57–65.
14. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов у больных с осложнёнными формами синдрома диабетической стопы / Н. Д. Мухиддинов, А. Т. Азимов, К. Д. Сайхунов, Х. Х. Баротов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2018. – № 2. – С. 48–52.
15. Возможности использования комплексного подхода при лечении хронических ран нижних конечностей в условиях кабинета «Диабетическая стопа» / К. О. Галстян, Н. А. Петунина, Л. В. Недосугова, Н. В. Бревнова // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2015. – № 3–4 (59–60). – С. 58–64.

16. Возможности применения сульфатаиозола серебра в хирургии / Ю. С. Винник, Е. В. Серова, В. А. Куонков, М. Л. Максимов // РМЖ. – 2017. – № 8. – С. 529–532.
17. Вплив вакуумної терапії на морфологічні зміни м'яких тканин ранових дефектів у хворих із синдромом діабетичної стопи / П. О. Герасимчук, В. Г. Власенко, А. В. Павлишин, Д. Б. Фіра // Вісник наукових досліджень. – 2016. – №1. – С. 54–56.
18. Выявление роли метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* и их молекулярногенетических особенностей в развитии гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / О. Е. Хохлова, Я. Ивао, В. В. Камшилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 95–106.
19. Гальчина, Ю. С. Основные методы диагностики синдрома диабетической стопы / Ю. С. Гальчина, Г. Г. Кармазановский, Ю. С. Пасхалова // Медицинская визуализация. – 2016. – № 6. – С. 100–117.
20. Гладких, Р. А. Неоптерин как современный маркер воспаления / Р. А. Гладких, В. П. Молочный, И. В. Полеско // Детские инфекции. – 2016. – № 2. – С. 19–23.
21. Глухов, А. А. Результаты лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы с применением программируемых технологий / А. А. Глухов, В. А. Сергеев, Г. А. Семенова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 6. – С. 63–68.
22. Гордієнко, А. І. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові : Інф. лист / А. І. Гордієнко, В. О. Білоглазов, А. А. Бакова – К. : Укрмедпатентінформ, 2010. – 4 с.
23. Горобейко, М. Б. Медикаментозне лікування ішемії за синдрому діабетичної стопи / М. Б. Горобейко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2014. – №1(46). – С. 28–32.
24. Горобейко, М. Б. Синдром діабетичної стопи. Надумана чи реальна загроза / М. Б. Горобейко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 1 (57). – С. 81–89.

25. Горобейко, М. Б. Системний огляд ефективності місцевого лікування виразок за синдрому діабетичної стопи з позицій доказової медицини / М. Б. Горобейко, З. Г. Крушинська // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 140–147.
26. Грекова, Н. М. Оперативные вмешательства при синдроме диабетической стопы: современная классификация и новые технологии / Н. М. Грекова, Н. Б. Шишменцев, Ю. В. Лебедева // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 5. – С. 106–109.
27. Гривенко, С. Г. Возможные пути совершенствования комплексного лечения трофических язв венозной этиологии и оценки ее эффективности / С. Г. Гривенко, В. В. Изосимов, Э. Э. Умеров // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 8 (4). – С. 36–46.
28. Гриневич, Ю. А. Основы клинической иммунологии опухолей / Ю. А. Гриневич, Л. Я. Каменец – К. : Здоровье, 1986. – С. 56–57.
29. Давиденко, О. П. Синдром диабетической стопы. Его роль и место в современной диабетологии (обзор литературы) / О. П. Давиденко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 1 (15). – С. 16–23.
30. Дамдинов, Р. И. Роль «белков старости» и маркеров дисфункции эндотелия в развитии синдрома диабетической стопы / Р. И. Дамдинов, К. Г. Шаповалов, Н. И. Троицкая // Acta biomedica scientifica. – 2021. – № 6 (3). – С. 77–85.
31. 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.
32. Демина, А. Г. Критерии продолжительности иммобилизации пораженной конечности при диабетической нейроостеоартропатии Шарко / А. Г. Демина, В. Б. Бреговский, И. А. Карпова // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 60–65.

33. Дзюбановский, И. Я. Применение культивированных аллофибробластов в лечении послеоперационных раневых дефектов у больных с осложнениями диабетической стопы / И. Я. Дзюбановский, М. Ю. Крицак // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (12). – С. 24–29.
34. Диабетическая стопа: возможности антибактериальной и антиоксидантной терапии / В. И. Соколова, Д. А. Сычев, М. Б. Бабарина, Е. И. Васильева // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – № 63 (5–6). – С. 10–15.
35. Диагностическая значимость блеббингообразования цитоплазматических мембран в лимфоцитах и нейтрофилах в оценке клинического состояния при синдроме диабетической стопы / А. Ю. Михайлов, Э. В. Халимов, С. Н. Стяжкина [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 3. – С. 12–17.
36. Дибиров, М. Д. Гемодинамические особенности пациентов с гнойно-некротическими осложнениями нейроишемической и ишемической формами синдрома диабетической стопы / М. Д. Дибиров, А. В. Прошин, Р. У. Гаджимурадов // Вестник Новгородского государственного университета. – 2014. – № 78. – С. 50–53.
37. Дибиров, М. Д. Нестандартность хирургической инфекции пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы и специфика ее антибактериальной терапии / М. Д. Дибиров, И. П. Завалий, Т. В. Чепкасов // Вестник Новгородского государственного университета. – 2015. – №2(85). – С. 41–44.
38. Eroшкин, С. Н. Этапы комплексного лечения пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы/ С. Н. Eroшкин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. VII, № 1. – С. 32–38.
39. Ершевская, А. Б. Патогенетические аспекты сахарного диабета I типа: значение инсулиноподобного фактора роста в течение заболевания и формирование осложнений / А. Б. Ершевская, И. П. Лесик // Вестник Новгородского государственного университета. – 2018. – № 2 (108). – С. 49–51.

40. Жадинский, Н. В. Пато- и саногенетические аспекты раневого процесса (обзор литературы) / Н. В. Жадинский, А. Н. Жадинский // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 2 (21). – С. 158–162.

41. Застосування озонотерапії в лікуванні трофічних діабетичних виразок нижніх кінцівок / П. Ф. Колісник, І. В. Баранова, С. П. Колісник [и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 98–105.

42. Земляной, А. Б. Инфекционные осложнения синдрома диабетической стопы. Значимость проблемы резистентности / А. Б. Земляной, Т. А. Зеленина, О. В. Шнейдер // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 88–90.

43. Земляной, А. Б. Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения / А. Б. Земляной, Т. А. Зеленина, В. В. Салухов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 45–51.

44. Земляной, В. П. Морфологический и функциональный мониторинг раневого процесса в оценке эффективности вакуум-терапии ран / В. П. Земляной, А. Б. Сингаевский, В. Б. Кожевников // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 51–55.

45. Иванов, Д. П. Синдром диабетической стопы: классификация и диагностика ишемической формы, современное состояние вопроса / Д. П. Иванов, О. В. Серебрякова, П. А. Иванов // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 111–122.

46. Изменение фагоцитарной активности и эффект прайминга полиморфноядерных лейкоцитов крови при синдроме диабетической стопы / Е. А. Усанова, С. В. Чаусова, Е. Э. Арутюнова [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 2. – С. 49–52.

47. Изосимов, В. В. Возможные пути повышения эффективности комплексного лечения осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В. В. Изосимов, Э. Э. Умеров, С. Г.

Гривенко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 1-2 (67). – С. 49–54.

48. Изосимов, В. В. Особенности репаративных процессов вазотрофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей на фоне их комплексного лечения / В. В. Изосимов, Э. Э. Умеров, С. Г. Гривенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2 (1). – С. 63–70.

49. Изосимов, В. В. Роль некоторых показателей дисфункции эндотелия и системы гемостаза в оценке эффективности комплексного лечения осложнённых форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В. В. Изосимов, Э. Э. Умеров, С. Г. Гривенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 35–42.

50. Иманкулова, А. С. Современные подходы к хирургическому лечению осложненных форм синдрома диабетической стопы / А. С. Иманкулова, У. Т. Наралиев, М. Н. Азимжанова // Медицина Кыргызстана. – 2018. – № 3. – С. 36–39.

51. Иммуотропная терапия в составе комплексного лечения больных с синдромом диабетической стопы / Р. В. Еселевич, А. Н. Липин, Н. В. Рухляда, И. А. Соловьев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3 (152) – С. 49–54.

