

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Байрамкулов Энвер Далхатович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И
РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
СТОПЫ**

14.01.17 - хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.Н. Стяжкина,
Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Кирьянов Николай
Александрович

Ижевск - 2019

Содержание

Введение	5
Глава I. Современное состояние проблемы диабетической стопы, методы лечения и медико-социальная реабилитация больных (обзор литературы).....	10
1.1. Общая характеристика синдрома диабетической стопы.....	10
1.2. Этиология и патогенез синдрома диабетической стопы.....	13
1.3. Клинико-морфологическая характеристика синдрома диабетической стопы.....	22
1.4. Лечение синдрома диабетической стопы.....	31
1.5. Профилактика и реабилитация больных с синдромом диабетической стопы.....	44
Глава II. Материал и методы исследования.....	48
Глава III. Результаты собственных исследований.....	51
3.1. Анализ клинического материала.....	51
3.2. Клиническая характеристика синдрома диабетической стопы.....	57
3.3. Результаты лабораторных исследований.....	65
3.4. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с синдромом диабетической стопы	76
Глава IV. Морфологическая характеристика синдрома диабетической стопы	83
Глава V. Результаты комплексного лечения и реабилитации больных с синдромом диабетической стопы.....	106
5.1. Методы органосохранной хирургической тактики у больных с синдромом диабетической стопы	107
5.2. Использование антиоксидантов в комплексном лечении диабетической стопы.....	109
5.3. Использование иммунотерапии в комплексном лечении	

диабетической стопы.....	110
5.4. Использование иммунотерапии в сочетании с антиоксидантами в комплексном лечении диабетической стопы	111
5.5. Реабилитация больных с синдромом диабетической стопы.....	112
Глава VI. Результаты исследования коморбидной патологии у больных с синдромом диабетической стопы	114
Глава VII. Качество жизни больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы.....	121
Обсуждение полученных результатов.....	129
Выводы.....	131
Практические рекомендации.	
Список используемой литературы	133

Список сокращений

СД - сахарный диабет

ЛПУ - лечебно-профилактические учреждения

СДС - синдром диабетической стопы

ДОАП - диабетическая остеоартропатия

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ДС - диабетическая стопа

ОЦК - объем циркулирующей крови

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Синдром диабетической стопы (СДС) наиболее часто встречаемое осложнение сахарного диабета (СД).

Согласно докладу исследовательской группы ВОЗ, понятие "Синдром диабетической стопы" определяется, как самостоятельное осложнение СД, наряду с диабетическим поражением глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем (ВОЗ, 1987). Это "комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, связанный с диабетической нейропатией, микро- и/или макроангиопатией, на фоне которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы". Любой из этих факторов может играть ведущую роль, хотя, обычно, все они присутствуют в той или иной степени [118, 89].

Хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы - одна из серьезных проблем практической хирургии.

Возникновение ишемической гангрены, нейропатической язвы, прогрессирующее развитие некроза и инфекции при абсцессах и флегмонах приводит к ампутации конечности на уровне бедра более чем у 40% пациентов. Количество продолженных, вторичных некрозов после локальных операций на стопе составляет 30%, а послеоперационная летальность при высоких ампутациях в некоторых ЛПУ достигает 45%. Это обусловлено атипичным течением раневого процесса при сахарном диабете на фоне поздних осложнений диабета, связанных с аутоиммунными, гемореологическими и другими нарушениями обмена, которые неизбежны при этом заболевании [71, 223, 195].

Количество больных, умерших в течение 4-х лет после высокой ампутации, составляет 54,6% [55].

Частота диабетических поражений стопы возрастает и это связано со многими причинами: рост заболеваемости сахарным диабетом; общее старение населения; увеличение длительности течения сахарного диабета в

результате увеличения продолжительности жизни больных. Так, признаки нейропатии наблюдаются у 25% больных сахарным диабетом с длительностью заболевания 10 лет и у 50% больных после 20 лет заболевания [152, 94, 194, 189].

Осложненные случаи гнойно-некротического процесса на фоне нейро- и ангиопатии требуют госпитализации продолжительностью от 30-40 дней до 2 месяцев. На долю больных сахарным диабетом с заболеваниями периферических сосудов и нейропатией приходится 20,85% всех "диабетических" койко-дней. Половина пациентов, которые перенесли тяжелый гнойно-некротический процесс на фоне нейроишемической формы синдрома диабетической стопы, умирают в течение первого года после операции [88, 172].

Социальная и экономическая значимость проблемы диабетической стопы велика. Внедрение новых высокотехнологичных методов ранней диагностики и комплексного хирургического лечения позволит значительно улучшить прогноз, лечение и реабилитация у больных с СДС [2].

Цель исследования: улучшение диагностики и результатов лечения больных с синдромом диабетической стопы с включением высокотехнологичных методов.

Задачи исследования

1. Изучить динамику токсикологических, иммунологических, клинических показателей у больных с синдромом диабетической стопы при лечении стандартными методами и при проведении комплексной терапии с использованием комбинации ронколейкина и мексидола в сравнительном аспекте.
2. Изучить морфологические особенности, иммуногистохимические изменения в мягких тканях диабетической стопы при стандартном лечении и при комплексной терапии с использованием комбинации ронколейкина и

мексидола для оценки тяжести раневого процесса и эффективности проводимого лечения.

3. Изучить структуру коморбидной патологии у больных с синдромом диабетической стопы.

4. Оценить ближайшие, отдаленные результаты и качества жизни при синдроме диабетической стопы.

5. Разработаны оптимальные варианты реабилитации больных с синдромом диабетической стопы.

Научная новизна

1. Использованы ронколейкин и антиоксиданты в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы.

2. Разработаны оптимальные варианты медико-социальной реабилитации больных с синдромом диабетической стопы (преимущество, сроки, объемы протезирования).

3. Впервые использованы иммуногистохимические методы исследования мягких тканей стопы. Доказана положительная динамика морфологических изменений в мягких тканях диабетической стопы при комплексной терапии мексидолом и ронколейкином.

4. Доказана клиническая результативность использованной системы комплексного лечения синдрома диабетической стопы.

Практическая значимость работы

Определен лечебно-диагностический комплекс у больных с СДС с использованием рекомбинантной цитокиноterapiи в модификации с антиоксидантным препаратом мексидол. На основании проведенного клинико-морфологического исследования с применением иммуногистохимии разработаны критерии оценки тяжести раневого процесса и методика лечения синдрома диабетической стопы, что необходимо для выработки дальнейшей тактики лечения.

Полученные данные могут быть использованы врачами-хирургами для лечения больных синдромом диабетической стопы и прогнозирования риска возможных осложнений.

Полученные клинические данные подтверждают эффективность применения антиоксидантов при комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Применение предложенных методов детоксикации и иммуномодуляции позволило сократить количество осложнений и длительность лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. использование комплексной терапии с включением мексидола и ронколейкина повышает эффективность лечения синдрома диабетической стопы, сокращается продолжительность пребывания больных в стационаре, уменьшается число гнойно-некротических осложнений, уменьшается количество ампутаций, улучшает процессы регенерации;
2. морфологические и иммуногистохимические исследования раневых процессов мягких тканей при синдроме СДС подтверждают эффективность комплексного лечения с включением мексидола и ронколейкина. При этом быстро купируется отек, сосудистые нарушения, снижается интенсивность и распространенность воспалительных реакций, уменьшается количество гнойно-некротических процессов. Результаты иммуногистохимического исследования указывают на высокий индекс пролиферации (Ki-67) и высокий индекс апоптоза (P53) при комплексном лечении;
3. у больных с синдромом диабетической стопы выявлен высокий уровень коморбидности (14-23 бала). Наиболее высокий уровень коморбидности отмечается у женщин старшей возрастной группы 60 и более лет. Применение высокотехнологичных методов диагностики, иммунокоррекции и детоксикации улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения и качество жизни.

Внедрение результатов исследования

Полученные данные диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре общей, факультетской и госпитальной хирургии Ижевской государственной медицинской академии. Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе гнойного травматолого-ортопедического отделения № 2 ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница».

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

Материалы диссертации апробированы на заседании кафедры факультетской хирургии Ижевской государственной медицинской академии.

Личный вклад автора в исследование. Автором лично проведены клинические и морфологические исследования. Осуществлялся контроль динамики клинического состояния больных до, вовремя и после лечения. Лично автором проводились операции некрэктомии, ампутации конечностей, забор материала для гистологического исследования, приготовление гистологических срезов, их окраска и оценка патоморфологических изменений операционного материала. Полученные данные автор обработал методами вариационной статистики.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных по теме диссертации

Материалы доложены: на втором международном конгрессе АСТАОР, Москва, 2012г.; на Всероссийской конференции с международным участием «Физиологические проблемы адаптации», Ставрополь, 2013г.; на XXVI международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы», Новосибирск, 2013г.; на II межрегиональной научно-практической конференции «Медицинская наука: взгляд в будущее», Ставрополь, 2014г.; на научно-практической конференции врачей

Карачаево-Черкесской республики с международным участием, Черкесск, 2012г., 2014г.; национальной научно-практической конференции «Наука, образование, общество», Ставрополь, 2017г.; международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология», Ставрополь, 2018г.; XXVII Российском симпозиуме с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии с участием эндокринологов», Судак, 2017г.; II съезде хирургов, Нижний Новгород, 2018г.; XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии «Калининские чтения», Саранск, 2018г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 171 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 60 рисунками и 30 таблицами. Библиография включает 230 источника, из них 163 - отечественных и 67 - зарубежных авторов.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА, СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика синдрома диабетической стопы.

Сахарный диабет – это хроническое заболевание, в основе которого лежит абсолютная или относительная недостаточность инсулина в организме. Дефицит инсулина приводит к нарушению углеводного обмена, развивается хроническая гипергликемия, нарушаются функции сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, глаз. В настоящее время сахарный диабет занимает первое место среди эндокринной патологии. Сахарный диабет не только медицинская, но и социальная проблема [93, 156, 87, 20, 230, 198, 222, 228, 204, 186].

По данным ВОЗ во всем мире отмечается увеличение количество больных сахарным диабетом, что на данный момент составляет 150 млн. чел. Увеличение количество больных сахарным диабетом обусловлено малоподвижным образом жизни, ожирением, нарушением питания и увеличением продолжительности жизни [151,12, 67, 213].

Сахарный диабет приводит к инвалидизации больных, частым летальным исходам. Более чем у 50 % больных развивается диабетическая ангиопатия [101, 42, 99, 39, 135].

У 3-50% больных диабетом возникают гнойно-некротические осложнения на стопе (трофическая язва и гангрена), а также проводится

ампутация конечностей. Стоимость данной операции и реабилитации после нее очень высокая, что наносит ощутимый материальный ущерб. Сама ампутация изменяет социальный статус больного. Все эти факторы очень часто приводят больных, переживших данную процедуру, к тяжелой депрессии [58, 54, 120, 32, 78, 77, 216].

Ампутация одной конечности ведет к возрастанию нагрузки на контралатеральную конечность, в результате чего многократно увеличивает риск развития язвенных дефектов. По данным ряда авторов частота повторных ампутаций в течение 5 лет у больных СД достигает 14-49% [28, 127, 207].

Синдром диабетической стопы включает в себя ряд анатомо-функциональных нарушений стопы у больного СД, что связано с диабетической нейропатией, остеоартропатией, ангиопатией. Следствием этих изменений является развитие гнойно-некротических процессов. СДС обуславливает примерно треть госпитализаций больных СД. Количество послеоперационных осложнений достигает 38%. В последующие 5 лет после высокой ампутации выживает не более 25% больных [63, 68, 174, 206, 196, 86, 172].

Количество больных синдромом диабетической стопы растет из года в год, что связано со следующими процессами: общим старением населения, увеличением продолжительности жизни, курением, деформацией стопы, неправильно подобранной обувью, хронической недостаточностью кровообращения в нижних конечностях [63].

1.2. Этиология и патогенез синдрома диабетической стопы (СДС).

Этиология и патогенез синдрома диабетической стопы сложны и связаны с диабетической ангиопатией, нейропатией и диабетической остеоартропатией. Диабетическая ангиопатия встречается у 70-90% больных. Она подразделяется на макроангиопатию (артерии и артериолы) и микроангиопатию (капилляры). Диффузность поражения сосудов по мнению

ряда авторов обусловлена тремя факторами: степенью декомпенсации сахарного диабета, давностью заболевания и факторами риска (ожирение, табакокурение, артериальная гипертензия, дислипидемия). Особенность поражений сосудистой системы при СД заключается в том, что у молодых людей даже с длительно существующим диабетом ангиопатии могут ограничиться только поражением капилляров и артериол, в то время как у больных старшего возраста микроангиопатии довольно часто сочетаются с атеросклеротическими проявлениями [112, 124, 104, 197, 202, 173].

Дистальная форма поражения артерий при диабете встречается в 20 раз чаще. Клинические проявления при диабетической ангиопатии характеризуются отсутствием пульса на артериях стопы, болями в покое, перемежающей хромотой или нарушением кровообращения [131, 123, 38, 182, 105, 75, 139].

На фоне поражения магистральных сосудов конечностей и диабетической микроангиопатии стоп происходит подавление тканевого метаболизма и развивается критическая ишемия. Критическая ишемия у больных диабетической стопой характеризуется нарушением биологических свойств крови, внутрисосудистой гиперкоагуляцией, расстройствам функции эндотелия сосудов, нарушением транспорта кислорода и его утилизации тканями [144, 81, 184, 179, 187, 104, 212, 215].

Диабетическая остеоартропатия. Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) – это прогрессирующая деструкция одного или многих суставов на фоне неврологического дефицита. Частота развития диабетической остеоартропатии составляет 0,7 - 6,8 %. Причинами развития ДОАП являются гормональный и костный факторы. Недостаточность инсулина приводит к подавлению активности костных клеток, а также к нарушениям процесса остеогенеза и костного ремоделирования. Второй фактор – это сосудистый, который встречается у половины больных диабетом. При диабете наблюдается диффузный остеопороз и остеопения. Нарушение

костных структур приводит к изменениям биомеханизма стопы [161, 97, 34, 224, 171].

Диабетическая нейропатия. Диабетическая нейропатия обусловлена нарушениями функций нервной системы, а именно сенсорной, моторной и автономной (вегетативной). Диабетическая нейропатия встречается в 13-54% случаях у больных сахарным диабетом первого типа, в 17-45% случаях у больных сахарным диабетом второго типа. Диабетическое поражение стоп в 50-70% случаев развивается вследствие выраженных неврологических расстройств, при этом важна роль как сенсомоторной, так и автономной нейропатии. Диабетическая полинейропатия способствует развитию нарушений микроциркуляции, язвенных дефектов и (или) деструктивных процессов в костях стоп [152, 150, 94, 210, 183, 214].

Выделяют две формы сенсорной нейропатии: острую и хроническую. Острая нейропатия возникает в результате метаболических изменений. Хроническая сенсорная нейропатия развивается при нарушениях всех видов чувствительности: температурной, болевой, вибрационной [47, 225].

Выделяют три стадии диабетической нейропатии: субклиническая стадия, стадия клинических проявлений и стадия осложнений. В основе поражения нервной системы лежат метаболические и сосудистые расстройства. Это приводит к нарушению интраневрального кровотока, хронической гипоксии, функциональным и структурным изменениям нерва, снижению скорости проведения импульсов по волокнам. Происходит сегментарная демиелинизация нервных волокон. Одной из составляющих диабетической нейропатии является компрессия нервных стволов в костно-фасциальных образованиях (тоннельный синдром) [47, 148, 66, 161, 191, 221].

Гипергликемия при СД является важным фактором индукции окислительного стресса, играющего существенную роль в развитии

многочисленных осложнений диабета. Образующиеся при автоокислении глюкозы свободные радикалы приводят к повреждению фосфолипидного слоя плазматических мембран клеток. Данная закономерность особенно заметна в отношении диабетической нейропатии, что связано с особой чувствительностью нервной ткани к окислительному стрессу. Показано, что оксидантное повреждение нейронов наступает даже в ответ на кратковременные эпизоды постпрандиальной гипергликемии [7, 8, 18].

Показано, что нейропатия вызывает снижение потоотделения, служит причиной появления гиперкератоза и образования трещин – входных ворот инфекции. Таким образом, диабетическая нейропатия приводит к резорбции костей и гангренозным изменениям даже при сохранном магистральном кровотоке [80, 161, 138].

Особенности инфекционного поражения стопы при СД. К инфекционным поражениям стопы при СД относят следующие патологические процессы: паронихии, целлюлиты, миозиты, абсцессы, некротизирующие фасцииты, септические артриты, тендовагиниты, остеомиелиты. Наиболее частым поражением стопы при СД считается глубокая инфицированная центральная язва. Крайним проявлением гнойно-некротических процессов в стопе является гангрена. Наиболее частой и опасной локализацией гнойно-некротического процесса стопы при сахарном диабете является I палец, поражение II-V пальцев стопы встречается реже и протекает более благоприятно. При развитии септических осложнений инфицированной язвы на подошвенной поверхности стопы внутри отдела развивается массивный отек, вызывающий артериальный тромбоз и некроз тканей, входящих в пораженный компартмент [145, 54, 27, 23, 46].

Возбудителем инфекции при СДС чаще всего являются грамположительные и грамотрицательные кокки, анаэробы (особенно при ишемической и смешанной формах синдрома). При микробиологическом исследовании гнойных очагов микроорганизмы чаще обнаруживаются в

полимикробных комплексах по две и более ассоциации в посеве. Преобладают стафилококки – 65% и синегнойная палочка – 25%, реже встречаются стрептококки – 3%, кишечная палочка – 3%, протей – 4%. Наличие множественных ассоциаций сочетается с высоким уровнем микробной обсемененности тканей раны. С наибольшей агрессивностью протекает анаэробная неклостридиальная инфекция, имеющая тенденцию к быстрому бессимптомному распространению по подошвенной и тыльной поверхности стопы на дистальные отделы голени [83, 217, 218].

Одной из причин гнойно-некротических проявлений СДС может быть бактериальная пленка, которая обуславливает резистентность микроорганизмов к проводимой антибактериальной терапии. Бактериальная пленка – это одна из самых распространенных форм существования бактерий в естественных условиях и является высокоупорядоченным микробным сообществом с четкой структурой, внутренними коммуникациями, системой взаимодействия с внешним миром. Доказано, что бактериальная пленка способствует прогрессированию местных и системных воспалительных реакций. Более того, наличие бактериальной пленки обуславливает хронизацию воспаления [121, 147, 199].

Снижение противoinфекционной резистентности при СД обусловлено различными факторами. Основными из них являются гипергликемия, гиперлипидемия, метаболический ацидоз, нарушение микроциркуляции и тканевая гипоксия, измененная фагоцитарная способность лейкоцитов, депрессия клеточного звена иммунитета, выраженный дисбаланс в интерлейкиновом статусе, снижение бактерицидных свойств крови, пониженный уровень общего обмена [14, 141, 157, 158, 11].

Ряд авторов указывают на возникающие изменения иммунных показателей у больных с синдромом диабетической стопы, причем выраженность этих изменений зависит от клинико-морфологической формы СДС и тяжести процесса. Так, у всех пациентов с тяжелым течением СДС

возникает иммунодефицит, проявляющийся абсолютной лимфопенией за счет снижения субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+. Наиболее значимые нарушения иммунного статуса наблюдаются у пациентов с ишемической формой СДС [55, 137].

Исследование системы антиоксидантной защиты показали, что у больных СДС происходит накопление первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов и промежуточных - малонового диальдегида в сочетании с угнетением активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и каталаза). Чем обширнее очаг поражения, тем выше активность ПОЛ. Помимо этого, наблюдается накопление различных токсических метаболитов, в спектре которых преобладают летучие жирные кислоты, а также метаболиты группы фенолов, крезолов и фенилкарбоновых кислот. Это свидетельствует о наличии тяжелой степени интоксикации у больных различными формами СДС [96, 27, 209, 176].

1.3. Клинико-морфологическая характеристика синдрома диабетической стопы.

Жалобы и объективные данные, говорящие о наличии диабетической стопы (ДС) могут быть самыми разнообразными. В начале заболевания отмечаются мышечная слабость, парестезии, онемение нижних конечностей, судороги. У некоторых больных с нейропатической формой стопы преобладает боль в костях и стопах, усиливающаяся в ночное время. При болевой форме нейропатии боль приступообразная, может быть острой, режущей, разрывающей и тупой, ноющей [36].

При осмотре стоп отмечается их гиперемия, цианоз, сухость кожи, они горячие при артропатии, но бледные и холодные при ишемической ДС. Обращает на себя внимание атрофия мышц и кожи, выпадение пушковых волос, дистрофия и грибковые поражения ногтей, деформация, отеки стоп, натоптыши и мозоли на боковых поверхностях пальцев и на подошве в

области головок плюсневых костей, межпальцевые трещины, опрелости, трофические язвы, акроцианозы, снижение пульсации сосудов или ее отсутствие. Главной особенностью синдрома ограничения подвижности суставов является тугоподвижность мелких суставов, реже - крупных. Изменение функции голеностопного сустава может приводить к нарушению тыльного сгибания и подошвенного разгибания стопы [36].

Классификация гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы.

Международная классификация подразделяет СДС на следующие формы:

- нейропатическая стопа (с артропатией или без нее);
- ишемическая стопа;
- смешанная (нейроишемическая) стопа.

Наиболее часто встречается нейропатическая форма СДС (60%) [164, 133].

Общепринятой классификации, отображающей уровень и локализацию поражения при СДС, на данный момент не существует. Брискин Б.С. и соавт. рекомендовали классификацию гнойно-некротических осложнений СДС, которая основывается на предложении D.Ahrenholz (1991 г.) выделять разные уровни поражения мягких тканей:

- I. Поражение собственно кожи (поверхностная язва, панариции кожный, подногтевой).
- II. Поражения подкожной клетчатки (язва глубокая, обычно инфицированная; подкожный панариций, мозольный абцесс, подкожный абцесс).
- III. Поражение поверхностной фасции (гнойный тендовагинит тыльный и подошвенный, тенобурсит, абцесс, целлюлит, фасцит некротизирующий, фасцит неклостридиальный, флегмона эпифасциальная).
- IV. Поражение мышц и глубоких фасциальных структур.

Флегмона:

- субапоневротическая подошвенная и тыльная, латерального, медиального и срединного пространств, панфлегмона;
- флегмона некротизирующая;
- мионекроз неклостридиальный и клостридиальный.

V. Поражение костей и суставов (диабетическая остеоартропатия – сустав Шарко; остеомиелит – костный, суставной, костно-суставной).

