

На правах рукописи

КАЛИНИЧЕНКО АЛЕКСЕЙ ПАВЛОВИЧ

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

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Симферополь – 2023

Работа выполнена в Институте «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Гривенко Сергей Геннадиевич

Официальные оппоненты: **Галимов Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО

Курлаев Петр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2023 г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета 24.2.318.03 в Институте «Медицинская академия имен С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (295051 г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7) и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года
Ученый секретарь диссертационного совета,
к.мед.н., доцент

Кушнир К. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Дедов И. И. и соавт., 2017; Галстян Г. Р. и соавт., 2018; Сейдинова А. Ш. и соавт., 2018; Saeedi P. et al., 2019; Абдуллозода С. М., 2021). 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 (Ahmad J., 2016; Минаков О. Е. и соавт., 2017; Иванов Д. П. и соавт., 2018; Veves A., 2018; Bus S. A. et al., 2019).

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 (Грекова Н. М. и соавт., 2016; Forsythe R. O. et al., 2020; Дамдинов Р. И. и соавт., 2021; Михайлов А. Ю. и соавт., 2021; Standards of Medical Care in Diabetes-2021). Согласно современным научным позициям, ведущими патогенетическими звеньями развития СДС являются ишемия, нейропатия и инфекция (Белозерцева Ю. П. и соавт., 2016; Ndosí M. et al., 2018; Земляной А. Б. и соавт., 2020; Алимханов О. О., 2021; Берстнева С. В. и соавт., 2021).

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 (Bus S. A. et al., 2016; Götz J. et al., 2017; Бельская Г. Н. и соавт., 2018; Глухов А. А. и соавт., 2018; Giannopoulos S., 2020; Ивануса С. Я. и соавт., 2021). Бактериальная инфекция является одним из трех ведущих патогенетических факторов, выделенных в докладе международной рабочей группы по проблемам СДС (Ahmad J., 2016; Schaper N. C. et al., 2016). 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 (Кривошеков Е. П. и соавт., 2018; Курлаев П. П. и соавт., 2018; Соколова В. И. и соавт., 2018; Хохлова О. Е. и соавт., 2019; Lipsky V.

A. et al., 2020; Peters E. J. G. et al., 2020). 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 (Braun L. R. et al., 2014; Чернопищук Р. М. и соавт., 2015; Стеценко Б. Г. и соавт., 2018; Кривошеков Е. П. и соавт., 2021; Мукушев М. М. и соавт., 2021). В последнее время все большее внимание исследователей привлекает возможность использования с этой целью сульфатаиозола серебра (СТС) (Винник Ю. С. и соавт., 2017; Родин А. В. и соавт., 2018; Осинцев Е. Ю. и соавт., 2019; Ступин В. А. и соавт., 2019). 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 (Alavi A. et al., 2014; Зайцева Е. Л. и соавт., 2015; Завгородняя М. И. и соавт., 2016; Воронцов А. В. и соавт., 2018; Проценко О. С. и соавт., 2019; Польовий В. П. и соавт., 2020). Представления о протекании репаративных процессов при СДС постоянно изменяются, что обусловлено появлением высоко резистентной микрофлоры, применением новых лечебных средств, результатами научных исследований (Комелягина Е. Ю. и соавт., 2015; Супильников А. А. и соавт., 2016; Demetriou M. et al., 2017; Токмакова А. Ю. и соавт., 2018; Patel S. et al., 2019; Троицкая Н. И. и соавт., 2021). Кроме того, патофизиологические закономерности развития и течения воспалительных и гемостатических реакций при СДС остаются мало изученными.

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 (Клюшкин И. В. и соавт., 2013; Baltzis D. et al., 2014; Юдин В. А. и соавт., 2018; Boulton A. J. M. et al., 2018; Murphy-Lavoie H. M. et al., 2020; Троицкая Н. И. и соавт., 2021).

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 (Game F. L. et al., 2016; Frykberg R. G. et al., 2016; Everett E. et al., 2018; Пиптюк О. В. и соавт., 2017; Троицкая Н. И. и соавт., 2021). 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. 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. 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.).