52. Исследование клинической эффективности и безопасности нового метода разгрузки у больных с синдромом диабетической стопы – пневмоортеза на голеностопный сустав и стопу ТМ Orlett / Г. Ю. Страхова, С. В. Горохов, И. Н. Ульянова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 66–71.

53. Камилов, Ф. Х. Влияние внутридермального введения гиалуроновой кислоты на интенсивность окислительной модификации белков кожи экспериментальных животных / Ф. Х. Камилов, О. М. Капуллер, А. Г. Галеева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 2. – С. 210–213.

54. Кисляков, В. А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению / В. А. Кисляков, В. Н. Оболенский, И. А. Юсупов // РМЖ. – 2015. – № 12. – С. 768–770.
55. Клеточные и молекулярные основы заживления ран / М. И. Завгородняя, Л. В. Макеева, О. С. Славчева, О. Н. Сулаева // Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 19–23.
56. Клинико-морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы / А. Ю. Токмакова, Е. Л. Зайцева, И. А. Воронкова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2018. – № 21 (6). – С. 490–496.
57. 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 им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 63–83.
58. Ключкин, И. В. Ортезы в лечении и профилактике синдрома диабетической стопы / И. В. Ключкин, К. А. Корейба // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 536–541.
59. Кольке, А. А. Целесообразность применения биомедицинских клеточных продуктов у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы) / А. А. Кольке, Е. В. Зиновьев, В. В. Завацкий // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2020. – №7(3). – С. 14–19.
60. Кольке, А. А. Целесообразность применения биомедицинских клеточных продуктов у пациентов с синдромом диабетической стопы / А. А. Кольке, Е. В. Зиновьев, В. В. Завацкий // Скорая медицинская помощь. – 2020. – № 4. – С. 63–69.
61. Комелягина, Е. Ю. Клинико-морфологические параметры и маркеры репарации нейропатических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, Е. А. Коган, М. Б. Анциферов // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 70–76.

62. Комелягина, Е. Ю. Факторы роста в терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (4). – С. 377–383.
63. Комплексна оцінка показників білків гострої фази запалення в діагностиці й прогнозуванні гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету / О. В. Пиптюк, С. М. Василюк, В. О. Пиптюк, С. Б. Телемуха // Вісник наукових досліджень. – 2017. – № 3. – С. 53–55.
64. Комплексное лечение трофических язв и ран у больных с синдромом диабетической стопы / В. А. Ступин, Н. Е. Мантурова, С. В. Горюнов [и др.] // РМЖ. – 2019. – № 11. – С. 44–48.
65. Коненков, В. И. Генные и клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы / В. И. Коненков, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2014. – №1. – С. 63–69.
66. Корейба, К. А. Антиагреганты в комплексной медикаментозной поддержке при синдроме диабетической стопы / К. А. Корейба // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4 (7). – С. 457–462.
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. – № 4 (62). – С. 31–34.
68. Корейба, К. А. Полиморфность микрофлоры раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы / К. А. Корейба, М. Н. Кудыкин, А. Р. Минабутдинов // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 2 (87). – С. 92–96.
69. Кривошеков, Е. П. Патогенетическое лечение осложнений синдрома диабетической стопы / Е. П. Кривошеков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 77–84.
70. Крутиков, Е. С. Динамика сосудистых факторов при лечении микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Е. С. Крутиков, В. А. Житова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – № 27 (6). – С. 60–70.

71. Кузнецов, А. Г. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности моноцитов при поллинозе с сенсibilизацией к пыльце амброзии, который протекает на фоне хронического бескаменного холецистита / А. Г. Кузнецов // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (13). – С. 95–102.

72. Кулбаев, У. А. Оценка лечения больных синдромом диабетической стопы, осложненной некротическим процессом / У. А. Кулбаев, У. Т. Култаев, М. Э. Уулу // Здоровоохранение Кыргызстана. –2021. – № 3. – С. 139–143.

73. Куликова, А. Б. Характеристика и типы реакции иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы / А. Б. Куликова, Л. В. Кочетова // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 2 (76). – С. 72–76.

74. Кулинский, В. И. Биохимические аспекты воспаления. Обзор / В. И. Кулинский // Биохимия. – 2007. – Т. 72, Вып. 6. – С. 733–746.

75. Курлаев, П. П. Антибактериальная терапия гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / П. П. Курлаев, В. А. Гриценко, Ю. П. Белозерцева // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2018. – № 4. – С. 80–87.

76. Курлаев, П. П. Предикторы неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде у больных с гнойно-некротическими осложнениями нейрпатической и нейроишемической форм синдрома диабетической стопы / П. П. Курлаев, В. А. Гриценко, Ю. П. Белозерцева // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2020. – № 4. – С. 4–10.

77. Мадянов, И. В. Синдром диабетической стопы. Фокус на инфицированные язвы. / И. В. Мадянов // Здоровоохранение Чувашии. – 2016. – № 4. – С. 41–45.

78. Максимова, Н. Синдром диабетической стопы: проблемы лечения и возможные пути решения / Н. Максимова // Актуальная эндокринология. – 2016. – № 3. – С. 53–70.

79. Мараев, В. В. Лазерные технологии в лечении больных с синдромом диабетической стопы / В. В. Мараев, А. В. Стешин, М. М. Мусаев // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21, Вып. 3. – С. 44–47.

80. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. В. Жито, А. О. Юсупова, Е. В. Привалова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 15 (6). – 892–899.

81. Математическая модель управления регенерацией тканей у пациентов с синдромом диабетической стопы / К. А. Корейба, И. В. Ключкин, А. Р. Минабутдинов, Е. А. Корейба // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 51–54.

82. Мельничук, Ю. М. Тромбоцитарний фактор росту, як діагностично важливий маркер фізіологічних процесів в організмі людини (огляд літератури) / Ю. М. Мельничук // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1 (110), Вип. 3. – С. 217–221.

83. 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. Костюченка. – 2018. – № 5 (1). – С. 28–33

84. Методи оцінки перебігу ранового процесу / О. С. Проценко, О. В. Шаповал, Г. О. Тесленко, М. О. Родіонов // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Вип. 4. – С. 3–12.

85. Механизмы и факторы ангиогенеза / Е. Н. Шамитова, И. С. Сымулова, М. М. Леванова, Э. А. Кашеварова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9. – С. 30–34.

86. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете / Е. В. Артемова, А. М. Горбачева, Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 366–374.

87. Микробный фактор при синдроме диабетической стопы / К. С. Акышбаева, А. А. Мусаева, Р. Т. Есергенова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2015. – № 12 (175). – С. 9–13.

88. Минаков, О. Е. Синдром диабетической стопы / О. Е. Минаков, А. А. Андреев, А. П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. X, № 2. – С. 165–171.

89. Михайличенко, Ю. В. Роль микровезикул в патогенезе диабетической стопы / Ю. В. Михайличенко, М. И. Михайличенко, Н. Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 3. – С. 72–79.

90. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у лиц с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы / Е. Л. Зайцева, Л. П. Доронина, Р. В. Молчков [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 66–71.

91. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор) / А. А. Супильников, А. А. Девяткин, О. Н. Павлова, О. Н. Гуленко // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2016. – № 3. – С. 144–151.

92. Морфологічне обґрунтування доцільності місцевого застосування комбінації ліастену з левомеколем у комплексному лікуванні гнійних ран / Р. М. Чернопищук, М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, О. Г. Урван // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 305–311.

93. M1/M2 Поляризация моноцитов-макрофагов у больных с синдромом диабетической стопы / К. О. Галстян, Л. В. Недосугова, А. Б. Земляной [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 53–57.

94. 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.

95. Некоторые аспекты современного подхода к местному лечению ран диабетической стопы / Е. П. Кривошеков, Е. Б. Ельшин, С. В. Садчиков [и др.] // *Norwegian Journal of development of the International Science*. – 2018. – № 17. – С. 30–33.
96. Никонорова, В. Г. Факторы роста в восстановлении и формировании кожных рубцов / В. Г. Никонорова, В. В. Криштоп, Т. А. Румянцева // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 101–112.
97. 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. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка*. – 2018. – № 5 (1). – С. 10–15.
98. Обновленные европейские рекомендации по предиабету, сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям: мнение российских экспертов / М. Н. Мамедов, О. А. Шацкая, И. З. Бондаренко [и др.] // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. – 2020. – Т. 8, № 26. – С. 48–64.
99. Объективные методы оценки динамики раневого процесса / М. А. Бородина, Н. Р. Насер, И. М. Батыршин [и др.] // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 61–65.
100. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гаммаглутамилтранспептидазы при различных интоксикациях / Н. А. Терехина, Г. А. Терехин, Е. В. Жидко, О. Г. Горячева // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2019. – № 4. – С. 78–82.
101. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // *Вопросы медицинской химии*. – 1995. – № 1. – С. 24–26.
102. О маркерах воспаления, актуальных в условиях хирургического стационара / Н. В. Шишкин, С. В. Жуков, А. М. Морозов [и др.] // *Московский хирургический журнал*. – 2020. – № 1 (71). – С. 70–77.