VI. Гангрена: сухая, влажная (акральные некрозы пальца, пандактилит, гангрена стопы и голени) [30, 107, 85, 165].

Нейропатическая форма СДС. Нейропатическая форма СДС наиболее часто наблюдается у женщин вне зависимости от их возраста. На коже выявляется инфицированный участок, кожа розовая, теплая, слегка отечная. Пульс хорошо определяется на пораженной стороне. Наблюдается длительная декомпенсация углеводного обмена, наличие ретинопатии, энцефалопатии и нейропатии. Периферическая чувствительность снижена, отмечается отсутствие болевого синдрома, снижение ахилловых и коленных рефлексов. Пациент не ощущает угрожающих факторов, получает механические, термические или химические травмы. Наблюдается изменение формы стопы, ее деформация, атрофия мелких мышц, что приводит к невозможности носить привычную обувь [1, 104, 114, 100].

Остеомиелит костей стопы развивается, как правило, вторично, вследствие распространения инфекции из первичного очага некротического поражения. Контактным остеомиелитом страдают до 67% больных СД с гнойно-некротическими поражениями стопы. При остеомиелите наиболее часто встречаются анаэробные бактерии (в 10 раз чаще аэробных). Имеется прямая зависимость между длительностью течения остеомиелита и числом видов выделяемых анаэробов. Остеомиелит представляет собой сложную проблему хирургии диабетической стопы [56, 145].

Острый остеомиелит может развиваться через 6 недель после проведенного лечения, как осложнение глубокой инфицированной язвы стопы. У больного наблюдаются гиперемия, отек стопы, лейкоцитоз, биохимические маркеры воспаления и имеет место длительно незаживающая язва. При рентгенологическом исследовании появляются очаги деструкции костной ткани [145].

Нейроостеоартропатия (сустав Шарко), как правило, вызывается микротравмами. После небольшой травмы при ходьбе появляются болезненность в стопе, отек, гиперемия, гипертермия. При рентгенологическом исследовании можно выявить костный перелом, остеолитический резорбцию, фрагментацию, формирование новой кости, подвывихи и дезорганизацию сустава. Деструктивный процесс может длиться в течение нескольких месяцев и привести к значительным деформациям стопы. Наиболее часто в процесс вовлекаются тарзально-метатарзальные суставы [74].

Выделяют 4 стадии развития стопы Шарко, каждая последующая из которых характеризуется нарастанием и усугублением костно-суставных изменений. В первой стадии (начальной) появляется отечность и гиперемия стопы. Во второй стадии отмечаются признаки ее деформации с рентгенологически выявляемым остеопорозом, костной деструктуризацией, фрагментацией костных структур. 3 стадия характеризуется деформацией стопы с развитием спонтанных переломов и вывихов. 4 стадия - стадия образования плохо заживающих язв, иногда проникающих до кости. При инфицировании таких язв очень быстро развивается гангрена [82].

Нейроишемическая (смешанная) форма СДС. Нейроишемическая (смешанная) форма СДС характеризуется одновременным развитием как диабетической полинейропатии, так и макроангиопатии. Данная форма встречается как у мужчин, так и у женщин в возраст от 40 до 70 лет. При этой форме появляются различные локальные изменения, которые характерны как

для ишемической, так и для нейропатической форм синдрома диабетической стопы. По сравнению с другими формами данная форма СДС представляет особую опасность, поскольку болевой синдром длительное время остается маловыраженным, что способствует поздней диагностике ишемических нарушений уже после развития необратимых изменений в тканях [9].

Для смешанной формы СДС наиболее характерным видом гнойно-некротических поражений являются гангрены, нагноительные процессы мягких тканей (гнойные раны, абцессы, флегмоны). Влажная гангрена сопровождается прогрессирующим развитием инфекции, нарастанием интоксикации на фоне тенденции к распространению, угрозой для жизни больного. Для влажной гангрены характерно повреждение костей, мелких суставов, сухожилий, фасций, с нередко сохраненной трофикой кожи. Одним из первых признаков флегмоны может быть уменьшение или полное исчезновение продольного изгиба стопы и морщинистости кожи. Угрожающей перспективой влажной гангрене является развитие флегмоны глубоких клетчаточных пространств стопы [9].

Ишемическая форма СДС. Ишемическая форма СДС встречается в основном у мужчин старше 60 лет. При этом характерным типом гнойно-некротического процесса являются сухая и влажная гангрены, ишемические язвы и критическая ишемия. Эта форма СДС характеризуется болевой симптоматикой, как правило, в покое. В отличие от нейропатической при ишемической форме поражения стопы холодные, язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов. Наиболее характерными зонами для формирования ишемических язв являются I палец, медиальная поверхность стопы в проекции головки I плюсневой кости, латеральная поверхность V плюсневой кости и пяточная область. Стопа бледная, цианотичная, пульсация ослаблена или отсутствует на обеих стопах. Существенного нарушения чувствительности нет. Провоцирующими факторами в плане

возникновения язвенных дефектов являются ношение тесной обуви, наличие деформации, отека стопы [13, 82, 146].

Синдром диабетической стопы подразделяют на две стадии в зависимости от клинических проявлений заболевания: асептическую (раннюю) и инфицированную (позднюю). К первой стадии относят следующие формы поражения стопы: трещины, гиперкератозы, остеопороз, остеолит, акральные некрозы, сухие гангрены пальцев или стопы. В этой стадии, как правило, срочные операции не показаны. После присоединения инфекции наступает инфицированная стадия, при которой развиваются гнойно-некротические процессы на стопах, влажная гангрена локального или генерализованного характера. Патологические состояния в этой стадии требуют неотложных оперативных вмешательств [45, 153, 225].

При проведении гистологического исследования биоптатов с краев трофических язв наряду с некротическими, деструктивными и воспалительными изменениями костей и мягких тканей стопы, выявлены также и изменения со стороны мелких артерий в виде склероза и гиалиноза стенок с резким сужением просвета, утолщением и деформацией стенки с полной утратой дифференцировки на слои, со смешанными тромбами в просвете [136, 60, 149].

Диагностика. Основными задачами диагностического алгоритма является определение клинической формы СДС, степени выраженности нейропатии и/или ишемии, глубины язвенного поражения, состояния костных структур, выявление патогенной микрофлоры. Обследование больного с поражением стоп в стационаре включает сбор анамнеза, определение характера, объема гнойно-некротического очага; оценку неврологического и сосудистого статуса (степени ишемии); определение уровня сахара, липидного обмена и коагулологических свойств крови; оценку общего состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний [73, 122, 37, 128].

При изучении состояния артериального кровотока рекомендуется использование обязательных и дополнительных методов исследования. У всех пациентов с СД при развитии синдрома СДС абсолютно показано определение пульсации и аускультации всех артерий нижних конечностей. Необходимо оценить функциональные параметры гемодинамики в конечности с помощью ультразвуковой доплерографии и расчета лодыжечно-плечевого индекса. Реовазография и транскутанная оксиметрия позволяют с большой степенью информативности характеризовать состояние кровоснабжения нижних конечностей. Любое подозрение на наличие облитерирующего поражения магистральных артерий является показанием к проведению ангиографии и дуплексного сканирования артерий. Кроме того, использование лазерной доплеровской флоуметрии позволяет оценить важные показатели капиллярного кровотока [123, 76, 108, 166].

Рентгенография костей стопы широко используется в диагностике костных изменений при СДС. На рентгенограмме обнаруживают признаки остеомиелита и остеоартропатии, а также спонтанные переломы костей стопы. Диагностика дальнейшего изменения костной ткани и деминерализации костей осуществляется методами рентгеновской морфометрии, денситометрии и фотонной абсорбиметрии. При этом определяют степень и выраженность деминерализации костей, так как локальный остеопороз в костях стопы при СДС частое явление. Радионуклидная сцинтиграфия, компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс также нашли применение в обследовании пациентов с СДС [74].

1.4. Лечение синдрома диабетической стопы.

Подход к ведению больных с СДС на всех этапах лечения и реабилитации должен быть междисциплинарным и объединять следующих специалистов: эндокринолог или диабетолог; ортопед, хирург, психолог, подготовленный средний медицинский персонал, техник по изготовлению

ортопедических корригирующих устройств и обуви. Для больных с тяжелыми гнойно-некротическими формами диабетической стопы в команду специалистов должны входить хирург гнойного отделения, сосудистый хирург, эндокринолог, терапевт, анестезиолог-реаниматолог. Комплексное лечение СДС предполагает восстановление нарушенных функций жизненно важных органов, коррекцию кислотно-щелочного равновесия, дезинтоксикацию, метаболический, гликемический и липидемический контроль, улучшение гемореологических свойств крови, стимуляцию естественной резистентности организма, ограничение некроза [24, 102, 145, 113, 69, 132, 229, 178, 179].

При нейропатической инфицированной форме СДС определяющими являются характер и распространенность инфекционного процесса, у пациентов с нейроишемической и ишемической формой – степень ишемии пораженной конечности. Устранение этих причин – решающий фактор успешного лечения таких пациентов. Необходим дифференцированный подход к лечению СДС [23, 103, 192].

Лечение нейропатической формы СДС должно включать компенсацию сахарного диабета, коррекцию системных нарушений, иммобилизацию или разгрузку пораженной конечности, системную антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры, местное лечение язвы, хирургическое лечение распространенных гнойно-некротических процессов. Активная и радикальная по отношению к патологическому очагу, но щадящая в отношении окружающих тканей хирургическая тактика предотвращает фатальное распространение гнойно-некротического процесса и позволяет сохранить опорную функцию конечности у больных с нейропатической формой СДС [175, 220].

Лечение нейро-ишемической формы СДС должно проводиться с учетом степени ишемии, распространенности гнойно-некротического процесса и должно включать компенсацию сахарного диабета, антибактериальную

терапию с учетом чувствительности микрофлоры, ангиотропную терапию, интервенционное лечение критической ишемии конечности (реконструктивную сосудистую операцию, ангиопластику или ампутацию). Обеспечение адекватного кровотока в пораженной конечности признается многими исследователями одним из основных факторов успеха лечения больных с ишемической ДС [142, 81, 25, 181, 167].

Традиционным методом лечения остеомиелита костей стопы является хирургическое удаление пораженной костной ткани с дальнейшим назначением антимикробной терапии. Консервативное лечение остеомиелита возможно в случае:

- ограниченного инфекционного процесса при минимальном повреждении мягких тканей;
- при высоком риске оперативного лечения для жизни пациента;
- когда радикальное оперативное лечение может привести к полной потере функции конечности [145, 203].

Консервативные методы лечения. Лечение СДС необходимо начинать с коррекции метаболических и электролитных нарушений. Осуществляется перевод всех пациентов (независимо от типа СД) на инсулин короткого действия по принципу интенсивной инсулинотерапии. В наиболее тяжелых случаях осуществляется комбинированное введение инсулина (внутривенно или подкожно) [88, 64, 188].

Антиоксиданты. В основе патогенетической терапии лежит применение антиоксидантных препаратов. Это обусловлено прежде всего тем, что при СД активность собственных антиоксидантных систем снижается, что совместно с избытком образования свободных радикалов приводит к развитию оксидантного стресса [22, 117].

Ведущее место среди антиоксидантов занимает альфа-липоевая или тиоктовая кислота – естественный липофильный антиоксидант. Терапевтическое действие данного препарата при диабетической нейропатии

обусловлено улучшением энергетического обмена в нейронах и снижением интенсивности «окислительного стресса» [31, 5].

Аналогичным действие обладает оригинальный отечественный антиоксидант мексидол. Включение этого препарата в схему комплексной терапии СД приводит к существенной редукции симптомов как периферической, так и центральной диабетической нейропатии. Важно подчеркнуть, что применение мексидола нормализует аффективный статус пациентов, расстройства которого в значительной мере определяют снижение качества жизни при СД. На фоне применения мексидола у больных СД отмечается уменьшение тяжести депрессии [21, 162].

Включение мексидола и альфа-липоевой кислоты в схему комплексной терапии СД приводит к коррекции расстройств углеводного и липидного обмена. Наблюдается снижение содержания глюкозы в крови у пациентов, получающих альфа-липоевую кислоту. Также отмечается корригирующий эффект мексидола в отношении дислипидемических расстройств. Следует отметить позитивное действие альфа-липоевой кислоты на фракцию выброса: существенное увеличение этого показателя соответствует представлениям о способности антиоксидантов усиливать инотропное симпатическое влияние на миокард левого желудочка сердца [21].

Применение отечественного антиоксиданта реамберина существенно повышает эффективность комплексного лечения СДС. Данный препарат снижает проявления периферической и вегетативной нейропатии. Помимо этого, лечение реамберином способствовало улучшению настроения, сна, памяти и зрения, снижению различных проявлений дисфункций ЖКТ (дисфагии, изжоги), улучшению состояния сухожильных рефлексов [48, 143].

При включении синтетического фенольного антиоксиданта пробукола в комплексную терапию СДС наблюдалось снижение инсулинорезистентности, прямо коррелирующее с уменьшением активности процессов свободнорадикального окисления. Применение пробукола

сопровождалось повышением секреторных возможностей инсулярного аппарата, обратно коррелирующим со снижением продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови [8].

Жирорастворимые витамины группы В широко используются для лечения диабетической нейропатии. Тиамин пиррофосфат как кофермент участвует в энергетическом обмене глюкозы в клетках нервной ткани. Симптоматическое лечение при болевой форме нейропатии включает применение нестероидных противовоспалительных средств; трициклических антидепрессантов [125].

Антибактериальная терапия. Антибактериальная терапия является одним из важных компонентов консервативного лечения СДС, которая должна строиться по типу ступенчатой терапии. Показаниями к проведению антибактериальной терапии служат:

- прогрессирование интоксикации (температура, лейкоцитоз);
- локальные признаки прогрессирующего гнойно-некротического процесса (перифокальный отек, формирование вторичных некрозов, гнойное отделяемое, характерный запах и др.);
- наличие целлюлита в глубине раневого дефекта;
- наличие трофических язв, пенетрирующих всю глубину мягких тканей до кости с признаками инфекционного процесса;
- наличие остеомиелита или артрита с признаками прогрессирования инфекции;
- после выполнения ранних восстановительных операций на стопе [123, 130, 6, 69, 185].

В основе современной антикоагулянтной терапии лежит применение препаратов класса гепариноидов, относящихся к группе гепарин-сульфатов. Это – сулодексид и ломопоран. Также вводят дезагреганты (курантил, трентал), реологические растворы (реополиглюкин, реомакродекс, реамберин), спазмолитики, никотиновую кислоту. Из таблетированных форм

наиболее часто используются ингибиторы циклооксигеназы (аспирин), тиенопиридины (тиклопедин, клопидрогел). Для улучшения трофики тканей назначаются внутривенные инфузии актовегина или солкосерила [99, 40, 90].

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) применяется для улучшения микроциркуляции и купирования критической ишемии. В отличие от других сосудорасширяющих препаратов сулодексид не вызывает «синдрома обкрадывания». Действуя системно, Вессел Дуэ Ф к тому же оказывает благоприятное влияние на клинические проявления диабетической нефропатии, ретинопатии, миокардиопатии и опосредованно нейропатии [134].

Фармакотерапия критической ишемии в настоящее время базируется на применении простагландина P_gE₁. Простагландины обладают сосудорасширяющим, гемореологическим, ангиопротективным комплексным действием. Широкое распространение получили препараты проставазин (Вазпростан) и Алпростан (Алпростадил). При использовании этих препаратов у больных с критической ишемией удается получить положительный результат в 65-75% случаев. На фоне лечения отмечается многократное повышение базального уровня напряжения кислорода на стопе с купированием болевого синдрома и самостоятельным заживлением язвенно-некротических дефектов на стопе [16, 154].

При лечении гнойных осложнений ДС используется системная ферментотерапия. Препараты («Вобэнзим», «Флогэнзим») обладают противовоспалительным, фибринолитическим, иммуномодулирующим и вторично анальгезирующим свойствами. Терапия СДС также включает коррекцию водно-электролитного обмена, белковых нарушений, восполнение дефицита ОЦК, детоксикационные мероприятия, направленные на снижении степени эндогенной интоксикации (гемосорбция и плазмаферез), а также использование факторов роста для стимуляции заживления ран. С целью коррекции иммунологических нарушений

применяются иммуномодуляторы, такие, как миелопид, тактивин, имунофан, ликопид, лейкинферон, галовит, полиоксидоний [29, 31, 51, 14, 3, 115, 109, 72, 193, 177, 169, 168, 190, 201].

Комплексное лечение должно проводиться на фоне разгрузки пораженной конечности, которая достигается применением костылей, специальной ортопедической обуви, кресла-каталки. Очень важно достигнуть устранения отека за счет осуществления разгрузки пораженной конечности, придания ей возвышенного положения в сочетании с адекватным консервативным и хирургическим лечением. «Золотой стандарт» разгрузки конечности – несъемная разгрузочная повязка из полимерных разгрузочных материалов [4].

В последние годы в комплексном лечении синдрома ДС начали применять иммунную терапию. Наличие иммунных нарушений, иммунодепрессии и несостоятельность противоинфекционного иммунитета при СДС приводят к высокому уровню летальности. Включение иммунокорректоров в комплексное лечение СДС, позволяет повысить результативность проводимой терапии. Клинический эффект продемонстрировали рекомбинантные цитокиновые препараты, одним из которых является отечественный рекомбинантный ИЛ-2 «Ронколейкин». В литературе приводятся данные, свидетельствующие об эффективности ронколейкина при лечении различных заболеваний. Так, показано, что включение ронколейкина в комплексную терапию больных с туберкулезом легких позволяет получить иммунокорректирующий эффект в отношении как антигенспецифического Т-клеточного ответа, так и клеток моноцитарного ряда [50, 163, 70, 95]. Впервые рекомбинантный интерлейкин-2 человека (препарат «Ронколейкин») был применен для лечения ДС в период с 1996 по 2000гг. в 1-ом Военно-морском клиническом госпитале в Центре по лечению хирургической инфекции Санкт-Петербурга. Было обследовано 167 больных с СДС, осложненным гнойно-некротическим процессом по типу флегмоны

или глубокого абсцесса. После иммунокоррекции ронколейкином у больных уменьшились боли, количество осложнений и ампутаций, нормализовались гематологические и биохимические показатели [44].

Ронколейкин обладает замещающими и индуктивными свойствами, повышает противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет. На фоне иммунотерапии ронколейкином больных с СДС достоверно увеличивается содержание Т- и В-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками, отмечается повышение макрофагальной активности и фагоцитарной активности нейтрофилов, снижается продолжительность стационарного лечения, уменьшается смертность пациентов [15, 49].

Однако, работ, посвященных использованию ронколейкина недостаточно.

Хирургическое лечение. В основе хирургического лечения гнойно-некротических поражений стоп у больных СД лежат принципы активной хирургической тактики, включающие:

- хирургическую обработку раны;
- дополнительные методы физической обработки раны (пульсирующая струя, ультразвук);
- местное лечение гнойного очага современными перевязочными средствами;
- ранние восстановительные операции.

Хирургическая тактика при развитии гнойно-некротических осложнений определяется не только выраженностью гнойно-некротических проявлений, но и формой СДС. Основной целью хирургического лечения является сохранение конечности и жизни больного [41, 43, 79, 57, 211, 227].

Показанием к экстренным оперативным вмешательствам является влажная гангрена стопы. В настоящее время при диабетической гангрене нередко выполняют щадящие ампутации с формированием опорной стопы,

что является гарантией успешной реабилитации больного, восстановления его физической и социальной активности.

Показанием к срочным оперативным вмешательствам являются:

- флегмона стопы;
- глубокие абсцессы стопы;
- гнойно-некротические раны, не имеющие адекватного дренирования;
- отдаленные септические метастатические очаги;
- вновь образующиеся абсцессы и плохо дренируемые гнойные затеки.

Показанием к плановым операциям служат:

- хронический остеомиелит костей стопы;
- вторичные некрозы в ране или трофической язве (этапные некрэктомии);
- наличие раневого дефекта кожных покровов мягких тканей стопы (различные варианты реконструктивных и пластических операций).

Целью хирургической обработки гнойно-некротического очага является обеспечение широкого доступа к гнойно-некротическому очагу, его адекватное дренирование, удаление некротизированных тканей, поддерживающих инфекцию, а также предупреждение ее дальнейшего распространения. На тыльной поверхности стопы используются продольные разрезы до границы здоровых тканей. При локализации процесса на подошвенной поверхности целесообразно использовать широкий медиальный или латеральный Т-образный разрез в проекции головок плюсневых костей с переходом на край подошвенной поверхности до уровня лодыжек. При подошвенном или тыльном доступе обязательно иссечение сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев, вовлеченных в гнойный процесс [102, 205].

Сложность анатомического строения стопы в сочетании с тяжелым гнойно-некротическим процессом без четких границ поражения не позволяет добиться радикальности хирургической обработки во время одного

оперативного вмешательства, поэтому оно может носить многоэтапный характер. Стремление к радикальности любой ценой не оправдано. Наиболее целесообразна хирургическая обработка, при которой удаляют только явно нежизнеспособные ткани, пропитанные гнойным экссудатом, утратившие анатомическую структуру и характерный цвет [23, 62].

Показаниями к локальным операциям при гнойно-некротическом поражении стопы являются: распространение гнойно-некротического процесса не более, чем на две анатомические области стопы; стеноз магистральных артерий нижних конечностей менее 60-70%; отсутствие бактериемии, сепсиса; эндогенная интоксикация не более I степени; достижение компенсации или субкомпенсации диабета в предоперационном периоде. Принципы локальных операций заключаются в радикальном удалении гнойного и/или некротического очага, максимально возможном сохранении опорной и рессорной функции стопы, наложении первичных швов либо раннем пластическом закрытии раны [33, 170].

Местное медикаментозное лечение – одно из важных компонентов лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы. Оно дополняет хирургическое лечение, но не заменяет его. Уход за раной в послеоперационном периоде осуществляется с учетом фазы раневого процесса. В первой фазе раневого процесса применяют антисептики: йодофоры, лавасепт, диоксидин, а при отсутствии ишемии – композиции на основе гелевина, мази на водорастворимой основе. Во второй фазе раневого процесса применяют различные раневые покрытия (на основе коллагена) и масляные повязки (просяное, облепиховое, шиповниковое масла), гидрогелевые повязки. Целесообразно применение высокоэнергетического лазера, ультразвуковой кавитации, пульсирующей струи жидкости, вакуумной обработки. Есть данные об эффективности применения при лечении ран экзогенного оксида азота (NO-терапия). При наличии

анаэробной флоры в ране возможно применение гипербарической оксигенации [35, 84, 159, 110, 92, 106].

После восстановления физиологических механизмов раневого процесса, обеспечивающих отграничение некрозов, очищение раневой поверхности, а также активизации процессов репарации в ране возникают условия для успешного выполнения восстановительных операций. Выполнение ранних восстановительных операций является обязательным компонентом хирургического лечения диабетической стопы и направлено на придание стопе функционально выгодной формы. Устранение дефекта стопы должно осуществляться на фоне компенсации общего состояния пациента, устранения инфекционного процесса и купирования ишемии конечности. Существует ряд методик закрытия раневых поверхностей на стопе. В практике применяются:

- пластика свободным расщепленным кожным лоскутом;
- первичные, вторичные швы;
- пластика раны местными тканями методом дозированного тканевого растяжения;
- пластика раны с использованием лоскутов, выкроенных из местных тканей стопы;
- комбинированное применение различных методов [19, 61, 91].