Апробация работы. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, методы и методология исследования. В диссертационной работе приведены 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 в сочетании с сердечной недостаточностью II–III ст., хроническими болезнями почек 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 (Родин А.В. и соавт., 2018).

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. У 124 больных с СДС выявлено 315 сопутствующих заболеваний и патологических состояний, то есть в среднем на одного человека приходилось 2,54 случая. При оценке коморбидных состояний соответственно достоверно чаще выявлялись пациенты с индексом коморбидности Чарльстона более 3 баллов ($p < 0,05$). 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%). По течению заболевания группы были сопоставимы. На время госпитализации 29 (23,39%) больных принимали сахароснижающие препараты, а 95 (76,61%) – находились на инсулинотерапии в разной комбинации. По выраженности клинических синдромов у пациентов основной группы по СДС имели место следующие формы: 5 (8,06%) больных – нейропатическая форма (НПФ) СДС; 30 (48,39%) – нейроишемическая (смешанная) форма (СФ) СДС; 27 (43,55%) – ишемическая форма (ИФ) СДС. Соответственно, у пациентов группы сравнения имели место следующие формы: 4 (6,45%) больных – НПФ СДС; 30 (48,39%) – СФ СДС и 28 (45,16%) – ИФ СДС. В соответствии с классификацией степени повреждения по Meggitt-Wagner исследуемые больные отвечали Iб–IV ст. Особенностью исследования было включение в него только пациентов с признаками инфекционного поражения мягких тканей нижних конечностей с разной степенью гнойно-деструктивных изменений. Клинически раны оценивали на основании общепринятых клинико-морфологических критериев: признаков перифокального воспаления, очищения раны, появление и выполнение раны грануляциями, контракции раны, краевой эпителизации. Исследование соответствовало всем этическим нормам и нормативным документам РФ, основным положением Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине. 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.).

Для разгрузки пораженной конечности использовался ортез авторской конструкции, состоящий из лонгеты, установленной на костыле, и закрепленных к лангете двух лямок-фиксаторов.

Больные основной группы и группы сравнения прошли одинаковое обследование, согласно клинических рекомендаций по диагностике и лечению

СДС (Галстян Г.Р. и соавт., 2015). Во время операции высекали ткани раны из поверхностного и глубокого слоя язвы для морфологического исследования с последующим изготовлением гистологических препаратов и окраской гематоксилином и эозином (Сапожников А.Г. и соавт., 2000). 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 (Dabbs D.J., 2006), 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.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода по принципу-сандвича (Гордиенко, А.И. и соавт., 2010), с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech.Inc., США).

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли с помощью метода селективной преципитации в присутствии полиэтиленгликоля с последующим определением концентрации протеина в преципитате с помощью модифицированной методики (Гриневич Ю.А. и соавт., 1986), используя спектрофотометр СФ-46 (ЛОМО, Россия).

Интенсивность окислительной модификации белков (ОМБ) в сыворотке крови определяли по методу (Дубининой Е.Е. и соавт., 1995) на спектрофотометре СФ-16.

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

Концентрацию тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AB) определяли методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сендвич», используя наборы «Quantikine® Human PDGF-AB Immunoassay» (R&D Systems, Inc., США).

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 СФ СДС, а у больных второй (II) клинической группы (n=32) – ИФ СДС. Распределение этих больных было осуществлено также на 2 подгруппы (А и Б) в зависимости от проводимого лечения. Пациенты IA (n=22) и ПА (n=18) подгруппы, получали лечение согласно разработанному алгоритму с использованием СТС в качестве местной терапии. Подгруппы IB (n=16) и ПБ (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.

Полученные данные статистически обработаны с использованием методов вариационной и описательной статистики (Lang T.A. et al., 2016) с помощью пакета статистического анализа Statistica 5.0, MS Excel XP.

Результаты исследований и их обсуждение. Разгрузку пораженной конечности предлагаемым ортезом проводили после хирургической обработки гнойно-некротических очагов у больных основной группы со 2-х суток послеоперационного периода. Применение ортеза обеспечило заживление трофических язв (ТЯ) и ран у 100% пациентов; повышение опорной способности конечности достигнуто у 96,1%; повышение мобильности констатировано у 73,1%; а улучшение психоэмоционального состояния диагностировано у 65,4%. В то же время у больных, группы сравнения, наблюдали замедление процессов заживления ран и ТЯ или колебания динамики заживления в связи с травматизацией скомпрометированной области стопы в процессе ходьбы.