103. Оптимизация хирургической тактики при синдроме диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров, Ю. А. Голятин // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – № 43 (2). – С. 313–321.

104. Опыт лечения синдрома диабетической стопы в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова / С. Я. Ивануса, Б. В. Рисман, А. В. Янишевский [и др.] // Медицинский вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. – 2021. – № 3 (5). – С. 20–29.

105. Осинцев, Е. Ю. Опыт местного медикаментозного лечения раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта / Е. Ю. Осинцев, В. А. Мельситов // РМЖ. – 2019. – № 2. – С. 8–11.

106. Особенности заживления ран у больных с нейроэндокринными патологиями / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, В. А. Кадыков [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. XIV, № 3. – С. 237–242.

107. Особенности микробного пейзажа раневой поверхности у больных с синдромом диабетической стопы / А. В. Федосеев, Р. В. Сифоров, А. С. Инютин [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 5–6. – С. 21–24.

108. Особенности микроциркуляции в нижних конечностях на фоне синдрома диабетической стопы / Т. Н. Кузьмина, Н. В. Рогова, И. В. Хохлова, А. А. Вачугова // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 3. – С.38–40.

109. Особливості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи / В. П. Польовий, Б. Кхоршані, В. В. Петринич [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 2 (101). – С. 21–25.

110. Охунов, А. О. Анализ эффективности применения различных методов лечения синдрома диабетической стопы / А. О. Охунов, Ф. М. Абдурахманов // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 73-2. – С. 45–51.

111. Оценка системы гемостаза и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с атеросклерозом непарных висцеральных ветвей брюшной аорты и сахарным диабетом 2 типа / А. С. Кузнецова, А. И. Долгушина,

А. Ю. Савочкина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20), № 3. – С. 400–402.

112. Паршиков, М. В. Ортопедические аспекты классификаций синдрома диабетической стопы / М. В. Паршиков, П. С. Бардюгов, Н. В. Ярыгин // Гений ортопедии. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 173–178.

113. Паршиков, М. В. Ортопедический режим после хирургического лечения статических деформаций переднего отдела стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы / М. В. Паршиков, П. С. Бардюгов // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2021. – № 1 (43). – С. 34–41.

114. Патогенез пресорних виразок у хворих на цукровий діабет і можливості їх профілактики / О. С. Ларін, Є. В. Таран, Т. Ю. Юзвенко [и др.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 1 (38). – С. 58–67.

115. 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. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – № 2. – С. 20–25.

116. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы / Н. В. Максимова, А. В. Люндуп, Р. О. Любимов [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – № 11–12. – С. 110–117.

117. Пациентская модель для хирургического лечения и реабилитации синдрома диабетической стопы / О. В. Зеленова, В. А. Митиш, Ю. С. Пасхалова, С. И. Абрамов // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2018. – № 5 (2). – С. 58–79.

118. Петренко, О. М. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров // Хірургія України. – 2014. – № 2. – С. 65–69.

119. Петрова, В. В. Роль ангиосомально-ориентированного метода эндоваскулярных реваскуляризаций в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / В. В. Петрова, Г. А. Смирнов, М. Н. Аржелас // Раны и

раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2020. – № 7 (1). – С. 36–45.

120. Пилотное исследование безопасности и эффективности ангиогенной терапии при синдроме диабетической стопы / И. Л. Плакса, Н. Д. Мжаванадзе, Р. Е. Калинин [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 559–567.

121. Показания к различным вариантам ортопедической коррекции деформаций стопы при диабетической нейроостеоартропатии / П. С. Бардюгов, М. В. Паршиков, Г. Р. Галстян, Н. В. Ярыгин // Сахарный диабет. – 2020. – № 23 (4). – С. 374–385.

122. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы / П. А. Герасимчук, П. В. Кисиль, В. Г. Власенко, А. В. Павлышин // Вестник РАМН. – 2014. – № 5–6. – С. 107–110.

123. Полунина О. С. Роль современных наружных средств в профилактике и лечении диабетической стопы / О. С. Полунина, Э. Г. Бахмутова, Е. А. Орлова // РМЖ. – 2015. – № 19. – С. 1184–1186.

124. Применение биопластического материала при хронических ранах стопы на фоне сахарного диабета / Е. П. Кривощев, Е. Б. Ельшин, Г. С. Аляпышев, А. В. Посеряев // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2021. – № 11 (6). – С. 61–70.

125. Применение многокомпонентного раневого покрытия в лечении гнойных ран: рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 16–32.

126. Протезно-ортопедическое обеспечение в процессе реабилитации инвалидов с сахарным диабетом / Б. Д. Дувидович, С. В. Сергеев, М. И. Пантелеев, Л. В. Кохненко // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2004. – № 1. – С. 49–51.

127. Регенеративные технологии в лечении синдрома диабетической стопы / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. Д. Мжаванадзе [и др.] // Гены & клетки. – 2017. – Т. XII, № 1. – С. 15–26.

128. Регулирование иммунологического дисбаланса как неотъемлемый элемент комплексного подхода к лечению гнойно-деструктивных форм синдрома диабетической стопы / И. А. Соловьев, А. Н. Липин, Н. В. Рухляда [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 2. – С. 62–68.

129. Резистентные и полирезистентные возбудители гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, А. Н. Якунич, О. О. Максимова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 70–76.

130. Родин, А. В. Возможности применения сульфатаиозола серебра для местного лечения раневой инфекции / А. В. Родин, В. В. Привольнев, А. Н. Барсуков // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2018. – № 1–2 (69–70). – С. 42–50.

131. Рундо, А. И. Влияние фототерапии на интенсивность экспрессии маркера макрофагов MAC387 при синдроме диабетической стопы / А. И. Рундо, В. А. Косинец, И. В. Самсонова // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 5. – С. 570–579.

132. Рундо, А. И. Применение комбинированной фототерапии в комплексном лечении пациентов с осложнениями синдрома диабетической стопы / А. И. Рундо, В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 131–137.

133. Рундо, А. И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы / А. И. Рундо // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 97–104.

134. Сагынбаева, В. Э. Повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов - С1q и С3d как критерий обострения внекишечных проявлений язвенного колита / В. Э. Сагынбаева, Л. Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7 (107). – С. 18–24.

135. Сапожников, А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Дорошевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.

136. Сарбаева, Н. Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н. Н. Сарбаева, Ю. В. Пономарева, М. Н. Милякова // Гены & клетки. – 2016. – Т. XI, № 1. – С. 9–17.

137. Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные заболевания нижних конечностей / К. Г. Корнева, Л. Г. Стронгин, М. С. Пиманкина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 08 (191). – С. 33–41.

138. Свиридов, Н. В. Диабетическая стопа – под контролем / Н. В. Свиридов, М. Б. Горобейко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2018. – № 1 (61). – С. 85–90.

139. Сейдинова, А. Ш. Эпидемиология сахарного диабета в мире и республике Казахстан (обзорная статья) / А. Ш. Сейдинова, И. А. Ишигов, А. Ж. Абылайулы // Вестник КазНМУ. – 2018. – № 1. – С. 250–253.

140. Синдром диабетической стопы: принципы комплексного лечения / О. В. Галимов, В. О. Ханов, Р. Р. Сайфуллин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 61–65.

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

142. Современное патогенетическое лечение ран диабетической стопы / Е. П. Кривошеков, Е. Б. Ельшин, Н. Ф. Ганжа, В. Е. Романов // Sciences of Europe. – 2018. – № 25. – С. 37–40.

143. Современные аспекты антибактериальной терапии в лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы / А. С. Иманкулова, У. Т. Наралиев, М. Н. Азимжанова [и др.] // Вестник КРСУ. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 28–31.

144. Современные аспекты патоморфологии тканей стопы при синдроме диабетической нейроостеоартропатии, в том числе осложненной остеомиелитом (обзор литературы и результаты собственных исследований) / Т. А. Ступина, И. Н. Мезенцев, М. М. Щудло [и др.] // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 282–288.

145. Современные взгляды на причины возникновения и патогенез хронической раны / Ю. М. Гаин, М. А. Герасименко, С. В. Шахрай [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 208–222.