В случае неэффективности консервативной терапии, при отсутствии противопоказаний и наличии анатомических возможностей рассматривается вопрос о выполнении сосудистых реконструктивных операций. У таких больных обязательно выполнение ангиографического исследования, позволяющего детально оценить состояние артериального русла на пораженной конечности. Показанием к сосудистым реконструктивным операциям являются:

- ишемия IIБ, III, IV степени при наличии возможности выполнения реконструктивных операций по сосудистому статусу;

- неэффективность консервативного лечения [53, 155].

К основным методам хирургического лечения критической ишемии конечностей относятся чрескожная ангиопластика и реконструктивные сосудистые операции. Выполнение артериальных реконструктивных операций позволяет сохранить конечности у пациентов и снизить уровень ампутаций. Качество жизни у больных после сосудистых реконструктивных операций зависит от исходной стадии ишемии и сохранения проходимости шунтов [140, 129, 52, 208].

При наличии у больного стенотического поражения в подвздошных артериях предпочтение отдается транслюминальной ангиопластике. Пролонгированные стенозы или окклюзии при сохраненных «путях оттока» являются показанием к выполнению стандартных шунтирующих операций: аортобедренное, бедренно-подколенное, бедренно-тибиальное шунтирование. При дистальной форме поражения артериального русла конечности больным предлагается артериализация венозного кровотока стопы по методике, разработанной в отделении хирургии Института хирургии им. А.В.Вишневского [123].

На фоне проведения реконструктивных операций удается купировать критическую ишемию, увеличить основные показатели артериального кровотока и микроциркуляции. Комплексная интенсивная медикаментозная терапия с применением активных методов детоксикации и физического воздействия на организм больного диабетом и раневой процесс с адекватной хирургической коррекцией способствует снижению риска высоких ампутаций и частоты неблагоприятных послеоперационных осложнений, особенно у лиц пожилого возраста [14, 59, 65, 10].

Число восстановительных операций при диабетической ангиопатии нижних конечностей ограничено из-за распространенного поражения дистального сосудистого русла, нарушения микроциркуляции, общего тяжелого состояния больных, обусловленного сопутствующими

заболеваниями или метаболическими нарушениями, а при наличии гнойно-некротических поражений тканей опасностью генерализации инфекции. Восстановительные операции могут быть выполнены только у 30-40% пациентов [116, 160].

Высокая ампутация конечности должна выполняться только по строгим показаниям, выявленным для каждой клинической группы больных СДС.

Показаниями к ампутации являются:

- обширные ишемические некрозы переднего и среднего отделов стопы и пяточной области;
- влажная гангрена стопы с распространением инфекции на проксимальные отделы конечности;
- гнойно-деструктивные артриты стопы;
- длительно существующие, обширные трофические язвы подошвенной поверхности стопы в сочетании с тяжелыми деструктивными формами остеоартропатии;
- критическая ишемия конечности с выраженным болевым синдромом, не поддающаяся консервативной терапии и при невозможности выполнения сосудистой реконструкции [161, 26, 219, 226].

1.5. Профилактика и реабилитация больных с синдромом диабетической стопы.

В Международном соглашении по диабетической стопе подходы к профилактике СДС представлены следующим образом:

1. Выявление пациентов, имеющих высокий риск образования язвы.
2. Регулярный осмотр и обследование пациентов с высоким риском образования язвы.
3. Обучение пациентов, членов их семей и медицинского персонала правилам ухода за ногами.
4. Подбор соответствующей обуви.

5. Лечение сопутствующей патологии, не являющейся непосредственной причиной образования язвенных дефектов, но способствующей прогрессированию СДС (например, контроль артериальной гипертензии, дислипидемии) [127].

Усилия хирургов должны быть направлены не только на лечение критических поражений нижних конечностей при сахарном диабете, но и на вовлечение пациентов в систему обучения, профилактики, диспансеризации. Первым шагом превентивных мероприятий являются вовремя обнаруженные дерматологические, сосудистые и неврологические изменения, то есть основа профилактики СДС – внешний осмотр. На основании клинического осмотра пациента можно отнести к той или иной категории группы риска. В разных странах существуют свои собственные модели градаций пациентов по группам риска. Таким образом, первичные профилактические мероприятия направлены на выявление больных групп риска и наблюдение за ними [23, 119, 111].

Вторым звеном, не уступающим по значимости внешнему осмотру, является обучение – краеугольный камень профилактики первичного и вторичного образования язв. Обучение управлению заболеванием является важным звеном в интегральной системе реабилитации больных СД. Обучающие программы содержат специальные занятия по уходу за стопой с конкретным перечнем мероприятий, которые должен выполнять пациент. Как известно, тяжелейшие осложненные формы диабетической стопы, как правило, начинаются с очень незначительных нарушений, которые должны быть вовремя замечены и ликвидированы. Важно соблюдение гигиены, тщательный уход за ногами, подбор обуви, профилактика травм, переохлаждений, перегрева, регулярная проверка состояния кожи. Необходим постоянный контроль гликемии, так как компенсация сахарного диабета – залог предотвращения поражения нижних конечностей. Такой

подход позволяет добиться снижения частоты и риска ампутации конечности у больных сахарным диабетом [63, 200].

Процесс обучения является сложным и многофакторным, при этом нельзя недооценивать роль самого пациента. В этой связи в последнее время повышенное внимание уделяется особенностям поведения пациентов, имеющих риск развития СДС, особенно их возможности выполнять рекомендации врача по уходу за ногами. Было выявлено, что ключевыми факторами, определяющими адекватное отношение пациента к рекомендациям врача по уходу за ногами, является четкое понимание того, как развивается данное осложнение. Эксперты рекомендуют включать в процесс обучения отдельные занятия по уходу за ногами с демонстрационным материалом и интерактивной частью. Одним из элементов массового обучения пациентов является санитарно-просветительская работа. Основным результатом обучения является изменение поведения пациента [127].

Следующим важным пунктом профилактики высоких ампутаций является правильный подбор обуви, так как неудобная обувь часто вызывает образование на стопах новых и рецидивирование старых язв. К обуви больных, имеющих риск возникновения СДС, предъявляются определенные требования: достаточные глубина и ширина, отсутствие внутренних швов и подноски, мягкая выстилка. Для перераспределения нагрузки с уязвимых участков стопы применяют специальную обувь с модельными стельками, изготовленными из эластичных материалов, например, пластозота и микропористой резины. Больным с выраженными нарушениями рекомендуется носить обувь, изготовленную по индивидуальному слепку с литыми стельками. Ношение ортопедической обуви является залогом предотвращения натоптышей, омозолелостей, деформаций стопы [17, 126].

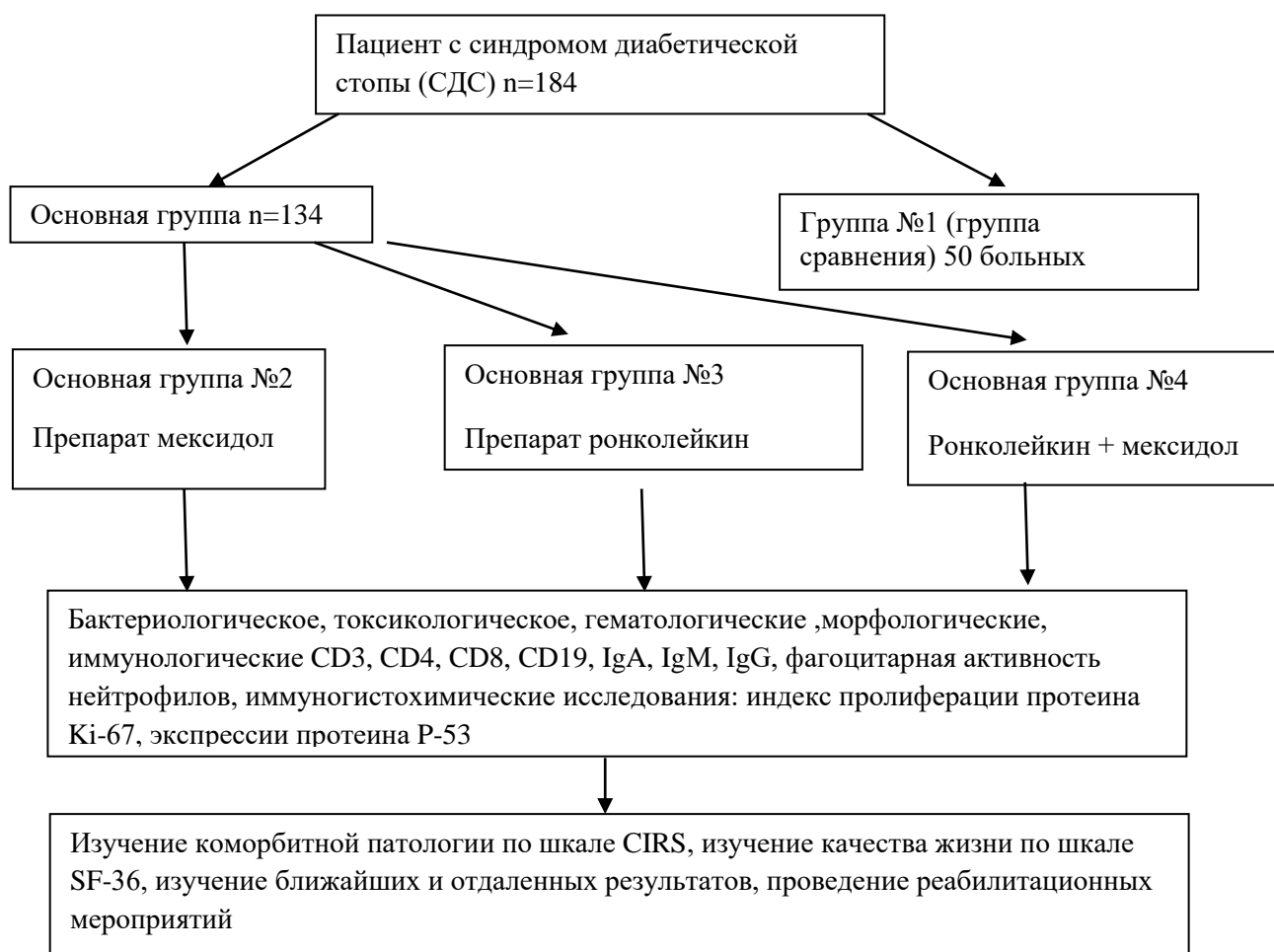
Неоспорима высочайшая социальная и экономическая значимость проблемы диабетической стопы, что привлекает большое внимание

различных государственных и общественных служб как в нашей стране, так и за рубежом. Неудовлетворенность результатами лечения требует поиска новых путей решения данной проблемы и внедрения альтернативных методов лечения диабетической стопы с целью снижения частоты инвалидизации и летальности [180].

Качество жизни – это новый эффективный критерий оценки эффективности лечения, это интегральное значение физического, психического и социального состояния пациента. По уровню качества жизни необходимо осуществлять выбор и коррекцию различных методов лечения, реабилитацию и оценку результатов лечения [54, 98].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне проспективного исследования и основывается на материалах в клинических группах у 184 пациентов с СДС. Работа проведена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская медицинская академия». Проведены клиничко-диагностические, морфологические исследования и комплексное лечение 184 больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы, находившихся на лечении в ГБУЗ СК "Ставропольская краевая клиническая больница" за 5 лет (2014-2018 гг.). Научные исследования проводились при информационном согласии больного, которое соответствует международным нравственным требованиям ВОЗ (правила GCP- Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Было получено одобрение этического комитета при ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.



Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 16 лет до 80 лет; сахарный диабет 2 типа; клинические признаки СДС.

Критерий исключения из исследования: онкологические заболевания, психические расстройства, туберкулез, СПИД, беременность, другая тяжелая сопутствующая патология.

Группы распределены следующим образом:

I группу (контрольную группу) составили 50 больных, которым проводилось только стандартное лечение, а мексидол и ронколейкин не применяли.

II группу составили 44 больных, которым проводилось стандартное лечение и применяли антиоксидант мексидол.

III группу составили 44 больных, которым проводилось стандартное лечение и применяли ронколейкин.

IV группу составили 46 больных, которым проводилось стандартное лечение и применяли мексидол и ронколейкин.

Больных обследовали согласно рекомендациям Российского эндокринологического научного центра и Института хирургии имени А.А. Вишневого РАМН. Проведены клинические исследования (жалобы, анамнез, объективные данные), лабораторные, рентгенологические, бактериологические, морфологические и статистические исследования.

Мексидол назначали внутривенно по 10 мл 10 дней, а потом переходили на таблетированные препараты в дозе 125 мг. После лечения мексидолом у больных сахарным диабетом снижались проявления депрессии. Мексидол способствовал коррекции нарушений углеводного и липидного обмена, уменьшалось содержание глюкозы в крови. Использование антиоксиданта мексидола значительно повышает эффективность комплексного лечения синдрома диабетической стопы.

Иммунотерапия при СДС назначалась больным при наличии ранней иммунной недостаточности, появлении признаков генерализации местного воспалительного процесса, при развитии гнойных осложнений. Для иммунной терапии использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (препарат «Ронколейкин»), который обладает многофакторным иммунокорректирующим действием. Ронколейкин вводили 2 раза внутривенно по 1 мг: в 1-е сутки после поступления больного в стационар в качестве предоперационной подготовки; после операции - на 3-е сутки

Клинические исследования включали изучение первичной медицинской документации и сбор анамнеза. Клиническая часть работы основана на результатах лечения, полученных у 134 пациентов с сахарным диабетом. У них на фоне сахарного диабета развились клинические проявления синдрома диабетической стопы различной степени выраженности. Большинство больных составили женщины. Клинической оценке были подвергнуты выраженность клинических проявлений в зависимости от объема оперативного вмешательства и длительности заболевания.

Лабораторные исследования включали в себя определение гематологических и биохимических показателей. Лабораторные исследования периферической крови, мочи, биохимические анализы крови проводились по общепринятым методикам в лаборатории ГБУЗ СК «СККБ».

Всем больным выполнялось рентгенологическое исследование нижних конечностей, на рентгентелевизионных установках TUR -800-3 (Германия) и Diagnost 76/66/56 фирмы «Philips» (Германия).

Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей проводилось в кабинетах функциональной диагностики ГБУЗ СК «СККБ». Особое внимание уделяли проходимости сосудистого русла, состоянию сосудистого кровотока.

Морфологические исследования: гистологические, гистохимические, иммуногистохимические и морфометрические. Для гистологического

исследования брали фрагменты мягких тканей из центра язвы, краев язвы. При исследовании операционного материала брали кусочки из мягких тканей стопы, кровеносных сосудов, костей стопы при подозрении на остеомиелит. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине в течении 10 суток, проводили через спирты возрастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Использовали гистохимические методы: окраски толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, ШИК-реакция.

Для иммуногистохимического исследования готовили серийные срезы с парафиновых блоков толщиной 5 микрон. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым иммунопероксидазным методом с восстановлением антигенной специфичности. Выборочно окрашивали срезы с использованием маркеров пролиферации Ki-67; маркера апоптоза P53; маркеры на Т-лимфоциты CD-3; на В-лимфоциты CD-20.

Морфометрическое исследование проводили в соответствии с принципами системного подхода в изучении количественно-пространственной организации гистологических структур в норме и при патологии по методу Т.Т. Автандилова (2002).

Клеточного звена иммунитета исследовали методом непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с использованием набора моноклональных и поликлональных антител для определения дифференциальных антител для определения дифференцировочных антигенов (кластеров дифференцировки – CD) лейкоцитов человека – «Клоноспектр» производства научно-производительного центра МедБиоСпект (Москва). Состояние гуморального звена иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови Манчини с применением моноспецифических сывороток фирмы

ИмБио (Нижний Новгород). Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали в цитарной крови по методу НСТ-теста с частицами латекса.

Морфометрическое исследование проводили на анализаторе изображения Video-Test-Morpho, 2010. Отбирали типичные по гистоструктуре участки толщиной 5 мкм.

Качество жизни пациентов оценивали в динамике с помощью адаптированного нами опросника SF-36.

Полученные результаты анализировали и обрабатывали статистическими методами.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows, программы статистического анализа «BIOSTAT» (2000) и модуля Excel пакета Microsoft Office 2007 Enterprise в среде Windows Vista Home Premium. Для обработки данных исследования использовались методы описательной статистики с целью получения среднего показателя (M) с последующим проведением множественного парного сравнения с помощью критерия Ньюмена – Кейлса при 5% уровне значимости различий.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ клинического материала

Из 134 больных основной группы женщины составили 62 (46,3 %) случая, мужчины 72 (53,7 %) случая (диаграмма 1).

По возрасту материал распределился следующим образом (таблица 1).

Таблица 1

Распределение материала по возрасту

	Возраст (в годах)								Итого
	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	
2015 г.	0	0	1	1	8	20	10	3	43-32,1%
2016 г.	0	0	3	7	13	21	12	1	57-42,5%
2017 г.	0	0	3	5	5	15	5	1	34-25,4%
Всего	0	0	7 5,2 %	13 9,7 %	26 19,4 %	56 41,8 %	27 20,2 %	5 3,7 %	134-100%

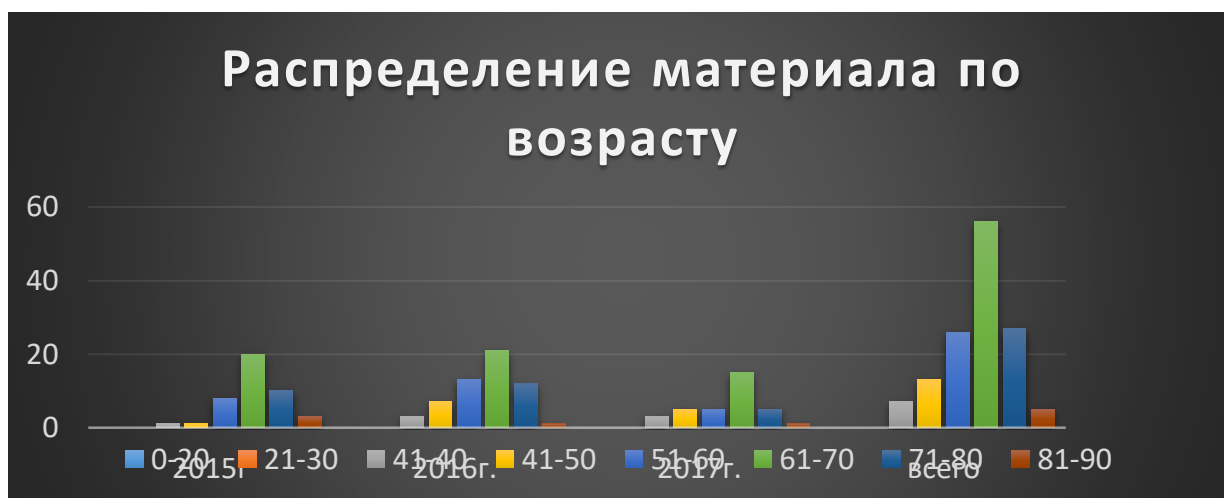


Рис. 1. Распределение материала по возрасту.

Анализ данных таблицы № 1 показал, что синдром диабетической стопы чаще встречается в возрасте 61-70 лет (41,8 %), второе место по частоте приходится на возраст 71-80 лет (20,2 %), третье место приходится на возраст

51-60 лет (19,4 %). Возраст больных варьировал от 41 до 76 лет, средний возраст составил 63 года.

Распределение больных по типу сахарного диабета представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных по типу сахарного диабета

Количество больных	Типы диабета		
	I тип	II тип	Всего
	9 (6,7 %)	125 (93,3 %)	134 (100 %)



Рисунок 2. Распределение больных по типу сахарного диабета.

Анализ таблицы 2 показал, что в нашем материале преобладают больные с диабетом II типа 125 (93,3 %), больные с диабетом I типа составляют небольшое количество – всего 9 (6,7 %) случаев.

При поступлении в стационар 53 пациента (39,6 %) не получали инсулин, а 81 (60,4 %) - находились на инсулине (диаграмма 2).

Из 134 больных с синдромом диабетической стопы на момент поступления в стационар сахарный диабет был компенсирован у 15 больных (11%), субкомпенсирован - у 31 (23 %) и декомпенсирован - у 88 (66 %).

Распределение больных по форме диабетической стопы представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных по форме диабетической стопы

Количество случаев	Формы диабетической стопы		
	Нейропатическая	Ишемическая	Нейроишемическая
	102 (76 %)	8 (6 %)	24 (8 %)



Рисунок 3. Распределение больных по форме диабетической стопы.

У большинства больных с СДС диагностирована нейропатическая форма (76 % случаев).

Для оценки тяжести течения гнойно-некротического процесса использовали следующую классификацию.

Классификация синдрома диабетической стопы по Meggitt and Wagner's (1981) включает 5 степеней (варианты гнойно-некротического процесса):

0 степень – появление предъязвенного поражения и костной деформации;

- 1 степень – поверхностная язва (подкожные структуры не вовлечены);
- 2 степень – распространение язвы на глуболежащие ткани, в ране могут быть обнаружены кости, сухожилия и суставы;
- 3 степень – возникновение абцесса мягких тканей и остеомиелита;
- 4 степень – гангрена дистальной части стопы;
- 5 степень – распространенная гангрена стопы.

Пациенты были распределены на группы в зависимости от степени поражения нижних конечностей гнойно-некротическим процессом (таблица 4).