Клиническая оценка репаративной регенерации ран и ТЯ при использовании СТС у больных с НПФ СДС позволила установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($7,80 \pm 1,53$ против $14,00 \pm 3,16$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($9,00 \pm 2,22$ 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 ($9,20 \pm 2,33$ против $17,75 \pm 2,59$ суток). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе ($5,40 \pm 1,25$ против $7,50 \pm 1,19$ суток в группе сравнения). Другие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации ($11,25 \pm 2,29$ против $19,00 \pm 2,00$ суток) и средние сроки пребывания в стационаре ($10,20 \pm 2,33$ против $19,00 \pm 2,00$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер при сопоставлении с группой сравнения.

Клиническое обследование больных с СФ СДС, у которых комплексная программа лечения включала местное использование СТС, также позволило установить статистически достоверное более быстрое исчезновение гиперемии ($6,63 \pm 0,49$ против $13,73 \pm 1,84$ суток в группе сравнения), а также менее продолжительные сроки исчезновения инфильтрации и отека ($9,00 \pm 0,49$ 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 ($10,53 \pm 0,72$ против $18,03 \pm 1,66$ суток). Ускорение процессов появления грануляционной ткани также было более выраженным в основной группе ($5,27 \pm 0,49$ против $8,93 \pm 1,18$ суток в группе сравнения). Другие соответствующие критерии клинического анализа заживления ран, такие как, средние сроки начала эпителизации ($11,15 \pm 0,69$ против $19,28 \pm 1,92$ суток) и средние сроки пребывания в стационаре ($11,07 \pm 0,74$ против $18,67 \pm 1,78$ суток соответственно), в основной группе носили более позитивный характер при сопоставлении с группой сравнения.

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

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. ИГХА способствовал выделению различных типов макрофагов (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 (НФ) 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 функционально активные (ФА) формы МФ с высокой экспрессией. Дополнительно нами определялся коэффициент активности МФ (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 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. 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 ФА клеток составило $22,98 \pm 1,70$, НФ 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 ФА клеток составило $19,96 \pm 1,66$, НФ 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. 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.

Корреляция между сочетанными маркерами острофазных белков крови и клиническими симптомами позволяет предсказывать течение воспаления при 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 СРБ 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 СРБ, как у пациентов с ИФ СДС, так и с СФ СДС. Вместе с тем, отмечены существенные отличия в динамике снижения концентраций СРБ 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 подгрупп. В процентном отношении это составило 35% при СФ СДС и 25% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций СРБ диагностировано у больных IB ($18,25 \pm 1,73$ против $13,86 \pm 1,23$) и ИБ ($28,21 \pm 2,34$ 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 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±1,44) клинических подгрупп. В процентном отношении это составило 57% при СФ СДС и 41% при ИФ СДС соответственно. Несколько меньшее падение концентраций СРБ диагностировано у больных ИБ (18,25±1,73 против 9,92±0,91) и ПБ (28,21±2,34 против 19,77±1,82) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 46% при СФ СДС и 30% при ИФ СДС соответственно.

Уровень неоптерина также 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±0,41 против 0,93±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±0,34 против 0,93±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±0,41 против 4,27±0,35) и IIА (4,53±0,34 против 3,67±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 ИБ (5,72±0,39 против 4,63±0,36) и ПБ (4,29±0,32 против 3,76±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±0,41 против 2,65±0,19) и IIА (4,53±0,34 против 3,07±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 ИБ (5,72±0,39 против 3,40±0,25) и ПБ (4,29±0,32 против 3,28±0,25) клинических подгрупп при сопоставлении с исходными значениями. В процентном отношении это составило 40% при СФ СДС и 24% при ИФ СДС соответственно.