146. Современные методы местного лечения ран при синдроме диабетической стопы / М. М. Мукушев, М. Н. Жумабаев, К. Ж. Нурманов [и др.] // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 26–32.

147. Современные подходы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / А. В. Пикуза, Л. Ф. Рашитов, М. И. Митронин [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 6. – С. 78–79.

148. Современные подходы в лечении синдрома диабетической стопы / Б. В. Рисман, С. Я. Ивануса, А. В. Янишевский, Р. Е. Шаяхметов // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 3. – С. 19–26.

149. Современные подходы к диагностике осложнений синдрома диабетической стопы / И. П. Завалий, Д. А. Швецов, Е. С. Савельев [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2018. – № 6 (112). – С. 54–59.

150. Современные проблемы здоровья людей, страдающих сахарным диабетом: отягощающие факторы развития хирургических осложнений диабетической стопы / О. И. Дубровщик, Г. Г. Мармыш, И. С. Довнар [и др.] // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. – 2020. – Т. 10. – С. 83–94.

151. 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. XXXV, № 1. – С. 12–20.

152. Содержание факторов роста тромбоцитов в плазме и их влияние на диплоидные фибробласты в культуре / К. Н. Конторщикова, Д. Я. Алейник, Е. Р. Эрастов [и др.] // International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2021. – № 4-2 (55). – С. 147–153.

153. Сокрут, В. Н. Роль вегетативной дисфункции в патогенезе различных форм синдрома диабетической стопы / В. Н. Сокрут, С. В. Баркалов // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 34–36.

154. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы / Е. В. Ших, Н. А. Петунина, Л. В. Недосугова [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 210–222.

155. Сравнительный анализ применения непрямых реваскуляризирующих операций у больных с гнойнонекротическими осложнениями синдрома диабетической стопы: рандомизированное клиническое исследование / Б. С. Жакиев, М. М. Мукушев, М. К. Джаканов [и др.] // West Kazakhstan Medical Journal. – 2020. – № 62 (2). – С. 164–175.

156. Степень окислительной модификации белков в тканях крыс при сахарном диабете 2 типа / Е. И. Склярова, Т. Н. Попова, К. К. Шульгин, В. В. Спицина // Вестник современных исследований. – 2017. – № 4-1 (7). – С. 12–15.

157. Строев, Ю. И. От диабетической нейроангиопатии – к диабетической стопе: клиническая патофизиология грозного синдрома / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 2. – С. 74–94.

158. Суковатых, Б. С. Оптимизация лечения гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы / Б. С. Суковатых, Т. А. Панкрушева, С. А. Абрамова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 28–32.

159. Суковатых, Б. С. Роль биопленки микроорганизмов в развитии раневого процесса / Б. С. Суковатых, А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Т. XV, № 1. – С. 92–96.

160. Сучасні підходи до вибору методу лікування ускладнень синдрому стопи діабетика / І. Я. Дзюбановський, І. І. Чонка, Ю. М. Футуйма, М. Ю. Кріцак // Український журнал хірургії. – 2014. – № 2 (25). – С. 72–75.

161. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми / В. О. Шапринський, С. С. Скальський, С. В. Паламарчук, Є. В. Шапринський // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2015. – № 3. – С. 70–73.

162. Тадтаева, Н. Е. Коагуляционные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / Н. Е. Тадтаева, О. О. Басиева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 1. – С. 32–34.

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

164. Троицкая, Н. И. Анализ ассоциации полиморфизмов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с развитием синдрома диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Acta biomedica scientifica. – 2021. – № 6 (4). – С. 18–26.

165. Троицкая, Н. И. Взаимосвязь полиморфизма генов синтазы азота и эндотелина-1 с факторами регуляции сосудистого тонуса при синдроме диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Дальневосточный медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 28–32.

166. Троицкая, Н. И. Генетические предикторы развития синдрома диабетической стопы у мужчин и у женщин / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 3. – С. 1–7.

167. Троицкая, Н. И. Изменения состояния микроциркуляции при синдроме диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 7. – С. 5–8.

168. Троицкая, Н. И. О взаимосвязи полиморфизмов генов VEGFA 634C>G и MMP9 8202A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – № 19 (4). – С. 29–38.

169. Троицкая, Н. И. Распространенность полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов при синдроме диабетической

стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 549–557.

170. Умеров, Э. Э. Особенности морфологической структуры кожи при ишемических трофических язвах с учетом макрофагальной активности воспалительного инфильтрата / Э. Э. Умеров // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4. – С. 89–91.

171. Фактор Виллебранда эндотелиоцитов кровеносных сосудов и его использование в иммуноморфологических исследованиях / Д. Э. Коржевский, О. В. Кирик, Е. Г. Сухорукова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 34–40.

172. Филимонова, Т. А. Васкулоэндотелиальный фактор роста в диагностике диабетической полинейропатии и профилактике синдрома диабетической стопы / Т. А. Филимонова, Ю. В. Каракулова, А. О. Каракулов // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 143–136.

173. Хамдамов, Б. З. Иммунный статус у больных синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей / Б. З. Хамдамов, К. У. Газиев, А. Б. Хамдамов // Биология и интегративная медицина. – 2021. – № 1 (48). – С. 50–69.

174. Чернова, Е. В. Фактор Виллебранда / Е. В. Чернова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 73–80.

175. Шапкин, Ю. Г. Состояние системы гемостаза у больных с синдромом диабетической стопы на фоне хирургического лечения / Ю. Г. Шапкин, Е. В. Ефимов, А. В. Хорошкевич // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 41–45.

176. Швец, Л. И. Лечение нейропатической плантарной язвы при синдроме диабетической стопы (клиническое наблюдение) / Л. И. Швец, Ю. М. Лёвина // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 1 (75) – С. 94–100.

177. Эпидемиология сахарного диабета и промежуточных гипергликемий в Узбекистане (обзор) / З. С. Акбаров, Г. Н. Рахимова, А. В. Алиева [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 5. – С. 57–60.

178. 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.

179. Юдин, В. А. Патофизиологические характеристики заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / В. А. Юдин, А. А. Рудь // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1. – S1–2. – С. 384–387.

180. Явруян, О. А. Выбор тактики хирургического лечения у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы на основе ультразвукового критерия / О. А. Явруян, С. А. Ковалёв, А. Г. Хитарьян // Health and Education Millennium. – 2017. – Т. 19, № 10. – С. 173–175.

181. Abd El-Kader, S. M. Impact of Different Therapeutic Modalities on Healing of Diabetic Foot Ulcers / S. M. Abd El-Kader, E. M. Ashmawy // Eur J Gen Med. – 2015. – Vol. 12 (4). – P. 319–325.

182. Adaptive expression of biofilm regulators and adhesion factors of *Staphylococcus aureus* during acute wound infection under the treatment of negative pressure wound therapy in vivo / T. Li, G. Wang, P. Yin [et al.] // Exp Ther Med. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 512–520.

183. Age-related changes in oxidized proteins / C. N. Oliver, B. W. Ahn, E. J. Moerman [et al.] // The Journal of biological Chemistry. – 1987. – Vol. 262 (12). – P. 5488–5491.

184. Ahmad, J. The diabetic foot / J. Ahmad // Diabetes Metab Syndr. – 2016. – Vol. 10 (1). – P. 48–60.

185. A new low-cost negative-pressure wound therapy versus a commercially available therapy device widely used to treat complex traumatic injuries: a prospective, randomized, non-inferiority trial / F. Kamamoto, A. L. M. Lima, M. R. Rezende [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2017. – Vol. 72 (12). – P. 737–742.

186. Animaw, W. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors / W. Animaw, Y. Seyoum // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (11). – P. e0187670.

187. Anti-biofilm and Antibacterial Activities of Silver Nanoparticles Synthesized by the Reducing Activity of Phytoconstituents Present in the Indian Medicinal Plants / Y. K. Mohanta, K. Biswas, S. K. Jena [et al.] // *Front Microbiol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1143.

188. Antibiotic Resistance in Diabetic Foot Soft Tissue Infections: A Series from Greece / M. Demetriou, N. Papanas, P Panagopoulos [et al.] // *Int J Low Extrem Wounds*. – 2017. – Vol. 16 (4). – P. 255–259.

189. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers / C. M. Zelen, D. P. Orgill, T. Serena [et al.] // *Int Wound J*. – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 307–315.

190. A Review on Potential Role of Silver Nanoparticles and Possible Mechanisms of their Actions on Bacteria / B. Khalandi, N. Asadi, M. Milani [et al.] // *Drug Res (Stuttg)*. – 2017. – Vol. 67 (2). – P. 70–76.