Таблица 4

Распределение больных с синдромом диабетической стопы в зависимости от степени поражения нижних конечностей

Степень поражения нижних конечностей	Количество случаев
2 степень	48 (35,8%)
3 степень	52 (38,8%)
4 степень	20 (15,0%)
5 степень	14 (10,4%)
Итого	134 (100%)

Степень поражения нижних ко

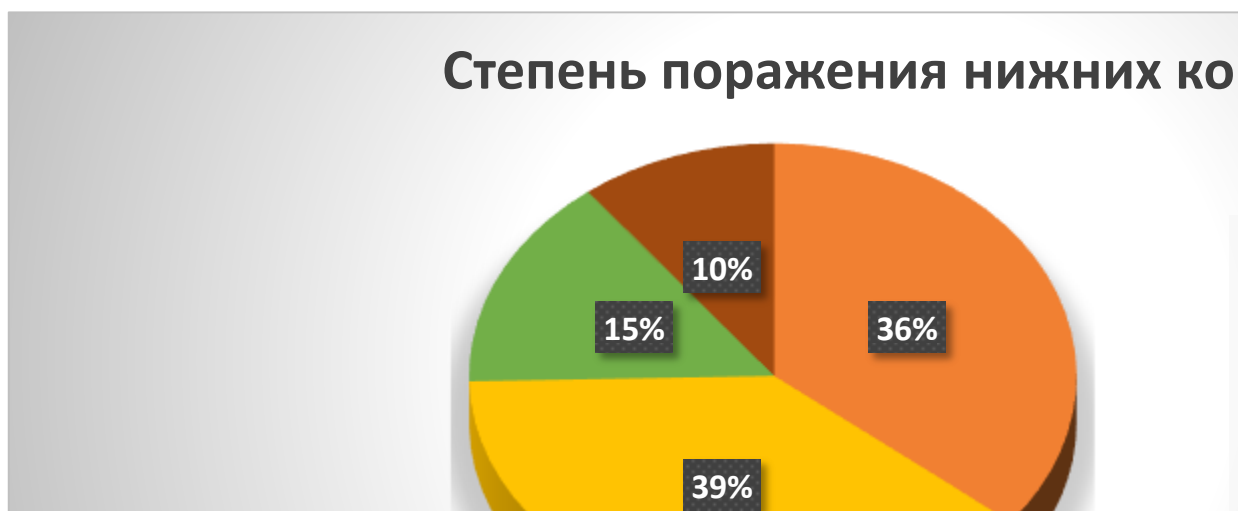


Рисунок 4. Распределение больных с синдромом диабетической стопы в зависимости от степени поражения нижних конечностей.

Согласно данным, приведенным в таблице 4, большинство пациентов с синдромом диабетической стопы имели 2-ю и 3-ю степени поражения нижних конечностей (85 %), 4-я степень поражения отмечалась у 20 (15 %) больных. В проводимое исследование не вошли больные с 0 и 1 степенью поражения стоп, с связи с тем, что такие пациенты проходят лечение в амбулаторных условиях.

У части больных ангиопатия сочеталась с атеросклерозом, что приводило к развитию тяжелых форм ишемии нижних конечностей. Для распределения больных по стадиям хронической ишемии (ХАН) нижних конечностей мы использовали следующую классификацию.

Классификация хронической ишемии нижних конечностей по Покровскому А.В. (1979).

I стадия – боли в нижних конечностях возникают при прохождении 1000 метров;

IIa стадия – дистанция 200-1000 метров;

IIb стадия – дистанция 25-200 метров;

III стадия – дистанция менее 25 метров;

IV стадия – наличие гангрены или язв конечностей.

Данные, отражающие распределение больных в зависимости от стадии хронической ишемии нижних конечностей, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Распределение больных по стадиям хронической ишемии нижних конечностей

Стадии хронической ишемии нижних конечностей (ХАН)	Количество случаев
IIA стадия	8 (6,0%)
IIB стадия	13 (9,7%)
III стадия	29 (21,6%)
IV стадия	84 (62,7%)

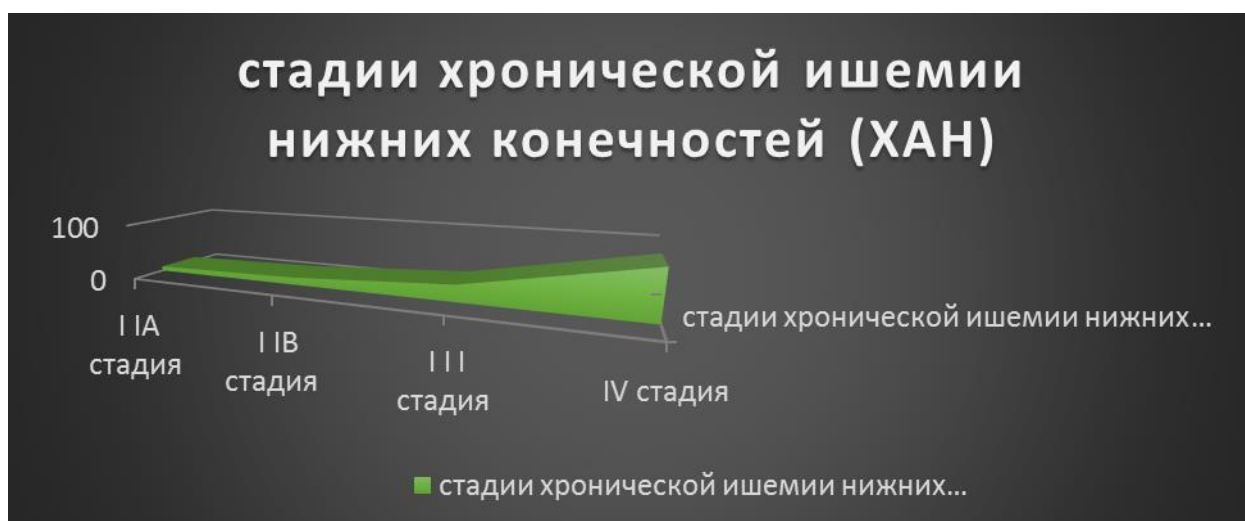


Рисунок 5. Распределение больных по стадиям хронической ишемии нижних конечностей.

Из данных, представленных в таблице 5, следует что в нашем материале преобладает хроническая ишемия конечностей IV стадии, второе место занимает ХАН III стадии.

Распределение больных контрольной группы в соответствии с вышеуказанными параметрами сопоставимо с данными основной группы.

3.2. Клиническая характеристика синдрома диабетической стопы

Клиническая часть работы основана на результатах лечения, полученных у 184 пациентов с сахарным диабетом. У них на фоне сахарного диабета развились клинические проявления синдрома диабетической стопы различной степени выраженности. Клинической оценке были подвергнуты выраженность клинических проявлений (включая динамику раневого процесса) и данные лабораторного исследования.

Больные поступили в отделение в среднем через 3 месяца после начала заболевания. В основной группе из 134 больных с синдромом диабетической стопы нейропатическая форма СДС диагностирована у 102 человек (76% случаев), нейроишемическая форма – у 24 человек (18 % случаев), ишемическая форма – у 8 человек (6 % случаев). В группе сравнения из 50 больных с синдромом диабетической стопы нейропатическая форма наблюдалась у 36 человек (72 %), нейроишемическая форма – у 11 человек (22 %), ишемическая форма – у 3 человек (6 %).

Основные клинические проявления СДС были обусловлены развитием гнойно-некротического поражения нижних конечностей. На первый план выступали симптомы эндотоксикоза (лихорадка, спутанность сознания, отсутствие аппетита, снижение диуреза) и болевой синдром различной интенсивности и характера. В большинстве случаев наблюдалась приступообразная боль. У ряда пациентов болевой синдром отсутствовал или был выражен незначительно.

Отмечалась разница в динамике снижения болевого синдрома и явлений эндогенной интоксикации у больных в исследуемых группах. В таблице 6 отражена зависимость между временем купирования клинических проявлений и проведенным лечением.

Таблица 6

Влияние лечения на клиническое течение заболевания
у больных с СДС

Клинические проявления	Время купирования клинических проявлений, сутки			
	Группа сравнения (n=50)	I основная группа (n=44)	II основная группа (n=44)	III основная группа (n=46)
Явления эндоотоксикоза	14±5,4	11±3,7*	8±2,2*	5±1,8*
Болевой синдром	25±9,6	21±8,1*	18±6,2*	15±5,8*

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена* = $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 6, в группе контроля купирование явлений эндогенной интоксикации происходило в среднем к 14 суткам, болевого синдрома – к 25 суткам. В I, II и III основных группах редукция основных клинических проявлений отмечалась в более короткие сроки. Наиболее быстрое купирование болей и синдрома эндоотоксикоза наблюдалось в III группе, где лечение дополнялось введением мексидола и ронколейкина.

Клинические проявления нейропатической формы СДС характеризовались образованием трофических язв на подошвенной поверхности стопы и в области плюсневых костей (69,7 % случаев). Средняя площадь дефектов составила 32,4 см². На тыльной поверхности стопы дефекты обнаружены у 13,5 % больных, на торцевой стороне - у 9,75% больных, на неопорных поверхностях пальцев - у 3,5 % больных.

3.3. Результаты бактериологического исследования ран

Уровень микробной контаминации ран до оперативного лечения у пациентов обеих групп превышал показатель 10^5 КОЕ/г ткани. Микробиологический пейзаж ран пациентов основной группы и группы сравнения до операции представлен в таблице 7.

Таблица 7

Микробиологический пейзаж ран исследуемых пациентов

Возбудитель	Основная группа (134)		Группа сравнения (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
S. aureus	97	73	30	70
Ps. aerogenosa	10	7,4	3	7,5
E. coli	10	7,4	2	6,0
Микробные ассоциации	17	12,7	2	6

При бактериологическом исследовании у 5 (2,7%) пациентов основной группы и 7 (5,6%) пациентов группы сравнения роста микрофлоры в гнойном очаге не определено.

Необходимо отметить, что наши данные согласуются с данными многих авторов, указывающими на способность любых микроорганизмов стать причиной развития острой гнойной инфекции при синдроме диабетической стопы, однако ведущую роль в этиологии гнойной раневой инфекции играет золотистый стафилококк.

По результатам клинических и лабораторных методов обследования установили, что пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по клинической картине, размерам воспалительного инфильтрата, срокам госпитализации, лабораторным показателям, характеру сопутствующей патологии и повреждениям. Критериями исключения

пациентов из проводимого исследования служили: сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, беременность, тяжелый сепсис.

Уровень микробной контаминации ран у пациентов обеих групп в большинстве случаев превышал 10^5 КОЕ/г ткани. Под действием проводимого лечения уже к 3-м суткам уровень микробной контаминации ран у пациентов основной группы и группы сравнения уменьшался. К 5-м суткам тенденция к снижению микробной контаминации ран сохранялась, в основной группе показатель составил 4,5% пациентов, тогда как в группе сравнения - 19,3% ($p > 0,05$). На 7-е сутки лечения у пациентов обеих групп уровень микробной контаминации ран был ниже критического. Бактериологические результаты исследования ран пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 8 и 9.

Таблица 8

Микробиологический мониторинг ран пациентов основной группы

Срок после операции (сутки)	Возбудитель			
	S. aureus	Ps.aerogenosa	E. coli	Микробные ассоциации
1 -е сутки	97 (73,3%)	10(7,4%)	10(7,4%)	17(12,7%)
3-е сутки	26 (16,4%)	2(1,4%)	-	-
5-е сутки	-	-	-	-
7-е сутки	-	-	-	-

Таблица 9

Микробиологический мониторинг ран пациентов группы сравнения

Срок после операции (сутки)	Возбудитель			
	S. aureus	Ps.aerogenosa	E. coli	Микробные ассоциации
1-е сутки	30 (70%)	3(7,5%)	2(6,0%)	2(6%)
3-е сутки	28 (65,0%)	7(15,0%)	-	2(6%)
5-е сутки	15(32,5%)	2(5,0%)	-	1(3,3%)
7-е сутки	6(11,2%)	-	-	-

Использование комплексной иммунотерапии на гнойный очаг у пациентов основной группы позволило быстрее снизить микробную обсемененность в ране, что свидетельствует о детоксицирующем ее эффекте.

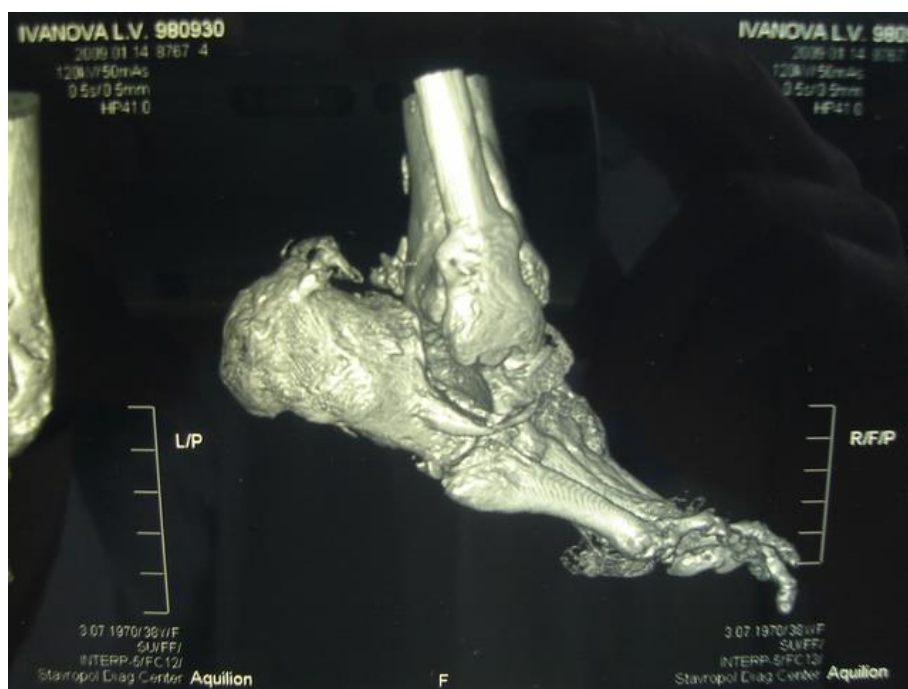
Жалобы больных с нейропатической формой СДС: слабость, чувство онемения и «ползания мурашек» на нижних конечностях, особенно в области икроножных мышц. У некоторых больных появляются боли в ночное время. Боли ноющие, режущие, иногда приступообразные.

При внешнем осмотре отмечается цианоз, гиперемия, сухость кожи, отек стоп и деформация их. На подошве, на боковых поверхностях стоп и в области головок плюсневых костей определяются межпальцевые трещины, опрелости, трофические язвы.

Пульсация сосудов на нижней конечности снижена или полностью отсутствует. Наблюдается ограничение подвижности, снижение всех видов чувствительности. Для нейропатической формы характерна деформация стоп, типичными являются «молоткообразные» и «когтевидные» пальцы и подошвенное выступание (рисунок 6, 7, 8).



*Рис. 6. Деформация стопы (нейропатическая форма СДС). Больная И.,
63 лет*



*Рис. 7. Деформация стопы (компьютерная томография).
Больная И., 63 лет*



Рис. 8. Деформация стопы (компьютерная томография).

Больная И., 63 лет

У части больных при нейропатической форме СДС развиваются гнойные осложнения (флегмоны и абцессы) вследствие присоединения микрофлоры. На коже образуются очаги некроза кожи и трофические язвы (рисунок 9).



Рис. 9. Обширная трофическая язва стопы (нейропатическая форма СДС). Больной Ф., 66 лет

При гнойно-некротических поражениях стопы у 65% больных выявлен контактный остеомиелит. При остеомиелите характерна выраженная гиперемия, гипертермия и отек стопы на фоне обширной длительно незаживающей язвы. В патологический процесс вовлекаются таранная, кубовидная, ладьевидная, клиновидная кости. На рентгенограмме отмечается лизис кости, костный перелом, эндостальная резорбция, фрагментация.

У больных с длительным течением остеомиелита на рентгенограмме выявлены участки формирования новой костной ткани.

При нейроишемической (смешанной) форме СДС у больных боли не выражены, образуются обширные язвы (фото 10).



Рис. 10. Обширная трофическая язва тыльной поверхности стопы (нейроишемическая форма СДС).

Больной М., 58 лет

Для нейроишемической формы СДС характерны гангрена, гнойные процессы в мягких тканях по типу флегмоны, гнойных ран и абсцессов (рисунок 11, 12, 13). Чаще всего развивается гнойная гангрена.



*Рис. 11. Гнойно-некротическая рана левой стопы
(нейроишемическая форма СДС).*

Больная П., 67 лет



*Рис. 12. Гнойно-некротическая рана правой стопы
(нейроишемическая форма СДС).*

Больная Д., 65 лет



*Рис. 13. Гнойно-некротическая рана правой стопы
(нейроишемическая форма СДС).*

Больная Д., 65 лет

У больного наряду с мягкими тканями отмечается поражение сухожилий, фасций, мелких суставов и костей. При флегмоне стопы уменьшается морщинистость кожи и исчезает продольный изгиб стопы (рис. 14).



Рис. 14. Сглаживание продольного изгиба стопы (нейроишемическая форма СДС).

Больной Д., 57 лет

Ишемическая форма СДС в нашем материале выявлена в основном у мужчин старше 60 лет. Характерными признаками этой формы СДС являются сухая и влажная гангрена и ишемические некрозы. Больные жалуются на сильные боли даже в покое. При внешнем осмотре стопы холодные, наблюдается «мраморный» рисунок кожи, гипостезия, иногда анестезия, снижается кожная температура. Возникают язвы по типу акральных некрозов. Чаще всего поражается медиальная поверхность стопы, область головки I плюсневой стопы, I палец, область пятки, латеральная поверхность V плюсневой кости (рисунок 15).



Рис. 15. Акральный некроз V пальца стопы (ишемическая форма СДС).

Больной Х., 72 лет

При внешнем осмотре кожа стопы бледная или цианотичная. На обеих нижних конечностях пульсация ослаблена или отсутствует. Чувствительность не нарушена. Вначале боли возникают при ходьбе, затем

по типу перемежающейся хромоты, а при возникновении ишемического отека боли возникают в покое. У этих больных в дальнейшем развивается некроз пальцев стопы. Ткани конечности становятся нежизнеспособными.

Движения в суставах нижних конечностей ограничены или полностью отсутствуют. При пальпации наблюдается болезненность мышц и субфасциальный отек их. При тяжелой ишемической форме СДС отмечается мышечная контрактура.

Из 24 больных у 6 выявлена асептическая, а у 18 больных – инфицированная форма. При асептической форме наблюдается гиперкератоз, трещины, некрозы пальцев, сухая гангрена, в костях стопы – остеолит и остеопороз. При инфицированной форме развивается гангрена.

Всем пациентам при поступлении выполнялась рентгенография пораженного участка. У 87,3 % пациентов были выявлены поражения костной ткани разной степени тяжести. У всех пациентов выявлена остеоартропатия костей различной степени тяжести. У 27,3 % пациентов выявлен остеомиелит. У 30,9 % пациентов выявлены патологические переломы на фоне остеоартропатии и остеопороза. У 13,6 % пациентов выявлены как патологические переломы так и остеомиелит. После проведенного комплексного лечения в отличие от контрольной группы в основной выявлено снижение проявлений остеоартропатий, консолидация патологических переломов улучшилась.

3.3. Результаты лабораторных исследований

Проводимые лабораторные исследования отражали динамику клинического течения гнойно-воспалительных процессов нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы в основной группе и в группе сравнения. Исследуемые лабораторные показатели включали общий анализ крови (развернутый), биохимическое исследование

крови с определением общего белка, билирубина, АСТ, АЛТ, глюкозы, мочевины, креатинина.

Группу сравнения составили 50 больных, которым проводили лечение по общепринятой методике. Динамика результатов лабораторного исследования крови пациентов в группе сравнения до лечения и после проведенного лечения представлена в таблице 10.

Таблица 10

Динамика гематологических показателей у больных в группе сравнения

Общий анализ крови			
Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,11 \pm 1,18	3,56 \pm 1,34	12,64
Гемоглобин, г/л	90,4 \pm 2,39	97,2 \pm 1,88*	7,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	317,13 \pm 4,13	294,5 \pm 3,31*	7,14
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	13,37 \pm 6,46	10,2 \pm 2,54	23,71
СОЭ, мм/час	67,4 \pm 8,52	55,3 \pm 6,23	17,95

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0.05$.

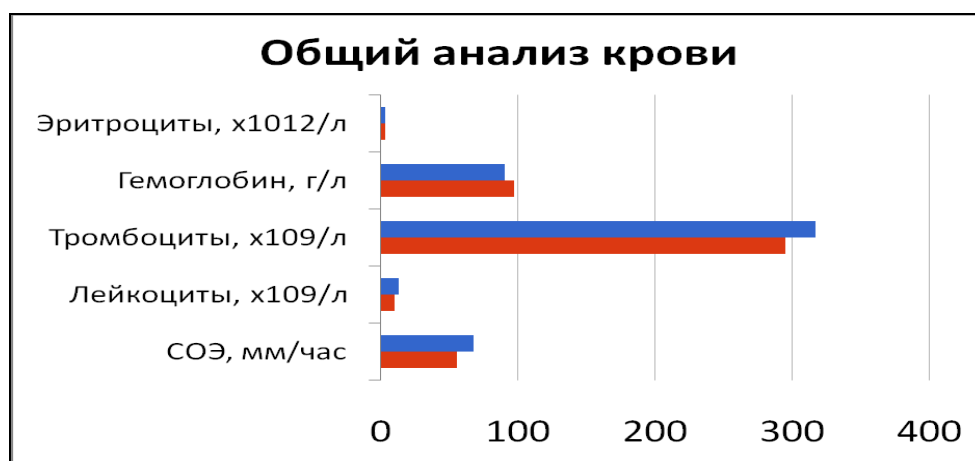


Рис. 16. Динамика лабораторных показателей у больных в группе сравнения (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

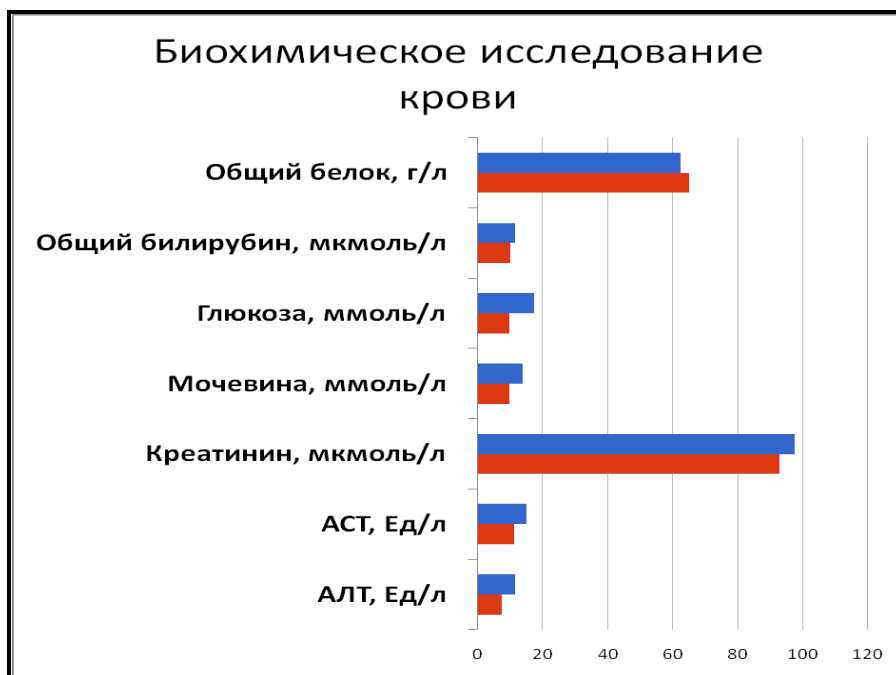


Рис. 17. Динамика лабораторных показателей у больных в группе сравнения (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

Как следует из вышеприведенной таблицы у пациентов на момент поступления в стационар имела место анемия: содержание эритроцитов в крови составило $3,11 \pm 1,18 \times 10^{12}/л$, гемоглобина - $90,4 \pm 2,39$ г/л. Возникновение анемии связано с развитием эндогенной интоксикации, патологией органов пищеварения, наличием хронической почечной недостаточности (у ряда больных). После проведенного лечения отмечалось повышение содержания эритроцитов на 12,64% и статистически значимое увеличение уровня гемоглобина в крови на 7%, однако, данные показатели не достигли нормальных значений.