В генезе патологических изменений со стороны сосудистого русла при СДС существенную роль отводят эндотелиальной дисфункции. Одним из наиболее информативных маркеров эндотелиальной дисфункции является ФВ. В первые сутки превышение уровней показателей ФВ по отношению к контролю составило более 2,2-2,3 раза, как при СФ СДС (1,610±0,120 против 0,700±0,200), так и при ИФ СДС (1,590±0,120 против 0,700±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 IIB 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 $1,590 \pm 0,120$).

В многокомпонентной системе клеточной регуляции процессов репарации тканей организма, в том числе и при СДС, важная роль принадлежит факторам роста. В начальных стадиях ренераторных процессов именно PDGF, отводится ведущее значение за счет стимуляции МФ. 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 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 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).

Определение содержания ЦИК при многих нозологиях в настоящее время рассматриваются как важный прогностический признак течения заболевания. 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 ПА ($58,85 \pm 5,03$ против $45,62 \pm 3,74$) клинических подгрупп. 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.

Известно, что избыточная генерация свободных радикалов ответственна за развитие дисфункции эндотелия, модификации липопротеинов, гипервязкости и гиперкоагуляции при СД. Ранним маркером окислительного стресса принято считать ОМБ, которая играет ключевую роль в молекулярных механизмах оксидантного стресса. 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 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 ПБ ($136,4 \pm 10,2$ 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 ПБ ($136,4 \pm 10,2$ 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.

Проведя анализ и обобщение полученных результатов исследования, можно сделать обобщающий вывод, что использование СТС в лечении гнойно-воспалительных процессов 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 свободно радикального 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 1), который может быть использован в практической работе врачей-хирургов для прогнозирования характера течения гнойно-воспалительных поражений стопы при СДС.