191. Arterial Wall Elastic Properties and Endothelial Dysfunction in the Diabetic Foot Syndrome in Patients With Type 2 Diabetes / A. S. Antonopoulos, G. Siasos, T. Konsola [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38 (11). – P. e180–181.

192. Association between grip strength and diabetes prevalence in black, South-Asian, and white European ethnic groups: a cross-sectional analysis of 418 656 participants in the UK Biobank study / U. E. Ntuk, C. A. Celis-Morales, D. F. Mackay [et al.] // *Diabet Med*. – 2017. – Vol. 34 (8). – P. 1120–1128.

193. Association of Socio-Environmental Determinants with Diabetes Prevalence in the Athens Metropolitan Area, Greece: A Spatial Analysis / A. Faka, C. Chalkias, D. Montano [et al.] // *Rev Diabet Stud*. – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 381–389.

194. Bacterial Profile and Antibiotic Resistance in Patients with Diabetic Foot Ulcer in Guangzhou, Southern China: Focus on the Differences among Different

Wagner's Grades, IDSA / IWGDF Grades, and Ulcer Types / X. Xie, Y. Bao, L. Ni [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8694903.

195. Baltzis, D. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights / D. Baltzis, I. Eleftheriadou, A. Veves // *Adv Ther.* – 2014. – Vol. 31 (8). – P. 817–836.

196. Banerjee, A. T. Differences in prevalence of diabetes among immigrants to Canada from South Asian countries / A. T. Banerjee, B. R. Shah // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35 (7). – P. 937–943.

197. Barman, P. K. Macrophage Dysregulation and Impaired Skin Wound Healing in Diabetes / P. K. Barman, T J. Koh // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 528.

198. Baron, J. M. Optimal support of wound healing: new insights / J. M. Baron, M. Glatz, E. Proksch // *Dermatology.* – 2020. – Vol. 236 (6). – P. 593–600.

199. Bitto, A. Rejuvenation: it's in our blood / A. Bitto, M. Kaeberlein // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 2–4.

200. Bordianu, A. Skin Grafting in the Treatment of Diabetic Foot Soft Tissue Defects / A. Bordianu, F. Bobircă, T. Pătrașcu // *Chirurgia (Bucur).* – 2018. – Vol. 113 (5). – P. 644–650.

201. Boyanova, L. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns / L. Boyanova, I. Mitov // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2013. – Vol. 11 (4). – P. 411–420.

202. Burnham, J. P. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review / J. P. Burnham, M. H. Kollef // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 31 (2). – P. 113–119.

203. Castellano, J. M. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain / J. M. Castellano, E. D. Kirby, T. Wyss-Coray // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72 (10). – P. 1191–1194.

204. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014, Atlanta, GA:

US Department of Health and Human Services [Electronic source]. - 2014. - URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>

205. Certain Aspects of Silver and Silver Nanoparticles in Wound Care: A Minireview [Electronic source] / M. Konop, T. Damps, A. Misicka, L. Rudnicka // Journal of Nanomaterials. – 2016. – Article ID 7614753. - URL: <https://www.hindawi.com/journals/jnm/2016/7614753/>

206. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals / K. M. Eggers, T. Kempf, L. Wallentin [et al.] // Clin Chem. – 2013. – Vol. 59 (7). – P. 1091–1098.

207. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010 / E. W. Gregg, Y. Li, J. Wang [et al.] // N Engl J Med. – 2014.– Vol. 370 (16). – P. 1514–1523.

208. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study / K. H. Park, J. B. Kwon, J. H. Park [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2019. – Vol. 156. – P. 107861.

209. Comparison of the clinical effectiveness of different off-loading devices for the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis / J. K. Morona, C. I. Franks, R. P. Betts [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2013. – Vol. 29 (3). – P. 183–193.

210. Corre, J. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? / J. Corre, B. Hébraud, P. Bourin // Stem Cells Transl Med. – 2013. – Vol. 2 (12). – P. 946–952.

211. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review / C. S. Ng, J. Y. C. Lee, M. P. Toh, Y. Ko // Diabetes Res Clin Pract. – 2014. – Vol. 105 (2). – P. 151–163.

212. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients / L. Rizzo, A. Tedeschi, E. Fallani [et al.] // J Low Extrem Wounds. – 2012. – Vol. 11 (1). – P. 59–64.

213. Cytotoxicity of silver dressings on diabetic fibroblasts / S-B. Zou, W-Y. Yoon, S-K. Han [et al.] // *Int Wound J.* – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 306–312.
214. Dabbs, D. J. *Diagnostic immunohistochemistry* / D. J. Dabbs. – London : Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
215. de Oliveira, A. L. Treatment of the diabetic foot by offloading: a systematic review / A. L. de Oliveira, Z. Moore // *J. Wound Care.* – 2015. – Vol. 24 (12). – P. 560–562.
216. Determinants of testosterone levels in human male obesity / M. Bekaert, Y. V. Nieuwenhove, P. Calders [et al.] // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 50 (1). – P. 202–211.
217. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care / M. Peyrot, K. Kovacs Burns, M. Davies [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2013. – Vol. 99 (2). – P. 174–184.
218. Diabetes incidence and prevalence in Hong Kong, China during 2006-2014 / J. Quan, T. K. Li, H. Pang [et al.] // *Diabet Med.* – 2017. – Vol. 34 (7). – P. 902–908.
219. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing / K. M. Pickwell, V. D. Siersma, M. Kars [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2013. – Vol. 29 (5). – P. 377–383.
220. Diabetic Foot Infections. StatPearls [Electronic source] / H. M. Murphy-Lavoie, A. Ramsey, M. Nguyen, S. Singh // StatPearls Publishing. - 2020. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>
221. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update / L. R. Braun, W. A. Fisk, H. Lev-Tov [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2014. – Vol. 15 (3). – P. 267–281.
222. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention / A. Alavi, R. G. Sibbald, D. Mayer [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 70 (1). – № 1. – P. e1–e18.
223. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications* / A. J. M. Boulton, D. G. Armstrong, R. S. Kirsner [et al.] // American Diabetes Association. – 2018. – 20 pp.

224. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review / F. L. Game, J. Apelqvist, C. Attinger [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 154–168.

225. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma to Enhance Healing of Diabetic Foot Ulcers in Patients with Concomitant Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia / N. Kontopodis, E. Tavlas, G. Papadopoulos [et al.] // *Int J Low Extrem Wounds.* – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 45–51.

226. Efficacy of A Novel Smart Polymeric Nanodrug In The Treatment Of Experimental Wounds In Rats / E. V. Silina, N. E. Manturova, V. I. Vasin [et al.] // *Polymers (Basel).* – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 1126.

227. 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.

228. Evidence for silver in wound care - meta-analysis of clinical studies from 2000-2015 / J. Dissemond, J. G. Böttrich, H. Braunwarth [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2017. – Vol. 15(5). – P. 524–535.

229. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review / S. A. Bus, R. W. van Deursen, D. G. Armstrong [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2016. – Vol. 32. – Suppl 1. – P. 99–118.

230. Frykberg, R. G. Management of Diabetic Foot Ulcers: A Review/ R. G. Frykberg, J. Banks // *Fed Pract.* – 2016. – Vol. 33 (2). – P. 16–23.

231. Giannopoulos, S. Diabetes mellitus: an important risk factor for peripheral vascular disease / S. Giannopoulos, E. J. Armstrong // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2020. – Vol. 18 (3). – P. 131–137.

232. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.

233. Glovaci, D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / D. Glovaci, W. Fan, N. D. Wong // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – Vol. 21 (4). – P. 21.

234. Golan, Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections / Golan Y. // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68, Suppl. 3. – P. S206–S212.

235. Growth factors for treating diabetic foot ulcers / A. J. Marti-Carvajal, C. Gluud, S. Nicola [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015 (10). – P. CD008548.

236. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers / M. Qi, Q. Zhou, W. Zeng [et al.] // *Front Biosci. (Landmark Ed).* – 2018. – Vol. 23 (2). – P. 310-317.

237. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) / B. A. Lipsky, É. Senneville, Z. G. Abbas [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. – Vol. 36 (S1). – P. e3280.

238. Han, G. Chronic wound healing: a review of current management and treatments / G. Han, R. Ceilley // *Adv. Ther.* – 2017. – Vol. 34 (3). – P. 599–610.

239. Healing enhancement of diabetic wounds by locally infiltrated epidermal growth factor is associated with systemic oxidative stress reduction / A. G. Ojalvo, J. B. Acosta, Y. M. Marí [et al.] // *Int Wound J.* – 2017. – Vol. 14 (1). – P. 214–225.