У большинства больных при поступлении в отделение наблюдался лейкоцитоз - $13,37 \pm 6,46 \times 10^9/л$ и значительное повышение СОЭ - $67,4 \pm 8,52$ мм/ч (на фоне гнойно-воспалительного процесса). Как видно из таблицы 6, к концу лечения регистрировалось снижение уровня лейкоцитов на 23, 71%, СОЭ – на 17,95%, но полной нормализации этих показателей не происходило.

При исследовании лейкоцитарной формулы у больных с синдромом диабетической стопы обнаружено снижение содержания лимфоцитов и моноцитов, что указывает на развитие вторичной иммунологической недостаточности. Уровень лимфоцитов при поступлении у пациентов группы сравнения был равен $0,78 \pm 0,147 \times 10^9/\text{л}$, уровень моноцитов – $0,07 \pm 0,0084 \times 10^9/\text{л}$. После проведенного лечения отмечалось статистически незначимое повышение уровня лимфоцитов до $0,86 \pm 0,186 \times 10^9/\text{л}$ – на 9,3 % ($p > 0,05$), моноцитов – до $0,088 \pm 0,054 \times 10^9/\text{л}$ - на 20,5 % ($p > 0,05$).

Таблица 11

Динамика биохимических исследований

Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Общий белок, г/л	$62,3 \pm 1,88$	$65,1 \pm 1,66$	4,31
Общий билирубин, мкмоль/л	$11,6 \pm 3,48$	$10,2 \pm 3,02$	12,07
Глюкоза, ммоль/л	$17,43 \pm 4,25$	$9,81 \pm 1,13^*$	43,72
Мочевина, ммоль/л	$13,81 \pm 1,77$	$9,84 \pm 1,34^*$	28,75
Креатинин, мкмоль/л	$97,4 \pm 7,86$	$92,73 \pm 4,83$	4,8
АСТ, Ед/л	$14,9 \pm 2,87$	$11,1 \pm 1,45$	25,5
АЛТ, Ед/л	$11,5 \pm 1,64$	$7,5 \pm 1,27^*$	34,8

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

При проведении биохимического исследования крови выявлено повышенное содержание мочевины и креатинина (на фоне эндотоксикоза и имеющейся у части больных хронической почечной недостаточности). К

концу лечения вследствие уменьшения степени интоксикации наблюдалось снижение уровня мочевины до $9,84 \pm 1,34$ ммоль/л (на 28,75 %), креатинина – до $92,73 \pm 4,83$ мкмоль/л (на 4,8 %) (табл. № 11).

В первый день госпитализации у большей части больных имел место высокий уровень гликемии, который в среднем был равен $17,43 \pm 4,25$ ммоль/л. На фоне проводимого лечения по мере купирования гнойно-воспалительного процесса наблюдалось снижение уровня глюкозы. На момент выписки из стационара уровень гликемии у пациентов группы сравнения составил $9,81 \pm 1,13$ ммоль/л.

В II основную группу вошли 44 больных, которым проводили стандартное лечение и применяли антиоксидант мексидол. Средние значения результатов лабораторного исследования крови больных II основной группы до лечения и после лечения представлены в таблице 12.

Таблица 12

Динамика лабораторных показателей у больных II основной группы

Общий анализ крови			
Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,08 \pm 1,22$	$3,74 \pm 1,16$	17,65
Гемоглобин, г/л	$88,7 \pm 2,42$	$103 \pm 1,46^*$	13,88
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$303,2 \pm 3,47$	$278 \pm 3,18^*$	8,31
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$14,12 \pm 6,46$	$10,7 \pm 2,27$	24,22
СОЭ, мм/час	$70,2 \pm 7,45$	$51,42 \pm 6,76^*$	26,75

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

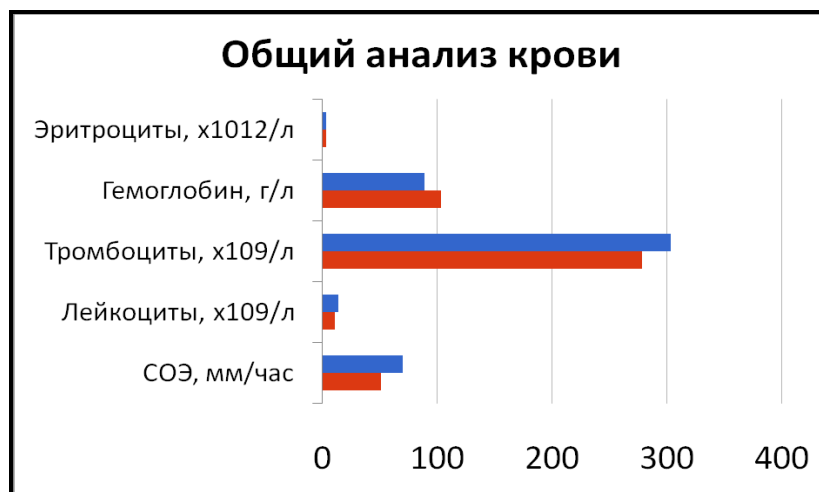


Рис. 18. Динамика лабораторных показателей у больных II основной группы (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

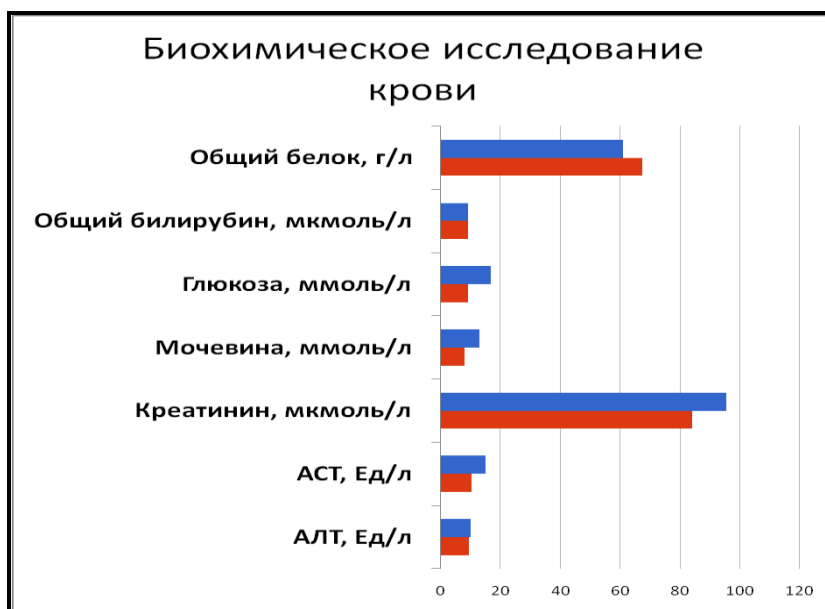


Рис. 19. Динамика лабораторных показателей у больных II основной группы (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

Согласно данным, представленным в таблице, на момент поступления в стационар у больных II основной группы наблюдалась анемия: содержание эритроцитов составляло $3,08 \pm 1,22 \times 10^{12}/л$, гемоглобина - $88,7 \pm 2,42$ г/л. К концу госпитализации уровень данных показателей не достиг целевых значений, однако, по сравнению с группой контроля отмечалось более

значимое увеличение содержания эритроцитов - на 17,65 % и гемоглобина - на 13,88% ($p < 0,05$).

При оценке лейкоцитоза и СОЭ отмечено более значительное снижение этих показателей в динамике по сравнению с группой контроля: после проведенного лечения содержание лейкоцитов уменьшилось на 24,22 %, СОЭ – на 26,75 %.

Анализ лейкограммы больных показал сниженный уровень лимфоцитов ($0,82 \pm 0,153 \times 10^9/\text{л}$) и моноцитов ($0,076 \pm 0,0079 \times 10^9/\text{л}$). На момент выписки уровень лимфоцитов в лейкоцитарной формуле составил $0,99 \pm 0,172 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$), а моноцитов - $0,12 \pm 0,078 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). В процентном отношении содержание лимфоцитов возросло на 18,8 %, моноцитов – на 36,7 %.

Таблица 13

Биохимическое исследование крови в динамике

Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Общий белок, г/л	61,01 \pm 2,43	67,34 \pm 1,28*	9,4
Общий билирубин, мкмоль/л	9,1 \pm 3,34	9,32 \pm 3,02	2,36
Глюкоза, ммоль/л	16,88 \pm 4,86	9,08 \pm 1,24*	46,21
Мочевина, ммоль/л	12,92 \pm 2,14	8,01 \pm 1,09*	38,0
Креатинин, мкмоль/л	95,62 \pm 6,91	84,21 \pm 2,98	11,92
АСТ, Ед/л	15,01 \pm 2,52	10,26 \pm 1,51	31,65
АЛТ, Ед/л	10,2 \pm 1,45	9,4 \pm 1,34	7,84

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

При исследовании биохимических показателей крови в динамике нами отмечено, что на фоне проводимого лечения произошло снижение уровня креатинина на 11,92%, глюкозы – на 46, 21 %, нормализовался уровень

мочевины и общего белка. Вышеописанные изменения связывали с уменьшением степени эндогенной интоксикации.

III основную группу составили 44 больных, которым проводили стандартное лечение и применяли препарат ронколейкин. Динамика лабораторных показателей до лечения и после проведенного лечения у больных отражена в таблице 14.

Таблица 14

Динамика гематологических показателей у больных III основной группы

Общий анализ крови			
Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,17 \pm 1,02	4,06 \pm 1,18	21,92
Гемоглобин, г/л	89,5 \pm 2,42	112,0 \pm 1,74*	20,09
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	355,44 \pm 3,79	363,6 \pm 3,92	2,24
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	13,95 \pm 3,78	6,04 \pm 1,04*	56,7
СОЭ, мм/час	66,86 \pm 6,84	37,56 \pm 5,42*	43,82

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0.05$.

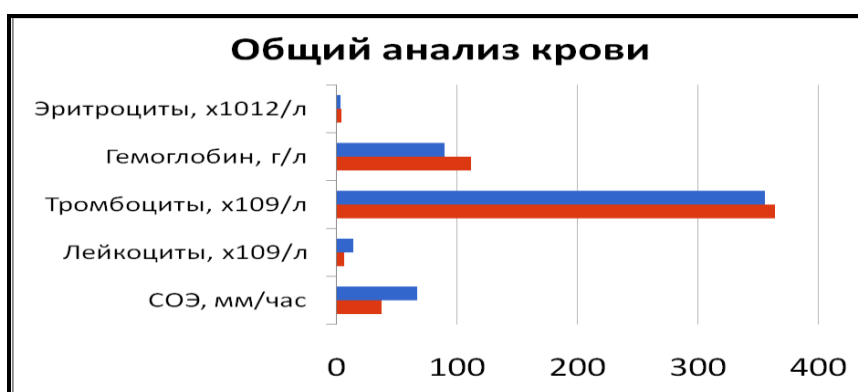


Рис. 20. Динамика лабораторных показателей у больных III основной группы (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

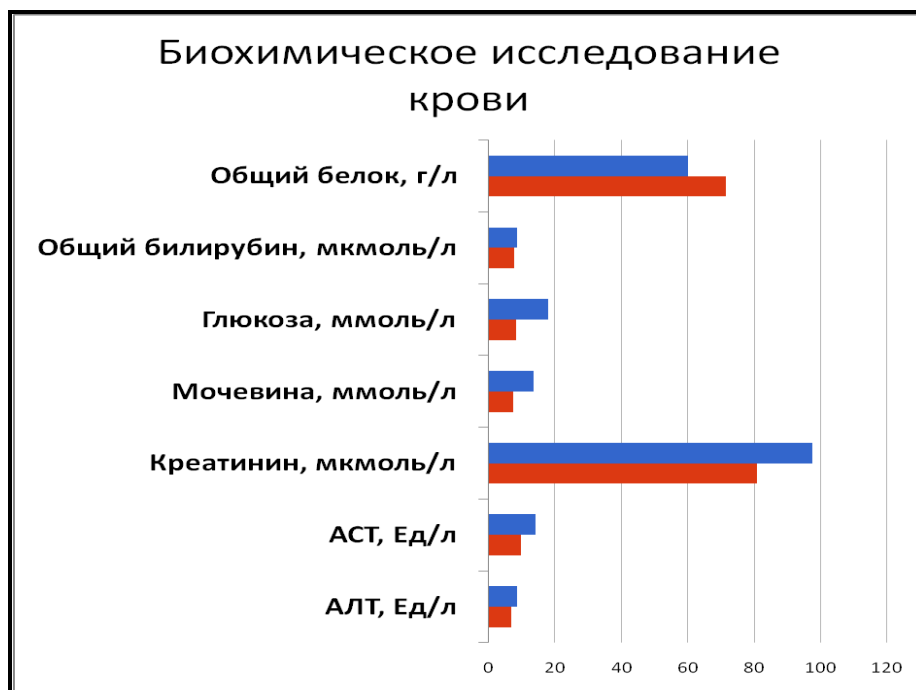


Рис. 21. Динамика лабораторных показателей у больных III основной группы (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

При анализе результатов лабораторного исследования крови отмечено, что на фоне лечения с включением препарата ронколейкина происходит нормализация содержания эритроцитов, статистически достоверное повышение уровня гемоглобина на 20,09 %. Содержание лейкоцитов снизилось до нормы - $6,04 \pm 1,04 \times 10^9/\text{л}$. Уровень СОЭ не достигает нормальных значений, однако наблюдается статистически значимое снижение данного показателя к концу лечения на 43,82 % ($p < 0,05$).

При оценке лейкоцитарной формулы у больных III основной группы обнаружено пониженное содержания лимфоцитов - $0,8 \pm 0,154 \times 10^9/\text{л}$, моноцитов - $0,081 \pm 0,0092 \times 10^9/\text{л}$. После проведенного лечения уровень лимфоцитов составил $2,24 \pm 0,251 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), моноцитов - до $0,33 \pm 0,088 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). В процентном отношении содержание лимфоцитов возросло на 64,3 %, моноцитов - на 75,5 %.

Таблица 15

Биохимическое исследование крови в динамике

Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Общий белок, г/л	60,22±2,57	71,5±2,69*	15,78
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5±3,34	7,7±2,84	9,41
Глюкоза, ммоль/л	17,87±4,56	8,34±1,21*	53,33
Мочевина, ммоль/л	13,54±2,35	7,52±1,52*	44,46
Креатинин, мкмоль/л	97,56±5,05	80,8±3,21*	17,18
АСТ, Ед/л	14,28±2,14	9,67±1,58	32,28
АЛТ, Ед/л	8,5±1,32	6,8±1,12	20,0

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0.05$.

Данные биохимического исследования крови до и после лечения указывают на положительную динамику в достижении целевых показателей: отмечается нормализация уровня белка, глюкозы, мочевины и креатинина ($p < 0,05$).

IV основную группу составили 46 больных, которым проводили стандартное лечение и применяли мексидол и ронколейкин. Динамика результатов лабораторного исследования крови пациентов IV основной группы до лечения и после лечения представлена в таблице 16.

Динамика гематологических показателей у больных IV основной группы

Общий анализ крови			
Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,26 \pm 1,26	4,19 \pm 1,02	22,2
Гемоглобин, г/л	89,48 \pm 2,79	117,5 \pm 1,28*	23,85
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	295,44 \pm 2,91	283,6 \pm 3,64*	4,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,78 \pm 4,06	6,15 \pm 1,21*	44,0
СОЭ, мм/час	65,94 \pm 6,31	27,56 \pm 2,65*	58,39

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0.05$.

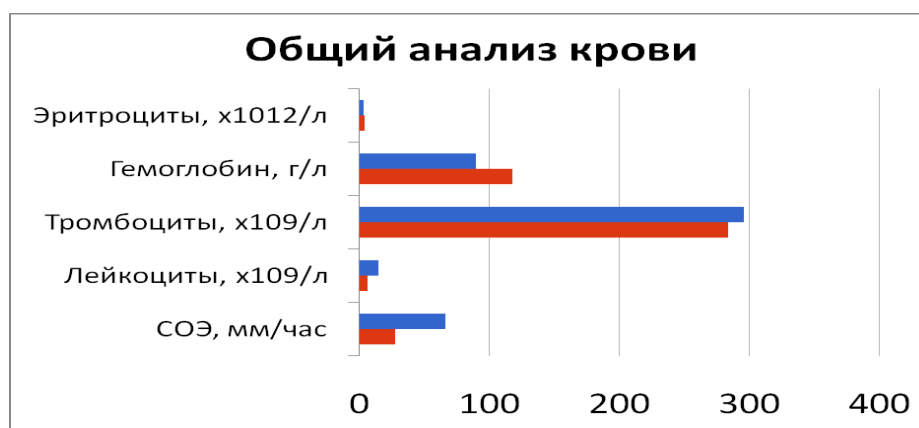


Рис. 22. Динамика лабораторных показателей у больных IV основной группы (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

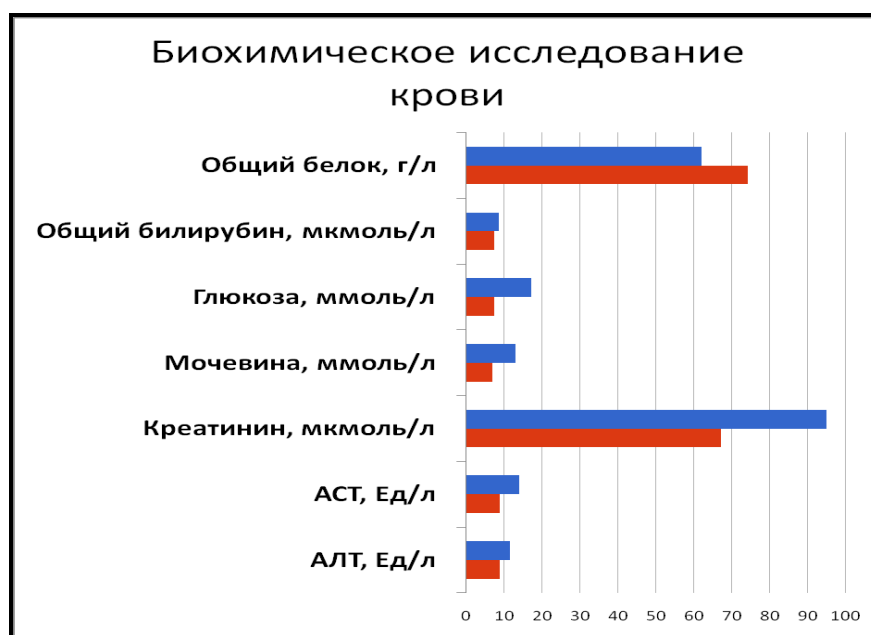


Рис. 23. Динамика лабораторных показателей у больных IV основной группы (синим цветом представлен перед лечением, красным после лечения).

Из анализа данных таблицы 9 следует, что у больных IV основной группы после проведенного лечения отмечается нормализация всех показателей в общем анализе крови, за исключением СОЭ. К концу лечения СОЭ не достигает целевых значений, однако обращает на себя внимание значимая разница в динамике данного показателя по сравнению с другими группами (58,39 %).

При оценке лейкоцитарной формулы у больных IV основной группы наблюдается сниженный уровень лимфоцитов - $0,87 \pm 0,179 \times 10^9/\text{л}$ и моноцитов – $0,078 \pm 0,0072 \times 10^9/\text{л}$. После проведенного лечения уровень лимфоцитов составил $2,56 \pm 0,274 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), моноцитов – до $0,38 \pm 0,083 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). В процентном отношении содержание лимфоцитов возросло на 66 %, моноцитов – на 79,5 %.

К концу лечения происходит статистически достоверное снижение уровня глюкозы, мочевины, креатинина до нормальных значений, при этом отмечается существенная разница в динамике достижения целевых показателей по сравнению с другими группами: уровень гликемии понизился

на 56,88 %, мочевины – на 47,29 %, креатинина – на 29,15 %. Содержание общего белка в крови увеличилось на 16,46 % ($p < 0,05$).

Таким образом, при синдроме диабетической стопы развиваются характерные клинические симптомы, изменяются гематологические и биохимические показатели, возникают тяжелые морфологические изменения.

Гематологические изменения характеризуются уменьшением количества эритроцитов, снижением гемоглобина и развитием анемии различной степени выраженности. Биохимические показатели характеризуются повышением уровня глюкозы, креатинина и мочевины, пониженным содержанием белка в крови.

Таблица 17

Биохимическое исследование крови в динамике

Показатели	Перед лечением	После лечения	%
Общий белок, г/л	62,04±3,01	74,26±2,18*	16,46
Общий билирубин, мкмоль/л	8,67±3,29	7,3±1,96	15,8
Глюкоза, ммоль/л	17,1±4,42	7,42±1,03*	56,88
Мочевина, ммоль/л	12,9±2,31	6,8±1,07*	47,29
Креатинин, мкмоль/л	94,88±6,11	67,22±2,44*	29,15
АСТ, Ед/л	14,03±2,23	8,86±1,14*	36,85
АЛТ, Ед/л	11,5±2,41	8,9±1,89	22,61

Примечание: *- различия считали статистически значимым при уровне $p < 0,05$.

После проведенного лечения улучшались гематологические и биохимические показатели у больных с синдромом диабетической стопы во всех группах наблюдения, однако наиболее выраженная положительная динамика регистрировалась у пациентов IV опытной группы. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что наибольшую

эффективность показала терапия с включением в схему лечения ронколейкина и мексидола.

3.4. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с синдромом диабетической стопы

При комплексном исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета первые признаки иммунологической недостаточности выявлены при поступлении больных с СДС до проведения иммунотерапии. Отмечено значительное снижение показателей CD3-CD4, CD8, CD9 в основной и контрольной группе.

После лечения в основной и контрольной группе через 7-14 суток произошло достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,05$), в сравнении с контрольной группой у 26 больных, где достоверно возросло лишь количество CD3. Все остальные оцениваемые показатели также увеличились в основной группе (фагоцитарная активность нейтрофилов, макрофагальная активность ($p < 0,05$), иммуноглобулины возросли недостоверно). На 14-20 сутки лечения в основной группе все показатели иммунограммы достоверно повысились и стали нормальными, а в группе сравнения достоверно увеличились CD3, CD4, макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов, но остальные показатели иммунитета не претерпели достоверных изменений (таблица 18).