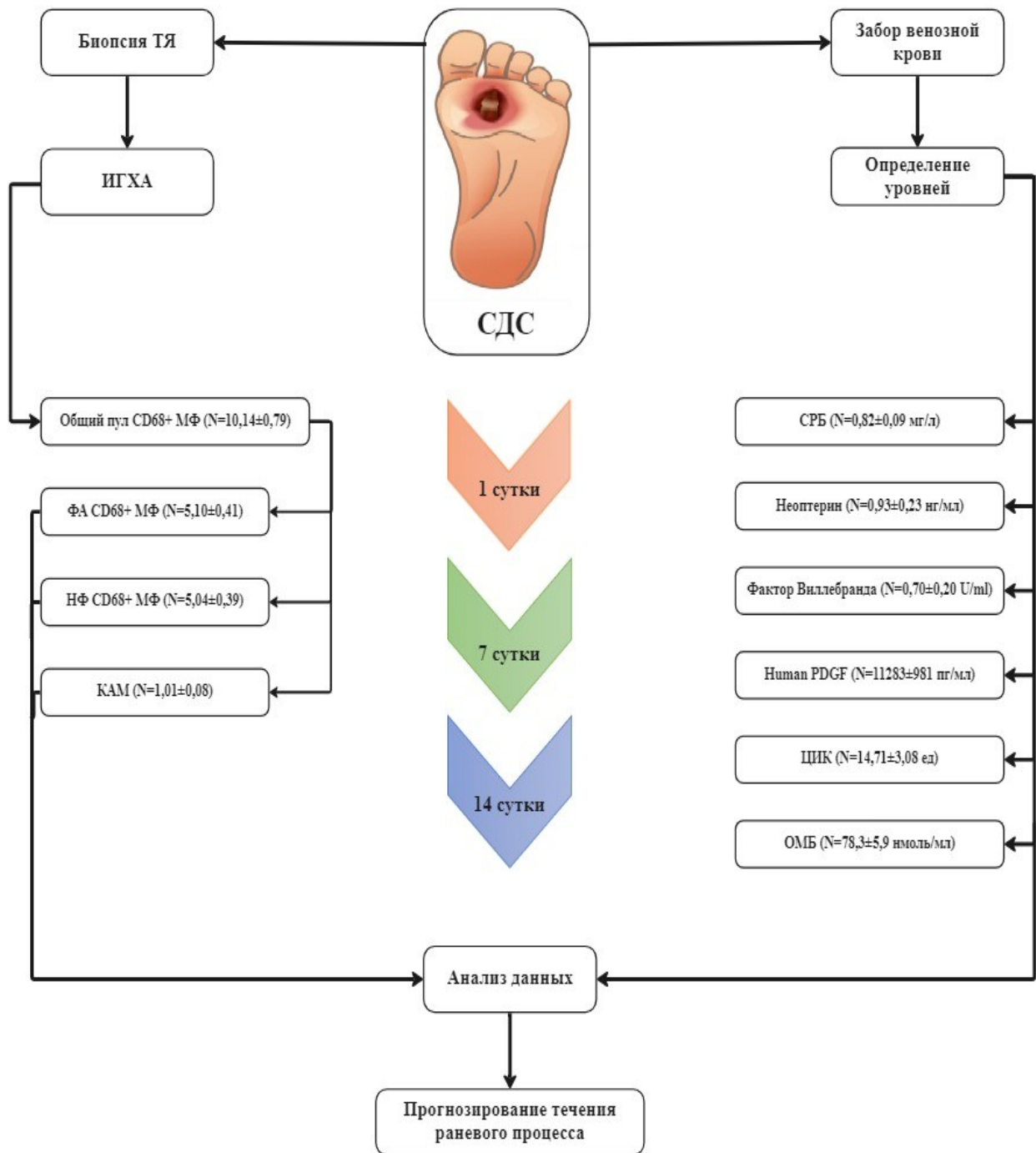


Рисунок 1 – Диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса при осложненном СДС

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 Iб–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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Калиниченко А. П.** Особенности динамики маркеров воспаления при местном лечении осложнённых форм синдрома диабетической стопы / **А. П. Калиниченко**, С. Г. Гривенко, Э. Э. Умеров // Медицинский вестник МВД – 2022. – №6(121). – С. 11–14. (*В Перечне российских рецензируемых научных изданий с 01.02.2022 по состоянию на 25.04.2023 № 1551*).
2. **Калиниченко А. П.** Мониторинг молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении синдрома стопы диабетика / **А. П. Калиниченко**, С. Г. Гривенко, Э. Э. Умеров // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т.25, №4. – С. 23–29. (*В Перечне российских рецензируемых научных изданий с 01.02.2022 по состоянию на 25.04.2023 № 2461*).

3. **Kalinichenko A. P.** 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 Biomedecine. – 2022. – V. 12(3). – P. 404–408.
4. **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, 2022. – Том II, С. 100–103.
5. **Калиниченко А. П.** Морфологические особенности течения раневого процесса при синдроме диабетической стопы / **А. П. Калиниченко**, С. Г. Гривенко, К. В. Усачев // Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского. – 2022. – №1. – С. 273–274.
6. **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.
7. **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.
8. **Калиниченко А. П.** Изменение содержания циркулирующих иммунных комплексов под влиянием местной терапии при синдроме диабетической стопы / **А. П. Калиниченко**, С. Г. Гривенко, Э. Э. Умеров // Материалы международной научно-практической конференции «Физико-химическая биология как основа современной медицины», 28 октября 2022 г. – Минск. – С. 90–94.
9. **Калиниченко А. П.** Иммуногистохимическое обоснование целесообразности использования сульфатиазола серебра при комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы / **А. П. Калиниченко**, С. Г. Гривенко, Э. Э. Умеров // Сборник трудов по материалам Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения ран мягких тканей», – 13 октября 2022 г. – Курск. – С. 8–12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ИГХА – иммуногистохимический анализ;
 ИФ – ишемическая форма СДС;
 КАМ – коэффициент активности макрофагов;
 МФ – макрофаги;
 НПФ – нейропатическая форма СДС;
 НФ – низко функциональные МФ со слабой экспрессией;
 ОМБ – окислительная модификация белков;
 СД – сахарный диабет;

СД – синдром диабетической стопы;

СРБ – С-реактивный белок;

СТС – сульфатиазол серебра;

СФ – смешанная (нейроишемическая) форма СДС;

ТЯ – трофическая язва;

ФА – функционально активные формы МФ с высокой экспрессией;

ФВ – фактор Виллебранда;

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы;

PDGF-AB – тромбоцитарный фактор роста