240. High Frequency of Silver Resistance Genes in Invasive Isolates Belonging to Genera *Enterobacter* and *Klebsiella* / S. Sütterlin, M. Dahlö, C. Tellgren-Roth, W. Schaal // *The Journal of hospital infection.* – 2017. – Vol. 96 (3). – P. 256–261.

241. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation [Electronic source]. – 2021. - URL: <https://www.diabetesatlas.org>

242. Implementation of the American Diabetes Association's Standards of Medical Care post-Medicare Part D: The case of statin utilization in the elderly with diabetes / Z. K. Lu, M. Li, W. D. Maxwell, R. M. Schulz // *Res Social Adm Pharm.* – 2016. – Vol. 12 (3). – P. 419–427.

243. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. S7–S14.

244. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers / Z. Li, S. Guo, F. Yao [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2013. – Vol. 27 (4). – P. 380–382.

245. Indicators for comparing the incidence of diabetic amputations: a nationwide population-based register study / K. Winell, M. Venermo, T. Ikonen, R. Sund // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2013. – Vol. 46 (5). – P. 569–574.

246. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection / N. Saltoglu, O. Ergonul, N. Tulek [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2018. – Vol. 70. – P. 10–14.

247. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide / D. K. Wukich, D. G. Armstrong, C. E. Attinger [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (9). – P. 2862–2871.

248. In situ treatment with novel microbiocide inhibits methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine wound infection model / J. P. Hoffmann, J. K. Friedman, Y. Wang [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 3106.

249. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review / E. J. G. Peters, B. A. Lipsky, É. Senneville [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. – Vol. 36, Suppl 1. – P. e3282.

250. Intrinsic Coagulation Cascade Factors and Hemostatic Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Peripheral Artery Disease / R. E. Kalinin, I. A. Suchkov, N. D. Mzhavanadze [et al.] // *Novosti Khirurgii.* – 2018. – Vol. 26 (5). – P. 547–554.

251. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction / M. Çiftel, H. Ertuğ, M. Parlak [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* – 2014. – Vol. 11 (1). – P. 19–25.

252. Jones, L. A. Spectrophotometric Studies of Some 2,4-Dinitrophenylhydrazones / L. A. Jones, J. C. Holmes, R. B. Seligman // *Analytical Chemistry.* – 1956. – Vol. 28 (2). – P. 191–198.

253. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 511–540.

254. Lang, T. A. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines / T. A. Lang, D. G. Altman // *Medical Writing.* – 2016. – Vol. 25 (3). – P. 31–36.

255. Lindsay, S. The detrimental impact of extracellular bacterial proteases on wound healing / S. Lindsay, A. Oates, K. Bourdillon // *Int Wound J.* – 2017. – Vol. 14 (6). – P. 1237–1247.

256. Lower extremity amputation rates in people with diabetes as an indicator of health systems performance. A critical appraisal of the data collection 2000-2011 by the Organization for Economic Cooperation And Development (OECD) / F. Carinci, M. M. Benedetti, N. S. Klazinga, L. Uccioli // *Acta Diabetol.* – 2016. – Vol. 53 (5). – P. 825–832.

257. Macrophage-Mediated Inflammation in Normal and Diabetic Wound Healing / A. E. Boniakowski, A. S. Kimball, B. N. Jacobs [et al.] // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199. – P. 17–24.

258. Management of wound biofilm Made Easy / T. Bjarnsholt, T. Eberlein, M. Malone, G. Schultz [Electronic source] // London: Wounds International. – 2017. – Vol. 8 (2). – URL: www.woundsinternational.com

259. Mani, A. Evaluation of In-vitro Anti-Inflammatory Activity of Silver Nanoparticles Synthesised using Piper Nigrum Extract /A. Mani // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology.* – 2015. – Vol. 06 (02). – P. 000268.

260. Martinson, M. A comparative analysis of skin substitutes used in the management of diabetic foot ulcers / M. Martinson, N. Martinson // *J Wound Care.* – 2016. – Vol. 25, Suppl. 10. – P. S8–S17.

261. McCague, A. A. Case of Argyria and Acute Leukopenia Associated with the Use of an Antimicrobial Soft Silicone Foam Dressing / A. McCague, V. C. Joe // *J Burn Care Res.* – 2016. – Vol. 37 (5). – P. e493–496.

262. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing / S. Patel, S. Srivastava, M. R. Singh, D. Singh // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 112. – P. 108615.

263. Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital / N. Djahmi, N. Messad, S. Nedjai [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2013. – Vol. 19 (9). – P. E398–404.

264. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome / B. Bruhn-Olszewska, A. Korzon-Burakowska, M. Gabig-Ciminska [et al.] // *Acta Biochim Pol.* – 2012. – Vol. 59 (4). – P. 507–513.

265. Novel antimicrobial peptides formulated in chitosan matrices are effective against biofilms of multidrug-resistant wound pathogens / J. A. Neff, D. F. Bayramov, E. A. Patel, J. Miao // *Mil. Med.* –2020. – Vol. 185, Suppl. 1. – P. 637–643.

266. Off-loading strategies in diabetic foot syndrome-evaluation of different devices / J. Götz, M. Lange, S. Dullien [et al.] // *Int Orthopaed.* – 2017. – Vol. 41 (2). – P. 239–246.

267. Omadacycline for acute bacterial skin and skin structure infections / F. M. Abrahamian, G. Sakoulas, E. Tzani [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 69, Suppl. 1. – P. S23–S32.

268. On behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease [Electronic source] / S. A. Bus, L. A. Lavery, M. Monteiro-Soares [et al.] // 2019. - URL: <https://www.iwgdfguidelines.org>

269. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review / R. O. Forsythe, J. Apelqvist, E. J. Boyko [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. e3278.

270. Pharmacological control of inflammation in wound healing / S. K. Shukla, A. K. Sharma, V. Gupta, M.H. Yashavarddhan // *J. Tissue Viability.* – 2019. – Vol. 28 (4). – P. 218–222.

271. Pokorna, J. Importance of education in the prevention of diabetic foot syndrome. / J. Pokorna // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2017. – Vol. 38 (4). – P. 255–256.

272. Prevalence and awareness of diabetes mellitus among a rural population in China: results from Liaoning Province / X. Zhou, H. Guan, L. Zheng [et al.] // *Diabet Med.* – 2015. – Vol. 32 (3). – P. 332–342.

273. Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden / S. P. O. Jansson, K. Fall, O. Brus [et al.] // *Diabet Med.* – 2015. – Vol. 32 (10). – P. 1319–1328.

274. Prevalence and risk factors of diabetes and impaired fasting glucose among university applicants in Eastern China: findings from a population-based study / C. Hao, C. Zhang, W. Chen, Z. Shi // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31 (10). – P. 1194–1198.

275. Prevalence of diabetes in Malaysia and usefulness of HbA1c as a diagnostic criterion / W. M. Wan Nazaimoon, S. H. Md Isa, W. B. Wan Mohamad [et al.] // *Diabet Med.* – 2013. – Vol. 30 (7). – P. 825–828.

276. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases / R. Topor-Madry, B. Wojtyniak, K. Strojek [et al.] // *Diabet Med.* – 2019. – Vol. 36 (10). – P. 1209–1216.

277. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in the adult population of the Basque Country, Spain / A. Aguayo, I. Urrutia, T. González-Frutos [et al.] // *Diabet Med.* – 2017. – Vol. 34 (5). – P. 662–666.

278. Prevalence of food insecurity in patients with diabetes in western Kenya / S. Cheng, J. Kamano, N. K. Kirui [et al.] // *Diabet Med.* – 2013. – Vol. 30 (6). – e215–222.

279. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents / N. C. Schaper, J. J. Van Netten, J. Apelqvist [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2016. – P. 32, Suppl. 1. – P. 7–15.

280. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study / M. Ndosì, A. Wright-Hughes, S. Brown [et al.] // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35 (1). – P. 78–88.

281. Qing, C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound / C. Qing // *Chin J Traumatol.* – 2017. – Vol. 20 (4). – P. 189–193.

282. Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic / A. N. Paisley, S. Kalavalapalli, C. P. K. Subudhi [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2012. – Vol. 96 (1). – P. e1–3.

283. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications / S. K. Nethi, S. Das, C. R. Patra, S. Mukherjee // *Biomater. Sci.* – 2019. – Vol. 7. – P. 2652–2674.
284. Recurrence of Critical Limb Ischemia After Endovascular Intervention in Patients with Diabetic Foot Ulcers / M. Meloni, V. Izzo, L. Giurato [et al.] // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. – 2018. – Vol. 7 (6). – P. 171–176.
285. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection / M. T. V. Quilici, F. de S. Del Fiol, A. E. Vieira, M. I. Toledo // *J Diabetes Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 8931508.
286. SCAI expert consensus statement for infrapopliteal arterial intervention appropriate use / B. H. Gray, L. J. Diaz-Sandoval, R. S. Dieter [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2014. – Vol. 84 (4). – P. 539–545.
287. Schilcher, K. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies / K. Schilcher, A. R. Horswill // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2020. – Vol. 84 (3). – P. e00026–19.
288. Seuring, T. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review / T. Seuring, O. Archangelidi, M. Suhrcke // *Pharmacoeconomics.* – 2015. – Vol. 33 (8). – P. 811–831.
289. Short and Long Term Mortality Rates after a Lower Limb Amputation European / L. V. Fortington, J. H. B. Geertzen, J. J. van Netten [et al.] // *Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2013. – Vol. 46 (1). – P. 124–131.
290. Siegel, H. J. Silver negative pressure dressing with vacuum-assisted closure of massive pelvic and extremity wounds / H. J. Siegel, D. F. Herrera, J. Gay // *Clin Orthop Relat Res.* – 2014. – Vol. 472 (3). – P. 830–835.
291. “Smart” polymer enhances the efficacy of topical antimicrobial agents / C. C. De Silva, N. Israni, A. Zanwar [et al.] // *Burns.* – 2019. – Vol. 45 (6). – P. 1418–1429.
292. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* – 2021. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. S4–S6.

293. Survival of diabetes patients with major amputation is comparable to malignant disease / M. Hoffmann, P. Kujath, A. Flemming [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* – 2015. – Vol. 12 (4). – P. 265–271.

294. Synthetic molecular evolution of host cell-compatible, antimicrobial peptides effective against drug-resistant, biofilm-forming bacteria / C. G. Starr, J. Ghimire, S. Guha [et al.] // *Proc. Natl Acad Sci USA.* – 2020. – Vol. 117 (15). – P. 8437–8448.

295. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011 / C. Heidemann, Y. Du, R. Paprott [et al.] // *Diabet Med.* – 2016. – Vol. 33 (10). – P. 1406–1414.

296. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus / K. Bakker, J. Apelqvist, B. A. Lipsky, J. J. Van Netten // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2016. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 2–6.

297. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors / S. E. Gardner, S. L. Hillis, K. Heilmann [et al.] // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62. – P. 923–930.

298. The Potential of Silver Nanoparticles for Antiviral and Antibacterial Applications: A Mechanism of Action / A. Salleh, R. Naomi, N. D. Utami [et al.] // *Nanomaterials (Basel).* – 2020. – Vol. 10 (8). – P. 1566.

299. The prevalence of Type 2 diabetes and related complications in a nationally representative sample of adults aged 50 and over in the Republic of Ireland / M. L. Tracey, S. M. McHugh, C. M. Buckley [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2016. – Vol. 33 (4). – P. 441–445.

300. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers / M. Erdogan, M. Kulaksizoglu, A. Tetik [et al.] // *Foot (Edinb).* – 2018. – Vol. 37. – P. 5–10.

301. Thermal co-reduction approach to vary size of silver nanoparticle: its microbial and cellular toxicology / N. Dasgupta, S. Ranjan, B. Rajendran [et al.] // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2016. – Vol. 23 (5). – P. 4149–4163.

302. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing / W. X. Hong, M. S. Hu, M. Esquivel [et al.] // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2014. – Vol. 3 (5). – P. 390–399.

303. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing / L. X. Zhan, B. C. Branco, D. G. Armstrong, J. L. Mills Sr // *J Vasc Surg.* – 2015. – Vol. 61 (4). – P. 939–944.

304. Thirteen-year trends in the prevalence of diabetes in an urban region of Switzerland: a population-based study / C. de Mestral, S. Stringhini, I. Guessous, F. R. Jornayvaz // *Diabet Med.* – 2020. – Vol. 37 (8). – P. 1374–1378.

305. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review / T. Hirase, E. Ruff, S. Surani, I. Ratnani // *World J Diabetes.* – 2018. – Vol. 9 (10). – P. 172–179.

306. Trends in prevalence and incidence of type 2 diabetes among adults in Beijing, China, from 2008 to 2017 / Z. Wang, Y. Wu, J. Wu [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2021. – Vol. 38 (9). – P. e14487.

307. Using a Contradictory Approach to Treat a Wound Induced by Hematoma in a Patient With Antiphospholipid Antibody Syndrome Using Negative Pressure Wound Therapy: Lessons Learnt / M. Y. Jang, J. P. Hong, A. Bordianu, H. S. Suh // *Int J Low Extrem Wounds.* – 2015. – Vol. 14 (3). – P. 303–306.

308. Veves, A. The Diabetic Foot. Medical and Surgical Management / A. Veves, J. M. Giurini, R. J. Guzman // *Humana Cham.* – 2018. – 515 pp.

309. Weledji, E. P. Treatment of the diabetic foot — to amputate or not? / E. P. Weledji, P. Fokam // *BMC Surg.* – 2014. – Vol. 14. – P. 83.

310. Zheng, Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. H. Ley, F. B. Hu // *Nat Rev Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14(2). – P. 88–98.

Приложение А
(рекомендуемое)

**Акт внедрения алгоритма комплексного лечения осложненного синдрома
диабетической стопы в ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница
скорой медицинской помощи № 6»**

«Утверждаю»
Заместитель главного врача
по медицинской части
ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая
больница скорой медицинской помощи № 6»
Влахов А.К.

« » 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

диссертационной работы **Калиниченко Алексея Павловича** «Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы»

1. **Предложения для внедрения:** Алгоритм комплексного лечения осложненного синдрома диабетической стопы.
2. **Учреждение – разработчики, авторы:** институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии №2 – профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калиниченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
3. **Источники информации:** 1. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome / A.P. Kalinichenko, S.H. Hryvenko, E.E. Umerov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 404–408.
2. Калиниченко А.П. Клиническая оценка эффективности использования сульфатиазола серебра при лечении больных с синдромом диабетической стопы / А.П. Калиниченко, С.Г. Гривенко, К.В. Усачев // Сборник трудов Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 4 февраля 2022. – Том II, С. 100–103.
4. **Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** хирургическое отделение №2 ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6».
5. **Формы внедрения:** в практическую работу при комплексном лечении больных с осложненным синдромом диабетической стопы.
6. **Сроки внедрения:** 2019-2021 гг.
7. **Эффективность внедрения:** Применение предложенного алгоритма способствовало ускорению выздоровления больных с осложненным синдромом диабетической стопы и уменьшению затрат на их лечение.
8. **Ответственный за внедрение:**

Заведующий хирургическим
отделением №2

  Власов Н.В.

Приложение Г
(рекомендуемое)

**Акт внедрения алгоритма комплексного лечения осложненного синдрома
диабетической стопы в ГБУЗ РК «Алуштинская центральная
городская больница»**

«Утверждаю»

Главный врач

ГБУЗ РК «Алуштинская центральная
городская больница»
Новицкий И.В.

_____ 2022 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

диссертационной работы *Калиниченко Алексея Павловича* «Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы»

- 1. Предложения для внедрения:** Алгоритм комплексного лечения осложненного синдрома диабетической стопы.
- 2. Учреждение – разработчики, авторы:** институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии №2 – профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калиниченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
- 3. Источники информации:** 1. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome / A.P. Kalinichenko, S.H. Hryvenko, E.E. Umerov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 404–408.
2. Калиниченко А.П. Клиническая оценка эффективности использования сульфата серебра при лечении больных с синдромом диабетической стопы / А.П. Калиниченко, С.Г. Гривенко, К.В. Усачев // Сборник трудов Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 4 февраля 2022. – Том II, С. 100–103.
- 4. Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** хирургическое отделение ГБУЗ РК «Алуштинская центральная городская больница».
- 5. Формы внедрения:** в практическую работу при комплексном лечении больных с осложненным синдромом диабетической стопы.
- 6. Сроки внедрения:** 2019-2021 гг.
- 7. Эффективность внедрения:** Применение предложенного алгоритма способствовало ускорению выздоровления больных с осложненным синдромом диабетической стопы и уменьшению затрат на их лечение.
- 8. Ответственный за внедрение:**

Заведующий хирургическим
отделением

Поярко А.Я.