Исследования клеточного и гуморального иммунитета синдрома
диабетической стопы

Показатель норма	До лечения		После лечения			
	Основная группа	Группа сравнения n	7-14 сутки		14-20 сутки	
			Основная группа ронколей кин	Группа сравнения	Основная группа ронколей кин мекидол	Группа сравнения
CD3, 60-80%	36,8±1,2	35,9±0,9*	40,1±1,3 **	36,5±1,2 **	57,3±2,3 **	39,8±2,6**
CD4, 35-50%	28,2±0,7	27,6±1,8	32,4±0,9 **	28,0±1,2	40,1±1,4 **	29,3±2,2**
CD8, 16-39%	12,1±0,5	12,6±1,6	14,2±0,7 **	13,2±1,4	18,4±1,2 **	13,9±1,7
CD19. 20-15%	12,4±0,7	11,9±1,4	16,2±1,1 **	13,1±0,6	20,8±0,9 **	14,5±0,7
IgA, 0,6-2,8 г/л	1,3±0,5	1,6±0,8	1,5±0,6	1,7±0,4	2,4±0,5**	1,7±0,6
IgM, 0,6-2,0 г/л	0,5±0,7	0,7±0,1*	0,6±0,3	0,8±0,3	1,6±0,4**	0,9±0,2
IgG, 9,8-12,5 г/л	7,2±2,2	8,1±1,9	8,4±3,1	8,9±1,6	10,1±0,8 **	9,1±0,9
Фагоцитарная активность, 60-80%	48,5±2,3	44,1±2,1	60,4±2,1**	51,1±2,3	68,1±3,1 **	55,4±2,6

Примечание: *- $p < 0,05$ различия с данными группами сравнения достоверны; **- $p < 0,05$ различия с данными предшествующего срока исследований в той же группе достоверны.

Таким образом, оценка иммунограмм в динамике лечения СДС показала наличие у таких больных Т- и В- клеточного иммунодефицита, а включение в комплексное лечение цитокинотерапии «Ронколейкином» (rIL-2) привело к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, rIL-2 стимулирует функциональную активность иммунокомпонентных клеток: усиливает эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, фагоцитирующих мононуклеаров, а также синтез иммуноглобулинов большинства изотопов.

Также улучшился клинически местный положительный результат иммунотерапии в уменьшении болевого синдрома и более быстром отграничении участка гнойно-некротического поражения с формированием демаркационной зоны, что позволило повысить частоту органосберегающих

операций у больных. Способствовало уменьшению количества выполненных повторных ампутаций, проявлялась снижением частоты послеоперационных осложнений, отсутствием случаев диабетической комы и летальных исходов.

Наибольший результат получен при совместном применении ронколейкина и мексидола, где можно отметить их потенциальное действие.

Особого внимания заслуживает показатель фагоцитарной активности нейтрофилов. Изменения активности фагоцитов может служить интегральным показателем состояния иммунной системы. Фагоцитоз, осуществляя функции неспецифической защиты, является одновременно связующим звеном с эффекторами клеточного и гуморального иммунитета. В основной группе на 7-е сутки происходит нормализация данного показателя $60,0 \pm 2,1$ расч. ед. В этот период времени фагоцитарная активность в группе сравнения значительно ниже нормы $51,1 \pm 2,3$ рас. ед. В последующем сохраняются значительные различия по указанному показателю на 14-е сутки по отношению к группе сравнения. По данным таблицы можно сделать вывод о выраженном влиянии применяемой цитокиноотерапии на фагоцитарную активность нейтрофилов. Из таблицы видно, что на 7-е сутки показатель ФАН в основной группе значительно повышается на 7-14 сутки. Такое прогрессивное нарастание показателя говорит о благоприятном течении заболевания и позитивном прогнозе. В основной группе на 7-е сутки на фоне нарастания количества CD3 и CD4 не происходит значительного изменения иммуноглобулинов, показатели отличаются от группы сравнения незначительно.

На 7-е сутки сохраняются положительные сдвиги в иммунограмме по сравнению с группой сравнения. Показатели клеточного иммунитета достигают нормальных значений и стабильно удерживаются на этом уровне. Обращает на себя внимание количество CD4 $44,7 \pm 2,7\%$, CD19 $20,3 \pm 1,8\%$. На данном этапе исследования происходят изменения в иммуноглобулиновом спектре. Отмечено увеличение IgA $2,7 \pm 0,03$ г/л и IgM

2,1±0,01г/л по отношению к группе сравнения это говорит о восстановлении межклеточных взаимоотношений в иммунной системе, активации CD19, реакции их бласттрансформации и синтеза специфичных иммуноглобулинов различных классов.

На 14-е сутки происходит стабилизация показателей иммунограммы. Относительные величины количества лимфоцитов различных классов значительно превышает аналогичные показатели в группе сравнения. К этому времени происходит увеличение количества IgG до 12,3±0,6г/л. В целом нужно отметить, что в основной группе цитокиноterapia препаратом ронколейкин оказывает выраженное иммуномодулирующее действие у пациентов с СДС.

В дальнейшем, проведя комплексную оценку результатов лечения больных основной группы, была проанализирована динамика изменения всех показателей иммунограммы с целью выявления наиболее динамичных и быстро реагирующих на проводимое иммуномодулирующее воздействие. Это явилось необходимым моментом для выработки критериев дифференцированного назначения вариантов иммунотерапии в зависимости от степени тяжести состояния пациента и выраженности иммунологической недостаточности. В процессе нашей работы было выявлено, что оценка процентного содержания CD3 не в полной мере отражает процессы, происходящие в иммунной системе. Оказалось, что наиболее быстро реагирующими на иммуностропное действие показателями являются CD4 и ФАН.

При анализе иммунотерпии в ранние сроки начала заболевания, когда еще не успевает развиться в достаточной мере синдром эндогенной интоксикации достаточно применения иммунотерапии, как моно воздействия для получения эффекта стимуляции клеточного звена иммунитета. По данным Черешнева В.А. зачастую иммунологические показатели опережают клинические проявления эндотоксикоза и может служить примером

дальнейшего прогноза. В этом направлении оправдано регулярное обследование больных для выявления признаков иммунологической недостаточности.

В тоже время показатель CD4 в основных подгруппах слабо изменяется в динамике и мало отличается от группы сравнения. Это говорит о необходимости длительных мероприятий по активации системы иммунитета.

На наш взгляд это связано с наличием у этих пациентов хронической эндогенной интоксикации при СДС, оказывающих супрессивное действие на систему иммунитета.

Тяжесть состояния этих больных обусловлена не столько выраженностью воспалительного процесса, сколько истощением резервных возможностей организма и невозможностью борьбы с инфекцией на фоне хронической интоксикации.

В отношении показателя CD4 нужно отметить, что в процессе лечения изменяется очень быстро в ответ на проводимое лечение. Так при адекватно применяемой иммуномодулирующей терапии значение CD4 достоверно отличается от группы сравнения уже на 7-14 сутки. В дальнейшем в процессе наблюдения на 7-е и 14-е сутки показатель сохраняет свою наглядность в отношении эффективности проводимого лечения, все это нашло отражение в представленных таблицах. Исходя из этого относительное количество Т-хелперов CD4 может служить одним из критериев выбора и назначения той или иной иммунотерапии а сочетании с антибиотикотерапии.

В целом, оценивая значимость определения ФАН нужно отметить, что это наиболее чувствительный показатель иммунограммы, незамедлительно реагирующий на все изменения, происходящие в системе иммунитета при синдроме диабетической стопы. Показатель позволяет оценить фагоцитоз не только количественно, но и качественно, что имеет первостепенное значение в определении прогноза течения заболевания и эффективности применяемого лечения.

Таким образом, применение ронколейкина в состав опережающей интенсивной терапии оказывается средством профилактики развития инфекционных осложнений. В то же время, при уже развившейся вторичной иммунной недостаточности, ронколейкин используют в составе комплексного лечения септических больных, как мощный иммунокорректор патогенетической направленности. Потенциальные возможности ронколейкина в качестве иммунокорректора в наибольшей степени реализуются при тяжелых иммунных дисфункциях, которые формируются в условиях эндоксикоза и выраженной анти генемии и являются отличительной чертой генерализованных форм инфекционной патологии у больных с СДС. Иммунореставрационный эффект препарата в отношении иммунных клеток и иммунной системы в целом достигается при его курсовом применении. Иммунотерапия препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 является необходимым компонентом современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов с СДС.

ГЛАВА IV. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

4.1. Гистологические и иммуногистохимические изменения в мягких тканях диабетической стопы (группа сравнения).

При поступлении больного в стационар еще до начала лечения взяты биоптаты из мягких тканей в пораженных участках. В биоптатах из дна язвы определяются некротические массы (рис. 24).

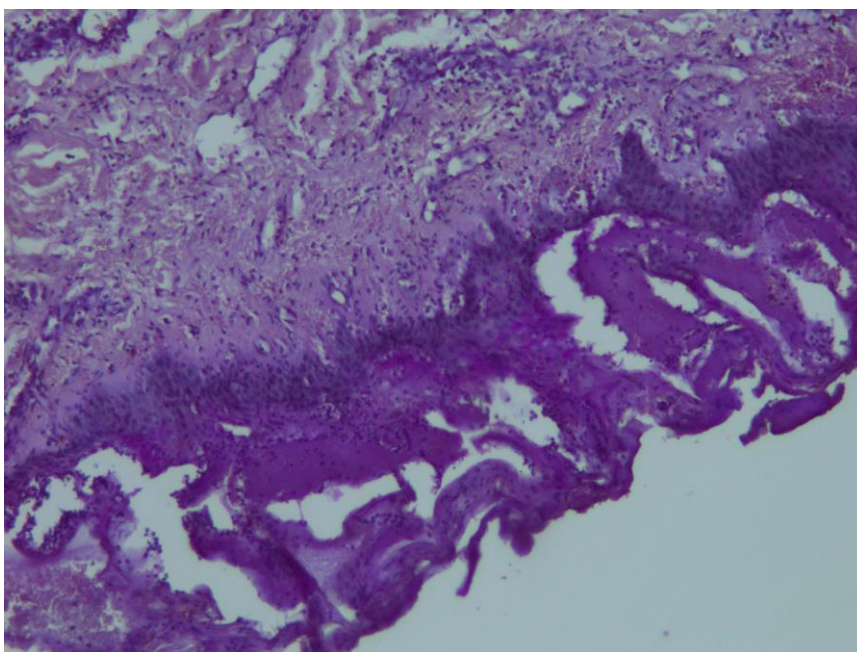


Рис. 24. Некротические массы в дне язвы (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Отмечается некроз эпидермиса и дермы, проникающий на разную глубину с формированием язвенного дефекта. Дно язвы покрыто гомогенными эозинофильными некротическими массами, пронизанными нейтрофильными лейкоцитами и фибрином. По периферии дефекта отмечается отек и диффузная инфильтрация дермы полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 25).

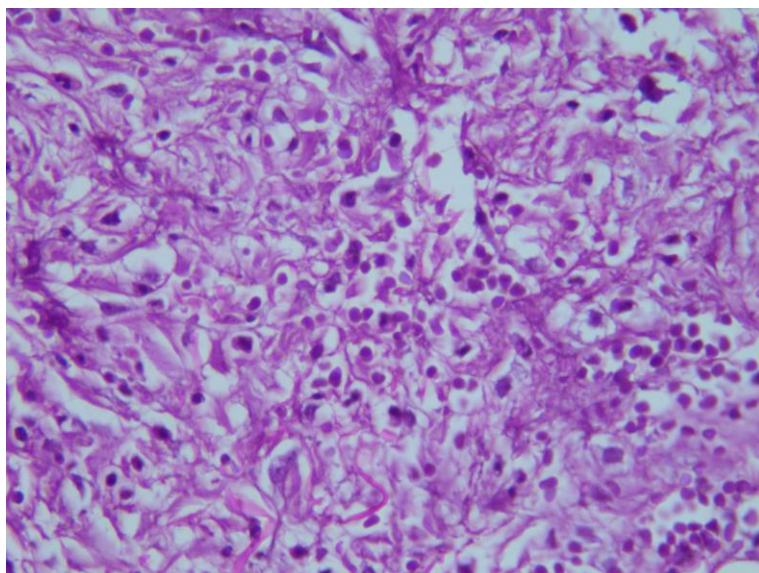


Рис. 25. Диффузная перифокальная инфильтрация дермы полиморфноядерными лейкоцитами (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В инфильтрате преобладают нейтрофильные лейкоциты с примесью макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов. В дерме отмечается выраженный отек, набухание и распад основного вещества с накоплением гликозамингликанов. Наблюдается набухание, гомогенизация и склеивание коллагеновых волокон. В 87 % наблюдений воспалительная инфильтрация распространяется на подкожно-жировую клетчатку (рис. 26).

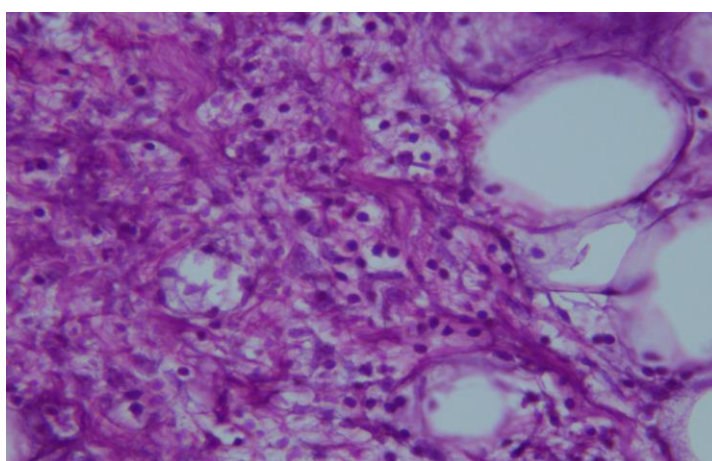


Рис. 26. Лейкоцитарная инфильтрация подкожно-жировой клетчатки (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

При этом в подкожно-жировой клетчатке наблюдается выраженный диффузный отек, дистрофические изменения липоцитов, сосудистые нарушения: полнокровие вен, стазы, кровоизлияния.

В 64 % наблюдений воспалительная инфильтрация распространяется на подлежащие поперечно-полосатые мышцы (рис. 27).

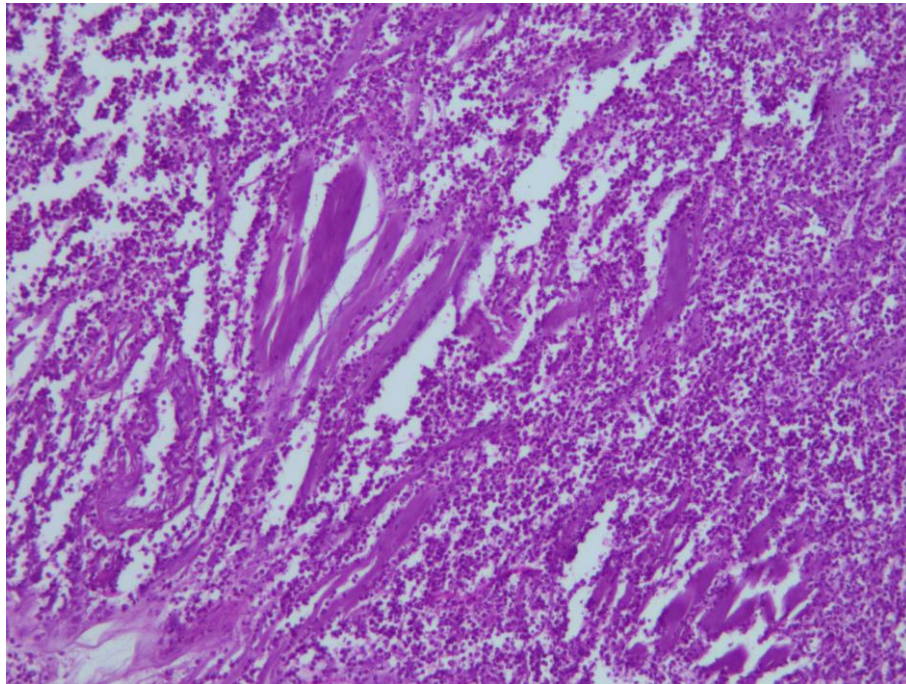


Рис. 27. Воспалительная инфильтрация поперечнополосатой мышечной ткани (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Воспалительный инфильтрат распространяется по межмышечным соединительнотканым прослойкам. Инфильтрат состоит из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток. Наблюдается отек, сосудистые нарушения и дистрофические изменения мышечной ткани с фрагментацией волокон (рис. 28).

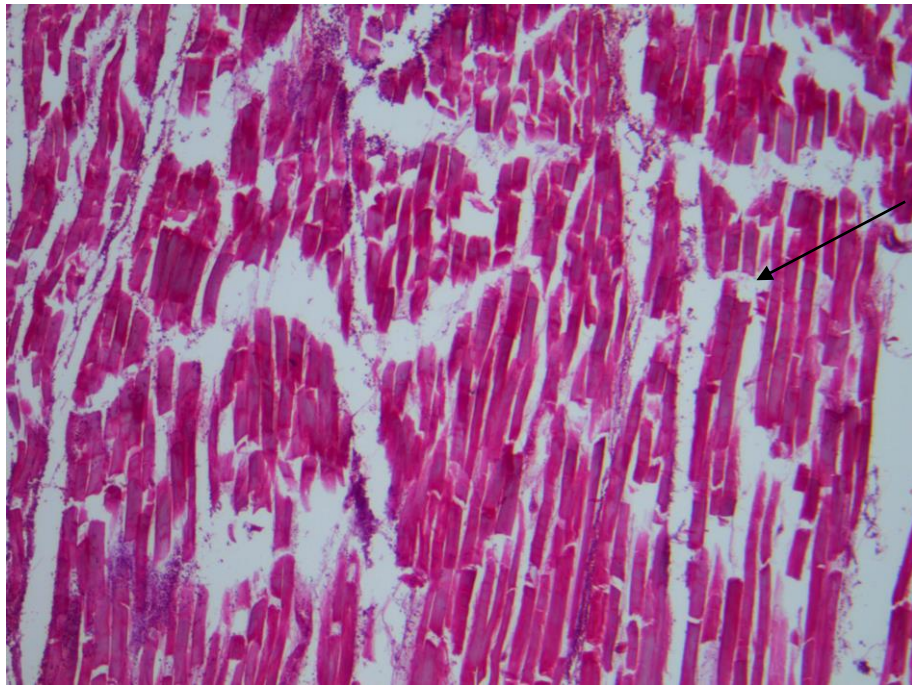


Рис. 28. Фрагментация мышечных волокон (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В биоптатах из краев язвы на поверхности видны отложения некротических масс с лейкоцитами, а под ними определяется юная грануляционная ткань (рис. 29).

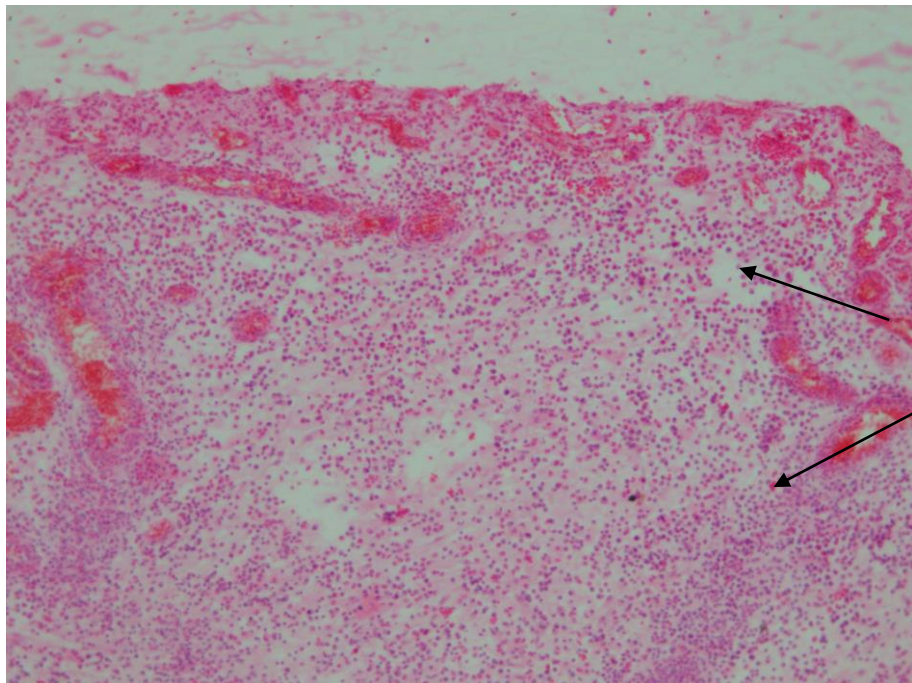


Рис. 29. Юная грануляционная ткань в краях язвы (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Юная грануляционная ткань состоит из большого количества сосудов капиллярного типа, клеточных элементов и тонких новообразованных коллагеновых волокон. Клеточные элементы юной грануляционной ткани представлены макрофагами, плазматическими клетками, фибробластами, лимфоцитами с небольшой примесью нейтрофилов (рис. 30).

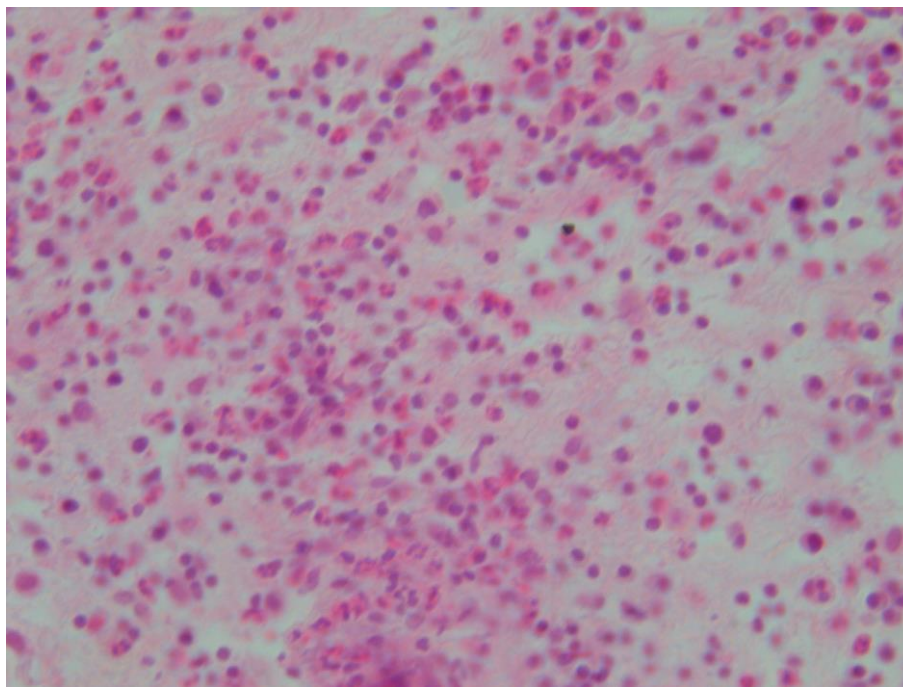


Рис. 30. Клеточные элементы грануляционной ткани в крае язвы (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Во всех наблюдениях в группе сравнения отмечается воспалительная инфильтрация грануляционной ткани полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 31).

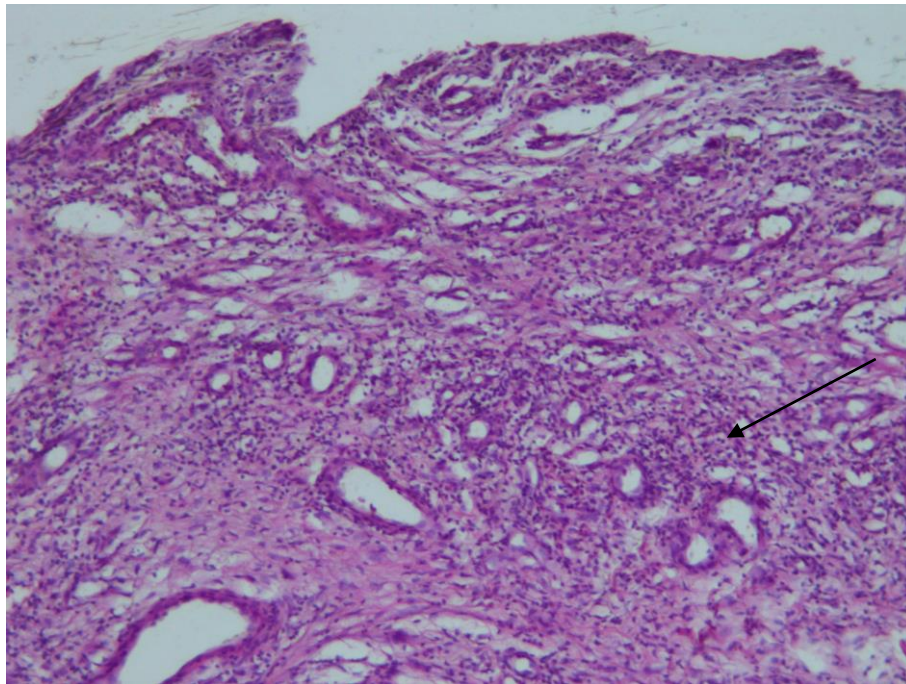


Рис. 31. Инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами грануляционной ткани в крае язвы (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

В окружающей соединительной ткани обнаружены умеренно выраженные сосудистые нарушения, отек и очаговые воспалительные инфильтраты (рис. 32).

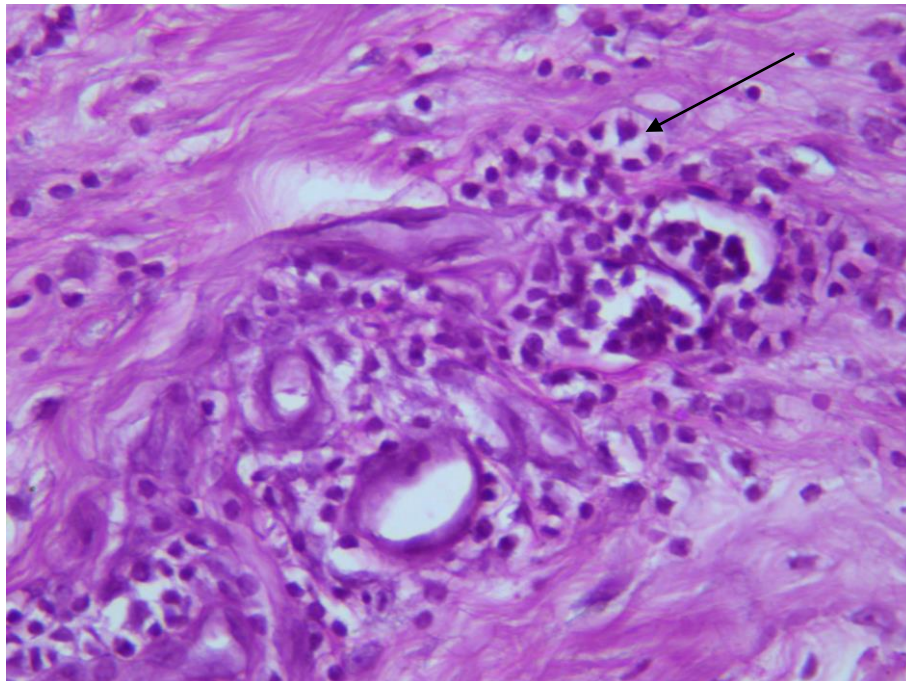


Рис. 32. Очаговые воспалительные инфильтраты в окружающих тканях вокруг язвы (группа сравнения).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Эпидермис вокруг язвы с явлениями гиперкератоза и акантоза с образованием акантотически х тяжей вглубь дермы.

При иммуногистохимическом исследовании в грануляционной ткани выявлена слабо позитивная ядерная экспрессия протеина Ki-67 (таблица 19).

Таблица 19

Результаты иммуногистохимического исследования тканей стопы

Группы наблюдений	Ki-67 (в %)	P53 (в %)
Группа сравнения	3 %	3,7 %
I основная подгруппа	7 %	5 %
II основная подгруппа	9 %	6,5 %
III основная подгруппа	15 %	10 %

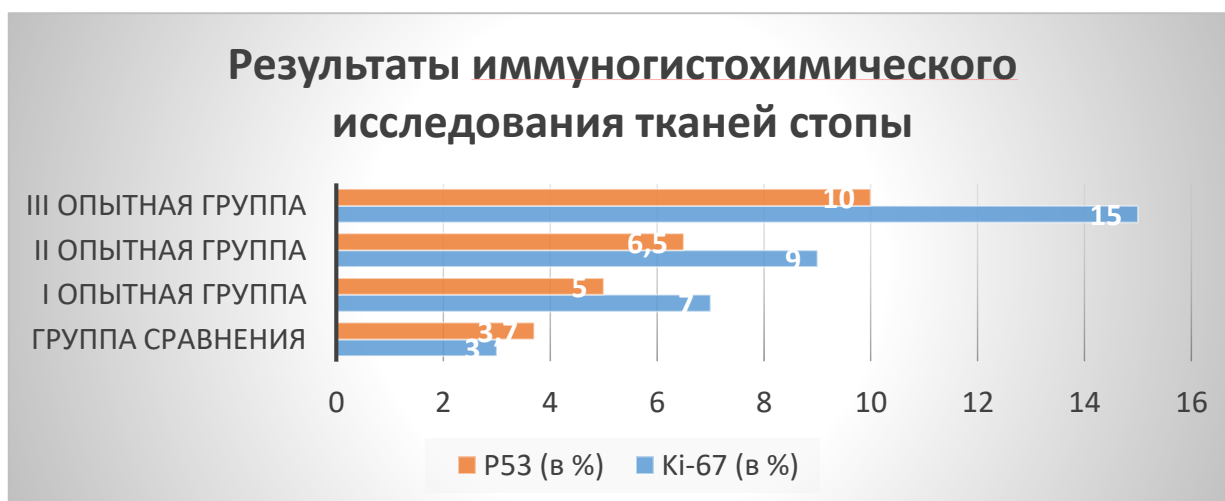


Рис. 33. Результаты иммуногистохимического исследования тканей.

Экспрессия Ki-67 обнаружены в 3 % ядер грануляционной ткани (рис. 34).

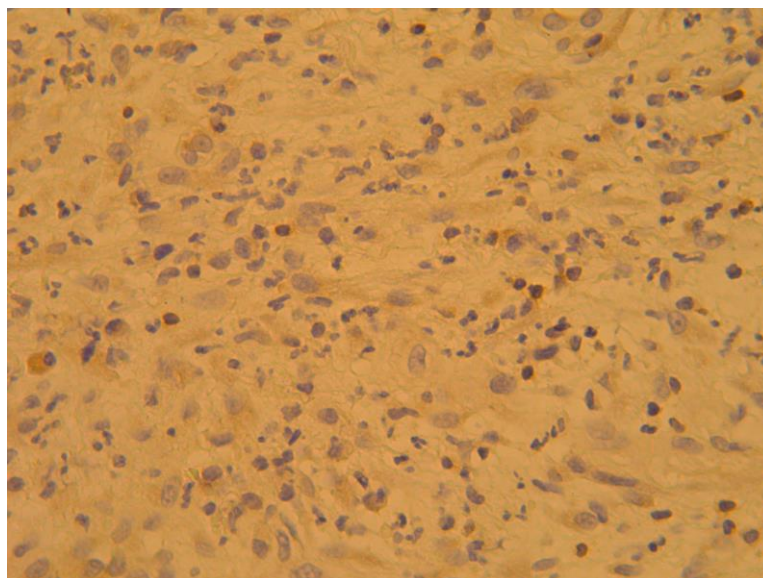


Рис. 34. Слабо позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 в грануляционной ткани в краях язвы (группа сравнения).

Окраска: ПАН метод с использованием антител к Ki-67. x400.

Экспрессия протеина P53 слабо позитивная и составляет 3,7 %.

Таким образом, в группе сравнения до начала лечения выявлены некротические изменения эпидермиса и дермы с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией, которая распространяется на подкожно-жировую клетчатку и подлежащую мышечную ткань. Во всех слоях кожи наблюдается отек, сосудистые нарушения и очаговые воспалительные инфильтраты. В краях язвы обнаружена грануляционная ткань с диффузной интенсивной воспалительной инфильтрацией. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена слабо позитивная экспрессия биомаркеров Ki-67 и P53, что указывает на снижение регенераторной активности грануляционной ткани в крае язвы.

4.2. Гистологические изменения в мягких тканях диабетической стопы после лечения стандартными методами (I опытная группа)

Через 7 суток после начала лечения стандартными методами в дне хронической язвы имеются некротические массы с лейкоцитами. Под ними

определяется грануляционная ткань с умеренной диффузной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 35).

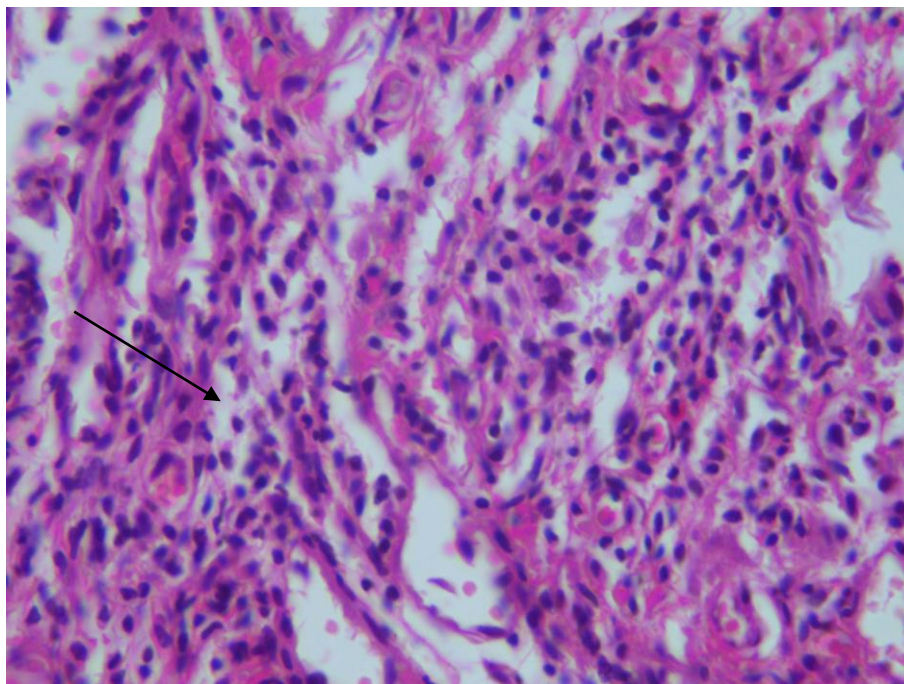


Рис. 35. Грануляционная ткань в дне язвы с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией (7-е сутки, I основная группа).

Окраска: ПАН метод с использованием антител к Ki-67. x400.

При сопоставлении с группой сравнения отмечается уменьшение отека и интенсивности воспалительной инфильтрации. В инфильтрате 70 % составляют нейтрофильные лейкоциты и 30 % лимфоциты с небольшим количеством плазматических клеток, макрофагов. Наблюдается частичное купирование сосудистых нарушений.

В подлежащей соединительной ткани дермы сохраняются отек, сосудистые нарушения и умеренная воспалительная реакция. Обнаружены признаки дезорганизации соединительной ткани. В подкожно-жировой клетчатке и в мышечной ткани определяются умеренные сосудистые нарушения, отек и лейкоцитарная инфильтрация.

Через 14 суток после лечения происходит частичное очищение язвы от некротических масс (рис. 36).

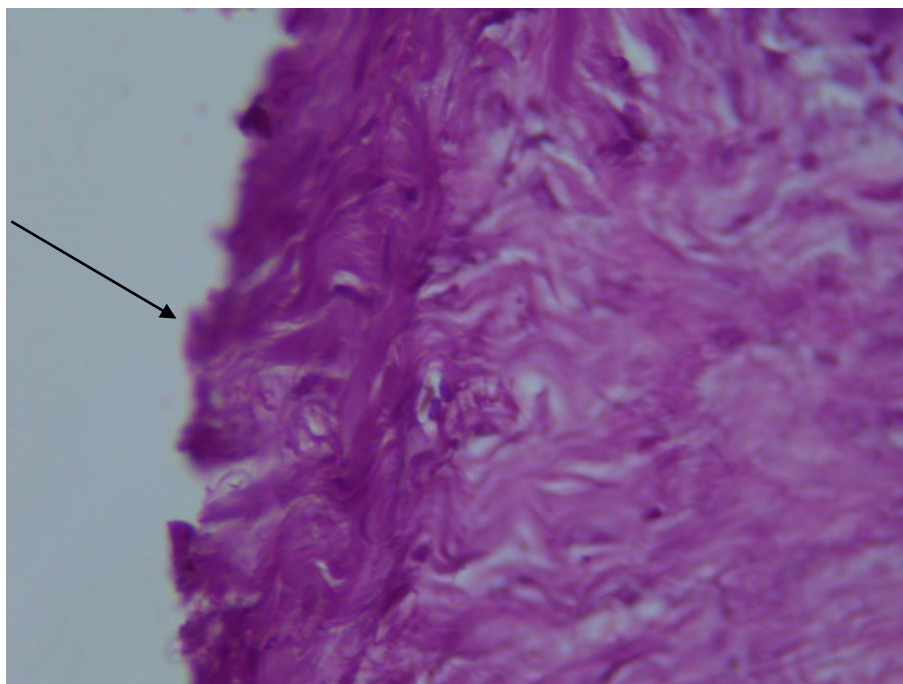


Рис. 36. Частичное очищение поверхности язвы (14-е сутки, I основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Однако, полного очищения не наблюдается, на дне язвы определяется поверхностный лейкоцитарно-некротический слой. Под ним находится поверхностный слой юной грануляционной ткани. В глубоких слоях грануляционной ткани отмечается уменьшение количества клеточных элементов и увеличение числа волокнистых структур. По сравнению с 7-ми сутками уменьшается отек, частично купируются сосудистые нарушения, снижается интенсивность воспалительной реакции.

В дерме, подкожно-жировой клетчатке и скелетных мышцах отмечается уменьшение отека, сосудистых нарушений и интенсивности воспалительной реакции. В инфильтрате уменьшается число нейтрофилов 52 % и увеличивается количество лимфоцитов 48 %.

Через 21 сутки после лечения отмечается полное очищение язвы. Дно язвы заполнено грануляционной тканью. Поверхностный слой представлен юной соединительной тканью под ней определяется слой созревающей грануляционной ткани (рис. 37).

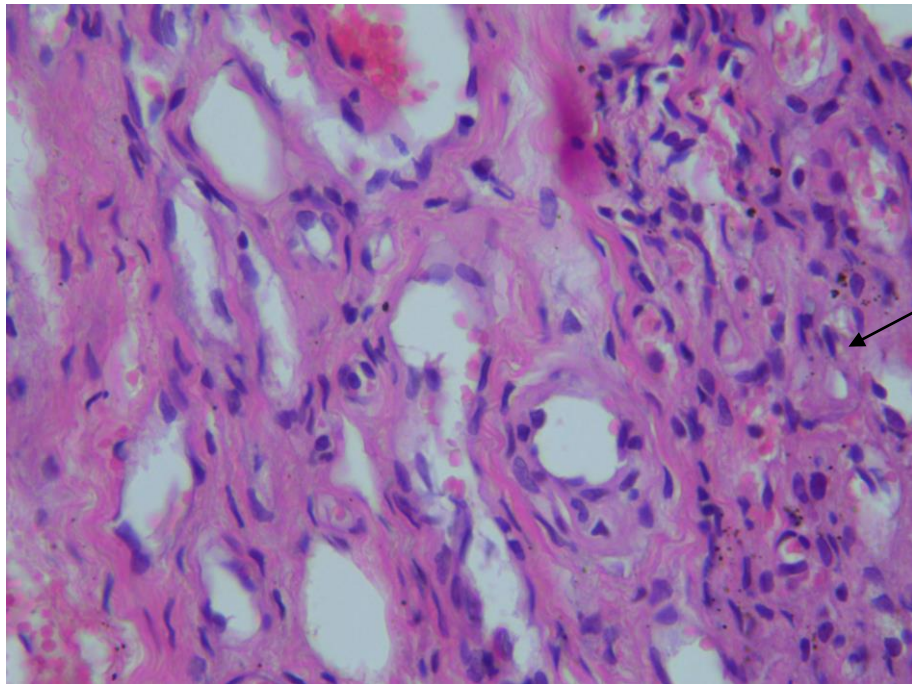


Рис. 37. Созревающая грануляционная ткань в дне язвы (21-е сутки, I основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В созревающей грануляционной ткани отмечается значительное уменьшение количества кровеносных сосудов, клеток и значительное увеличение числа волокнистых структур. Происходит дифференцировка клеток, пролиферация фибробластов (рис. 38).

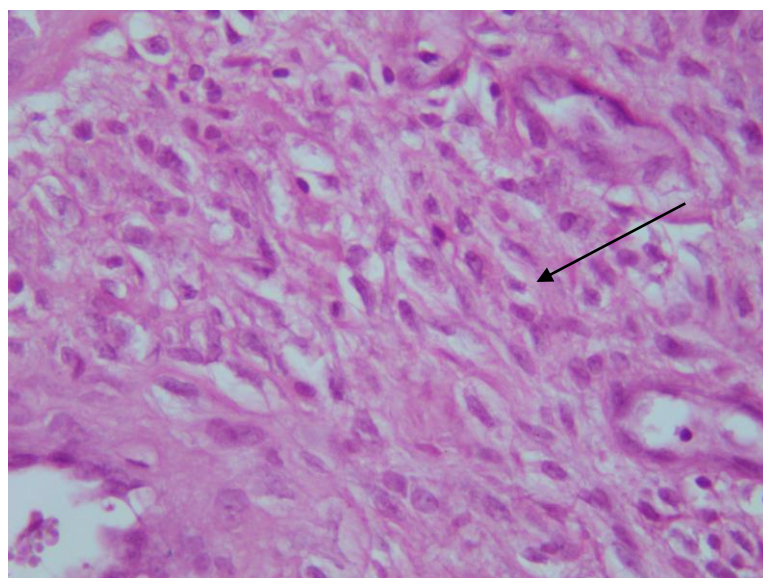


Рис. 38. Проплиферация фибробластов в созревающей грануляционной ткани (21-е сутки, I основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Усиленная пролиферация и увеличение количества фибробластов сопровождается усилением синтеза коллагена с образованием коллагеновых волокон (рис. 39).

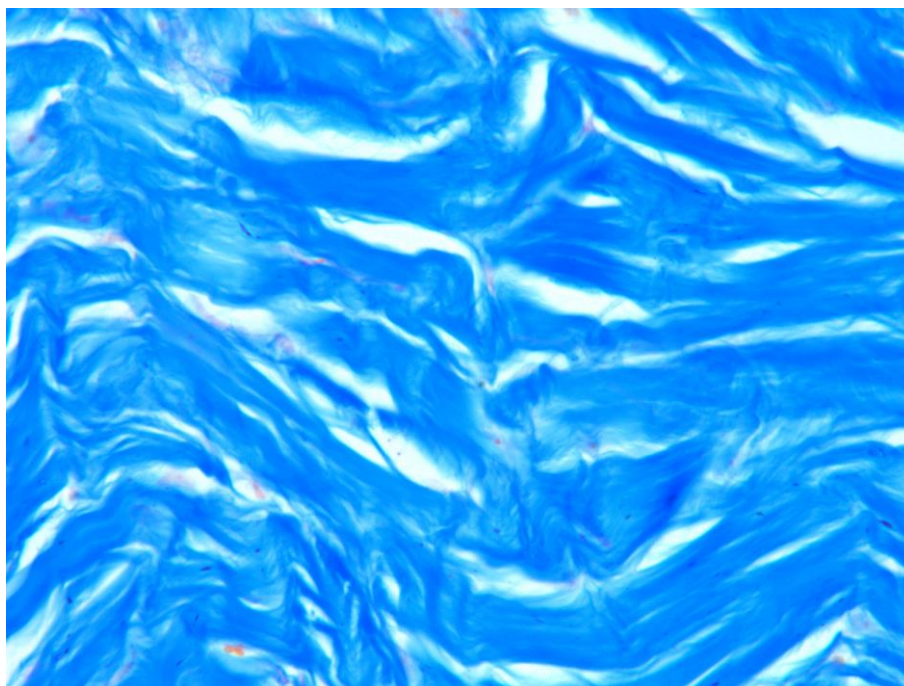


Рис. 39. Новообразованные коллагеновые волокна в созревающей грануляционной ткани (21-е сутки, I основная группа).

Окраска: по Малори. x400.

В созревающей грануляционной ткани полностью купированы отек и сосудистые нарушения. Воспалительная реакция принимает очаговый характер. В инфильтрате преобладают лимфоциты (70%), количество нейтрофилов значительно уменьшается и составляет 30 % от всех клеточных элементов.

В подлежащей соединительной ткани, подкожно-жировой клетчатке и скелетных мышцах наблюдается полное исчезновение отека, нормализация сосудистых нарушений, уменьшение интенсивности и распространенности

воспалительных реакций. Воспалительная реакция взамен диффузной приобретает очаговый характер (рис. 40).