Приложение Д
(рекомендуемое)

Акт внедрения разгрузочного ортеза собственной конструкции в ГБУЗ РК
«Алуштинская центральная городская больница»

«Утверждаю»

Главный врач

ГБУЗ РК «Алуштинская центральная
городская больница»

Новицкий И.В.



_____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

диссертационной работы *Калиниченко Алексея Павловича* «Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы»

1. **Предложения для внедрения:** Разгрузочный ортез собственной конструкции.
2. **Учреждение – разработчики, авторы:** институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии №2 – профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калиниченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
3. **Источники информации:** 1. Калиниченко А.П. Эффективность применения разгрузочного ортеза в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / А.П. Калиниченко, С.Г. Гривенко, Э.Э. Умеров // Тезисы III съезда хирургов ПФО, 7 октября 2022 г. – Нижний Новгород – С. 125–127.
2. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome / A.P. Kalinichenko, S.H. Hryvenko, E.E. Umerov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 404–408.
4. **Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** хирургическое отделение ГБУЗ РК «Алуштинская центральная городская больница».
5. **Формы внедрения:** в практическую работу при комплексном лечении больных с осложненным синдромом диабетической стопы.
6. **Сроки внедрения:** 2019-2021 гг.
7. **Эффективность внедрения:** Применение предложенного разгрузочного ортеза позволяет повысить эффективность комплексного лечения, уменьшить сроки пребывания больных в стационаре и сократить расходы на лечение пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы.
8. **Ответственный за внедрение:**

Заведующий хирургическим
отделением

Поярко А.Я.

Приложение Ж
(рекомендуемое)

Акт внедрения разгрузочного ортеза собственной конструкции в ГБУЗ РК
«Сакская районная больница»

«Утверждаю»

Главный врач

ГБУЗ РК «Сакская районная больница»

Герасименко В.Н.



_____ 2022г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

диссертационной работы *Калиниченко Алексея Павловича*
«Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы»

- 1. Предложения для внедрения:** Разгрузочный ортез собственной конструкции.
- 2. Учреждение – разработчики, авторы:** институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии № 2 - профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калиниченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
- 3. Источники информации:** 1. Калиниченко А.П. Эффективность применения разгрузочного ортеза в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / А.П. Калиниченко, С.Г. Гривенко, Э.Э. Умеров // Тезисы III съезда хирургов ПФО. 7 октября 2022 г. – Нижний Новгород - С. 125- 127.
2. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome A.P. Kalinichenko/ S.H. Hryvenko. E.E. Umerov [et al.] International Journal of Biomedicine. - 2022. - Vol. 12(3). – P. 404-408.
- 4. Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** хирургическое отделение ГБУЗ РК «Сакская районная больница».
- 5. Формы внедрения:** в практическую работу при комплексном лечении больных с осложненным синдромом диабетической стопы.
- 6. Сроки внедрения:** 2019-2021 гг.
- 7. Эффективность внедрения:** Применение предложенного разгрузочного ортеза позволяет повысить эффективность комплексного лечения, уменьшить сроки пребывания больных в стационаре и сократить расходы на лечение пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы.
- 8. Ответственный за внедрение:**

Заведующий хирургическим
отделением

Оцебрик В.В.

Приложение И
(рекомендуемое)

**Акт внедрения алгоритма комплексного лечения осложненного синдрома
диабетической стопы в ГБУЗ РК «Сакская районная больница»**

«Утверждаю»
Главный врач
ГБУЗ РК «Сакская районная больница»
Трасименко В.Н.



_____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

диссертационной работы *Калиниченко Алексея Павловича* «Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы»

- 1. Предложения для внедрения:** Алгоритм комплексного лечения осложненного синдрома диабетической стопы.
- 2. Учреждение – разработчики, авторы:** институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии №2 – профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калиниченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
- 3. Источники информации:** 1. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome / A.P. Kalinichenko, S.H. Hryvenko, E.E. Umerov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 404–408.
2. Калиниченко А.П. Клиническая оценка эффективности использования сульфатиазола серебра при лечении больных с синдромом диабетической стопы / А.П. Калиниченко, С.Г. Гривенко, К.В. Усачев // Сборник трудов Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 4 февраля 2022. – Том II, С. 100–103.
- 4. Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** хирургическое отделение ГБУЗ РК «Сакская районная больница».
- 5. Формы внедрения:** в практическую работу при комплексном лечении больных с осложненным синдромом диабетической стопы.
- 6. Сроки внедрения:** 2019-2021 гг.
- 7. Эффективность внедрения:** Применение предложенного алгоритма способствовало ускорению выздоровления больных с осложненным синдромом диабетической стопы и уменьшению затрат на их лечение.
- 8. Ответственный за внедрение:**

Заведующий хирургическим
отделением



Оцебрик В.В.

Приложение Л
(рекомендуемое)

**Акт внедрения алгоритма комплексного лечения осложненного синдрома
диабетической стопы на кафедре базисной и клинической фармакологии**

«Утверждаю»

Первый заместитель директора
по учебно-методической работе
Института «Медицинская академия
имени С.И. Георгиевского»

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

д-р. мед. наук, проф. Н.В. Рымаренко



_____ 2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Название предложения для внедрения:** Алгоритм комплексного лечения осложненного синдрома диабетической стопы.
2. **Учреждение в котором проводится разработка, адрес, фамилия, имя, отчество авторов:** Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии №2 – профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калиниченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
3. **Источники информации:** 1. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome / A.P. Kalinichenko, S.H. Hryvenko, E.E. Umerov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 404–408. 2. Калиниченко А.П. Динамика маркера окислительного стресса в процессе репаративной регенерации у пациентов с синдромом диабетической стопы /А.П. Калиниченко, С.Г. Гривенко, Э.Э. Умеров // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22., № 3. – С. 56–57.
4. **Внедрено на кафедре:** базисной и клинической фармакологии
5. **Включено в:** лекционный курс и практические занятия для студентов 3 курса по теме «Антисептики и дезинфицирующие средства. Синтетические химиотерапевтические антибактериальные средства».
6. **Результаты внедрения:** Использование предлагаемых материалов в учебном процессе позволяет углубить знания студентов по фармакологии противомикробных средств (сульфатиазол серебра).
7. **Сроки внедрения:** январь 2023 г. по настоящее время
8. **Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** кафедра базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», протокол № 1 от 20.01.2023 г.
9. **Замечания и предложения организации, которая внедрила разработку:** Существенных замечаний нет.

Зав. кафедрой базисной и клинической фармакологии
д-р. мед. наук

_____ 2023 г.

И.И. Фомочкина

Приложение М
(рекомендуемое)

**Акт внедрения алгоритма комплексного лечения осложненного синдрома
диабетической стопы на кафедре общей и клинической патофизиологии**

«Утверждаю»

Первый заместитель директора
по учебно-методической работе
Института «Медицинская академия
имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
д-р. мед. наук, проф. Н.В. Рымаренко



_____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Название предложения для внедрения:** Диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса при синдроме диабетической стопы.
2. **Учреждение в котором проводится разработка, адрес, фамилия, имя, отчество авторов:** Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета, кафедра хирургии №2 – профессор Гривенко Сергей Геннадиевич, Калининченко Алексей Павлович (295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7).
3. **Источники информации:** 1. The Morphological Rationality for the Expediency of Topical Application of Silver Sulfathiazole in Patients with Diabetic Foot Syndrome / A.P. Kalinichenko, S.H. Hryvenko, E.E. Umerov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2022. – Vol. 12(3). – P. 404–408. 2. Калининченко А.П. Динамика маркера окислительного стресса в процессе репаративной регенерации у пациентов с синдромом диабетической стопы /А.П. Калининченко, С.Г. Гривенко, Э.Э. Умеров // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22., № 3. – С. 56–57.
4. **Внедрено на кафедре:** общей и клинической патофизиологии.
5. **Включено в:** лекционный курс и практические занятия для студентов 3 курса по теме «Воспаление. Патофизиология раневого процесса».
6. **Результаты внедрения:** Использование предлагаемых материалов в учебном процессе позволяет углубить знания студентов о патофизиологических аспектах раневого процесса.
7. **Сроки внедрения:** декабрь 2022г. по настоящее время.
8. **Базовое учреждение, в котором производилось внедрение:** кафедра общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», протокол №12 от 25.11.2022
9. **Замечания и предложения организации, которая внедрила разработку:** Существенных замечаний нет.

Зав.кафедрой общей и клинической
патофизиологии, д-р мед. наук, профессор
_____ 2022 г.

А.В. Кубышкин