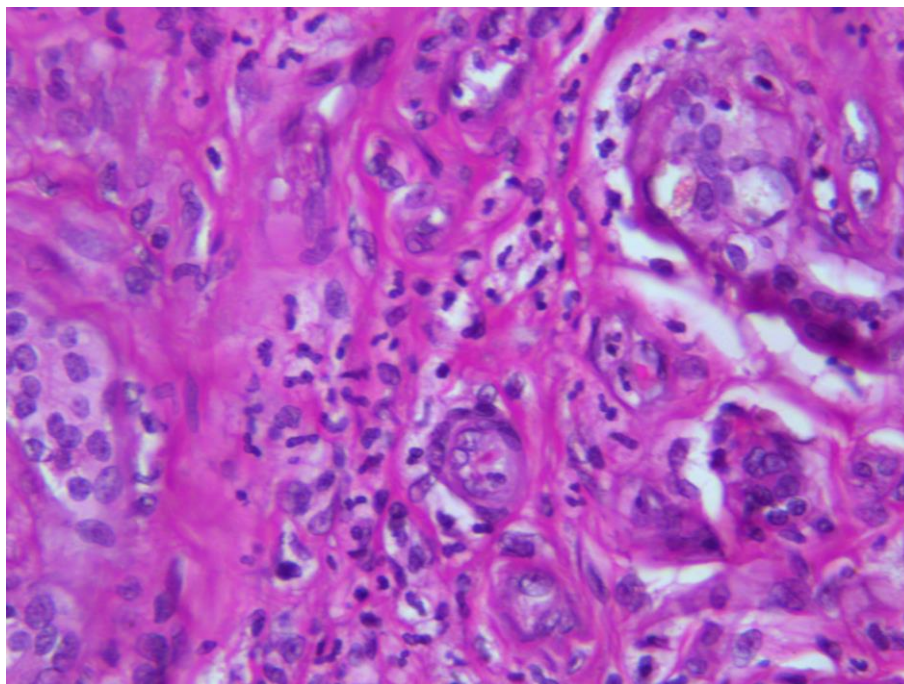


Рис. 40. Очаговые воспалительные инфильтраты в дерме (21-е сутки, I основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

В краях язвы наблюдается пролиферация камбиальных эпителиальных клеток, которые напоззают на новообразованную соединительную ткань в виде 2-3 рядов плоских клеток. Отмечается частичная эпителизация поверхности язвы.

При иммуногистохимическом исследовании грануляционной ткани экспрессия биомаркера Ki-67 умеренно позитивная и составляет 7 % (таблица). Выявлено ядерное окрашивание (рис. 41).

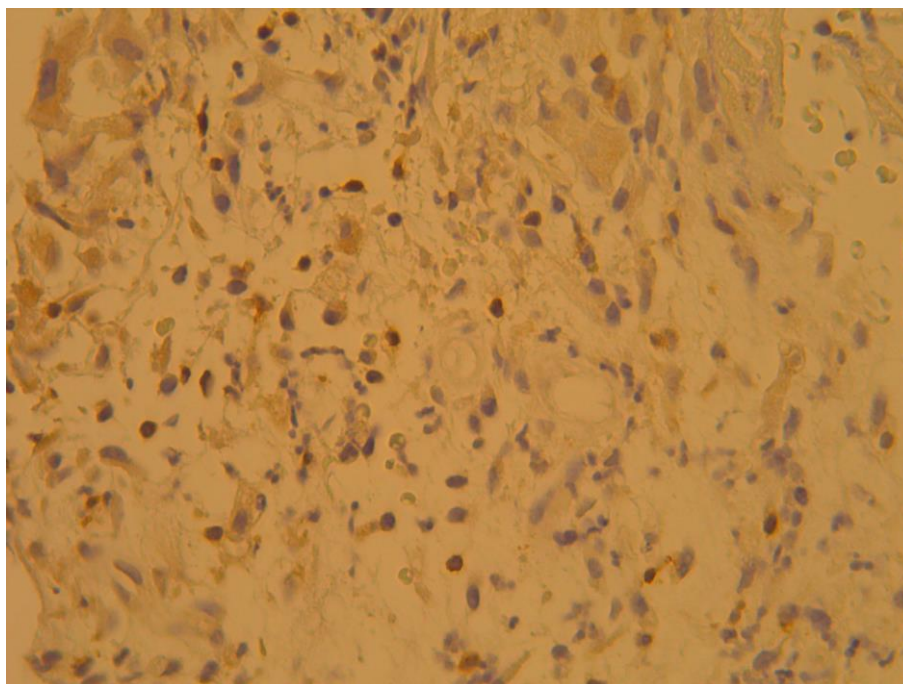


Рис. 41. Умеренная позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 в грануляционной ткани (21-е сутки, I основная группа).

Окраска: ПАП метод с использованием антител к Ki-67. x400.

Экспрессия биомаркера P53 умеренно позитивная и составляет 5 % (таблица).

Таким образом, при лечении больных диабетической стопой стандартными методами отмечается образование юной грануляционной ткани с последующим ее созреванием и замещением язвенного дефекта соединительной тканью. На 14-е сутки от начала лечения уменьшается отек, частично купируются сосудистые нарушения, уменьшается интенсивность сосудистой реакции. К 21-му дню формируется созревающая грануляционная ткань, полностью исчезает отек и сосудистые нарушения, воспалительная реакция приобретает очаговый характер, в инфильтрате преобладают лимфоциты (70 %). Экспрессия биомаркера Ki-67 усиливается и составляет 7 %, экспрессия биомаркера P53 составляет 5 %.

4.3. Гистологические изменения в мягких тканях диабетической стопы после лечения стандартным способом и применением антиоксиданта мексидола (III основная группа).

Через 7 суток после начала лечения стандартным способом и с применением антиоксиданта мексидола отмечается частичное очищение раны от некротических масс. Однако на поверхности язвы сохраняется тканевой детрит в виде узкой полосы (рис. 42).

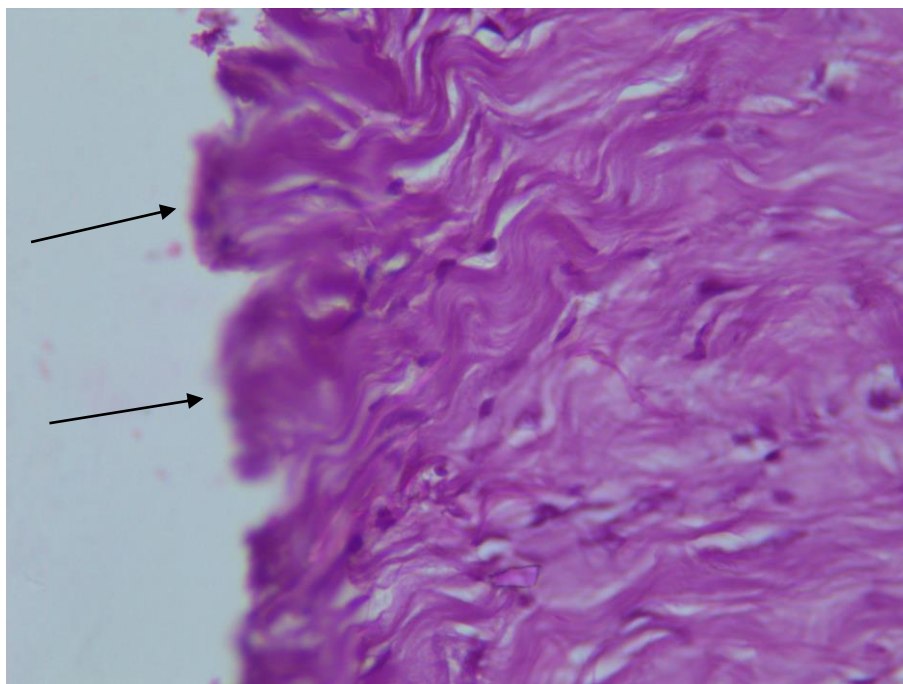


Рис. 42. Дно трофической язвы стопы (7-е сутки, II основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

В подлежащей грануляционной ткани сохраняется умеренный отек, сосудистые нарушения и умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация. В инфильтрате уменьшилось количество нейтрофильных лейкоцитов (30 %) и увеличилось количество лимфоцитов (70 %), макрофаги составили 2 %, плазматические клетки 1 %. В подлежащих тканях наблюдается уменьшение отека и сосудистых нарушений, снижается интенсивность воспалительной реакции. В подкожно-жировой клетчатке и в мышечной ткани сохраняется небольшой отек, сосудистые нарушения и умеренная очаговая лейкоцитарная инфильтрация.

Через 14 суток после лечения происходит дальнейшее очищение язвы от некротических масс, но полного очищения еще не наблюдается. На поверхности язвы сохраняется лейкоцитарно-некротический слой и под ним слой юной грануляционной ткани. Под юной грануляционной тканью формируется созревающая грануляционная ткань. В грануляционной ткани значительно снижается отек, купируются сосудистые нарушения, уменьшается интенсивность воспалительной реакции. Воспалительная реакция принимает очаговый характер (рис. 43).

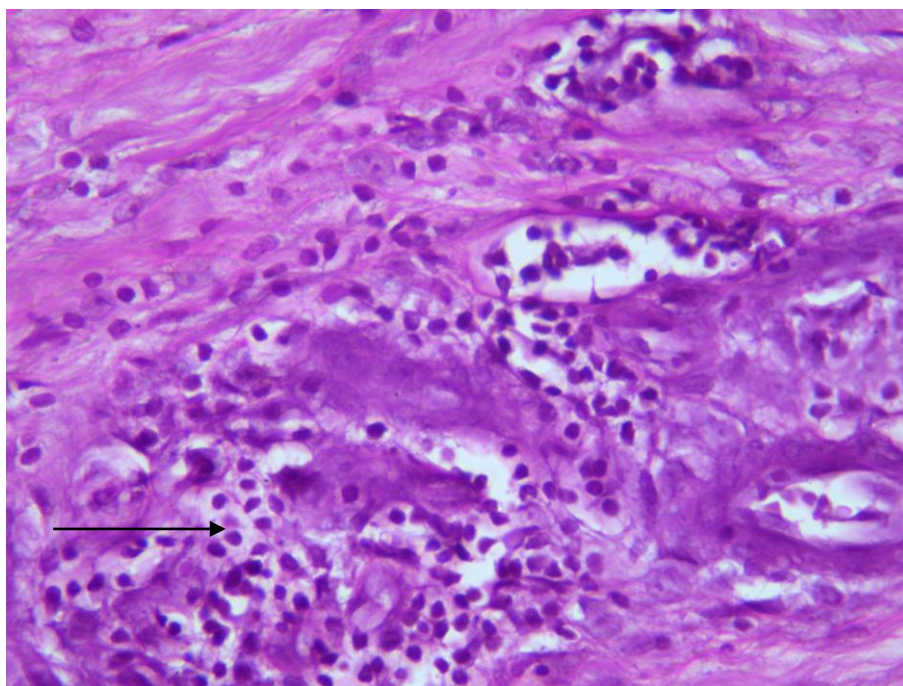


Рис. 43. Очаговые воспалительные инфильтраты (14-е сутки, II основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

По сравнению с I опытной группой отмечается усиление репаративных процессов с формированием созревающей грануляционной ткани, купирование отека, сосудистых нарушений и воспалительной реакции.

В дерме исчезает отек, полностью купируются сосудистые нарушения, уменьшаются размеры и численность воспалительных инфильтратов. В подкожно-жировой клетчатке и мышечной ткани наблюдается полное

купирование отека, сосудистых нарушений и воспалительная инфильтрация значительно уменьшилась.

Через 21 сутки после начала лечения дно язвы полностью заполнено созревающей грануляционной тканью, в которой преобладают волокнистые структуры. Коллагеновые волокна формируются в пучки (рис. 44).

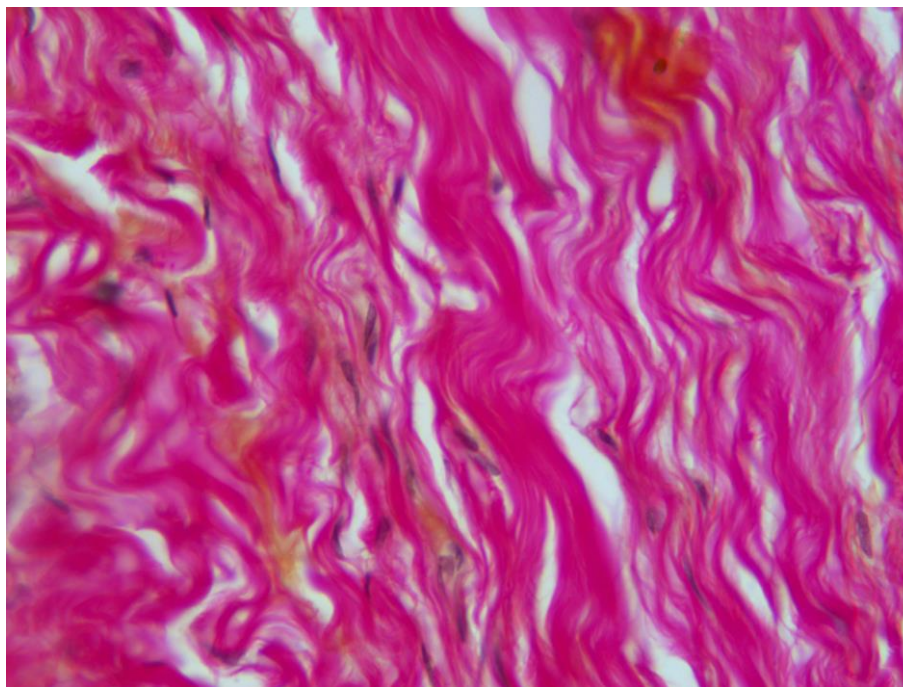


Рис. 44. Пучки коллагеновых волокон в созревающей грануляционной ткани (21-е сутки, II основная группа).

Окраска: тикрофуксином по Ван Гизон. х400.

В созревающей грануляционной ткани значительно уменьшается количество сосудов и клеточных элементов. Отек и сосудистые нарушения не выявлены. Встречаются очаговые воспалительные инфильтраты. Наблюдается усиленная пролиферация фибробластов.

В подлежащей соединительной ткани, подкожно-жировой клетчатке и в мышцах отек и сосудистые нарушения не выявлены. Определяются единичные воспалительные инфильтраты. В инфильтрате преобладают лимфоциты (70 %), количество нейтрофильных лейкоцитов уменьшается и составляет 30 %, уменьшается количество макрофагов (рис. 45).

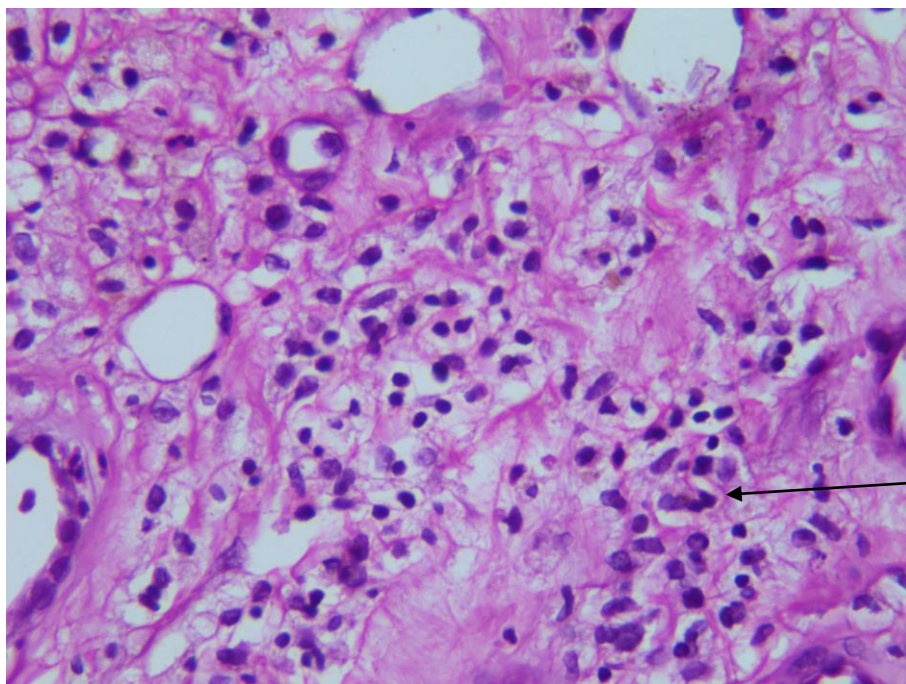


Рис. 45. Лимфоцитарные инфильтраты в дерме (21-е сутки, II основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Наблюдается усиленная пролиферация камбиальных эпителиальных клеток. На поверхности кости созревающей грануляционной ткани определяются 5-6 рядов эпителиальных клеток. Процессы эпителизации происходят более интенсивно.

При иммуногистохимическом исследовании наблюдается высокая (96 %) позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 (рис. 46).

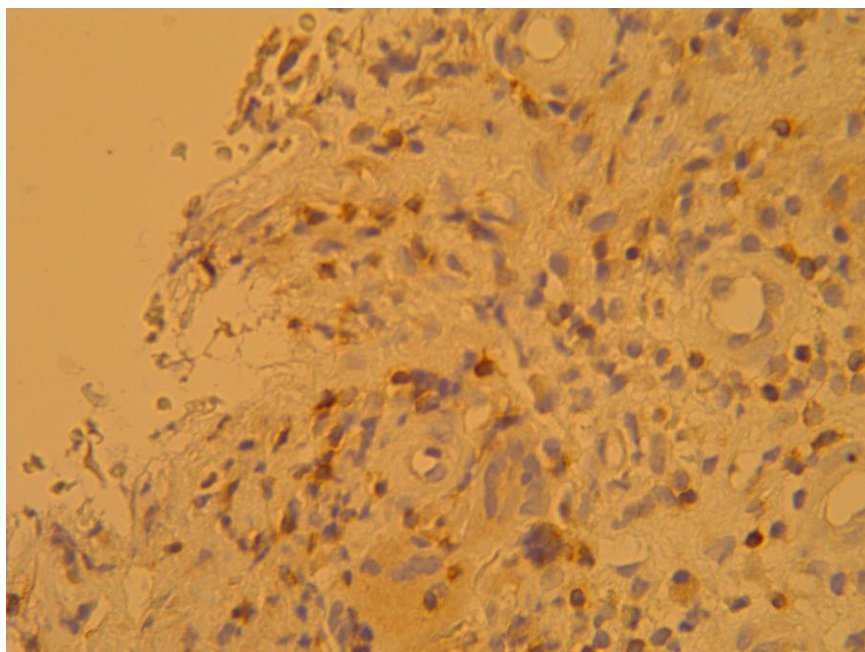


Рис. 46. Высокая позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 (21-е сутки, II основная группа).

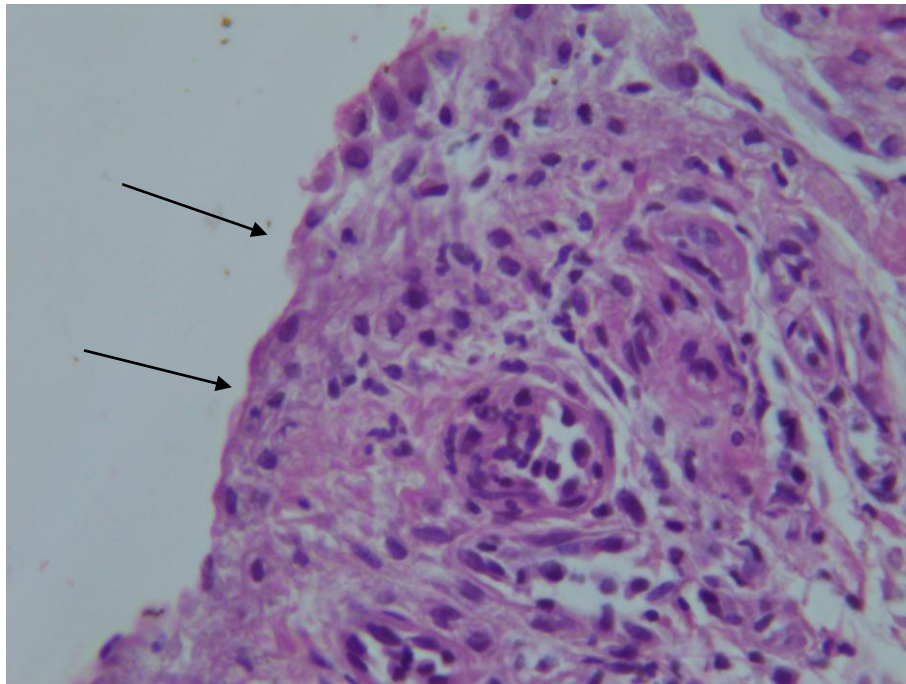
Окраска: ПАП метод с использованием антител к Ki-67. x400.

Экспрессия биомаркера P53 высокая и составляет 6,4 %.

Таким образом. После лечения диабетической стопы с применением антиоксиданта мексидола уже на 7-е сутки происходит частичное очищение поверхности язвы, уменьшается отек и сосудистые нарушения. В воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты (70%). Дно язвы полностью созревающей грануляционной тканью, усиливаются репаративные процессы. При иммуногистологическом исследовании наблюдается высокая экспрессия Ki-67 9,6 %, высокая экспрессия P 53 6,4 %.

4.4. Гистологические изменения в мягких тканях диабетической стопы после лечения стандартным способом с использованием антиоксиданта мексидола и ронколейкина

Через 7 суток после начала лечения стандартным методом и с применением антиоксиданта мексидола и ронколейкина отмечается полное очищение поверхности язвы от некротических масс (рис. 47).



*Рис. 47. Полное очищение поверхности язвы (7-е сутки, III основная группа).
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.*

Поверхность язвы покрыта тонким слоем фибриновой пленки. Дно язвы представлено юной грануляционной тканью. В грануляционной ткани исчезает отек, частично купируются сосудистые нарушения. Отмечается умеренное полнокровие капилляров, встречаются мелкоочаговые воспалительные инфильтраты. В инфильтрате преобладают лимфоциты (90%), нейтрофильные лейкоциты составляют 10 %. В перифокальной соединительной ткани дермы наблюдается незначительный отек, умеренное полнокровие сосудов, единичные стазы, кровоизлияния не выявлены. В подкожно-жировой клетчатке и в мышцах отмечается незначительный отек, сосудистые нарушения не выражены. Отмечается мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация с небольшой примесью нейтрофилов, единичных макрофагов и плазматических клеток.

Через 14 суток после лечения на поверхности язвы некротические массы и фибрин не обнаружены. Дно язвы состоит из грануляционной ткани без признаков отека, сосудистые нарушения полностью купированы, снижается интенсивность воспалительной реакции. Встречаются единичные очаговые

инфильтраты, состоящие из лимфоцитов (90 %) с небольшой примесью макрофагов, единичных плазматических клеток.

В дерме вокруг язвы отек и сосудистые нарушения отсутствуют. Интенсивность воспалительной реакции снижена, обнаружены единичные мелкие инфильтраты из лимфоцитов (рис. 48).

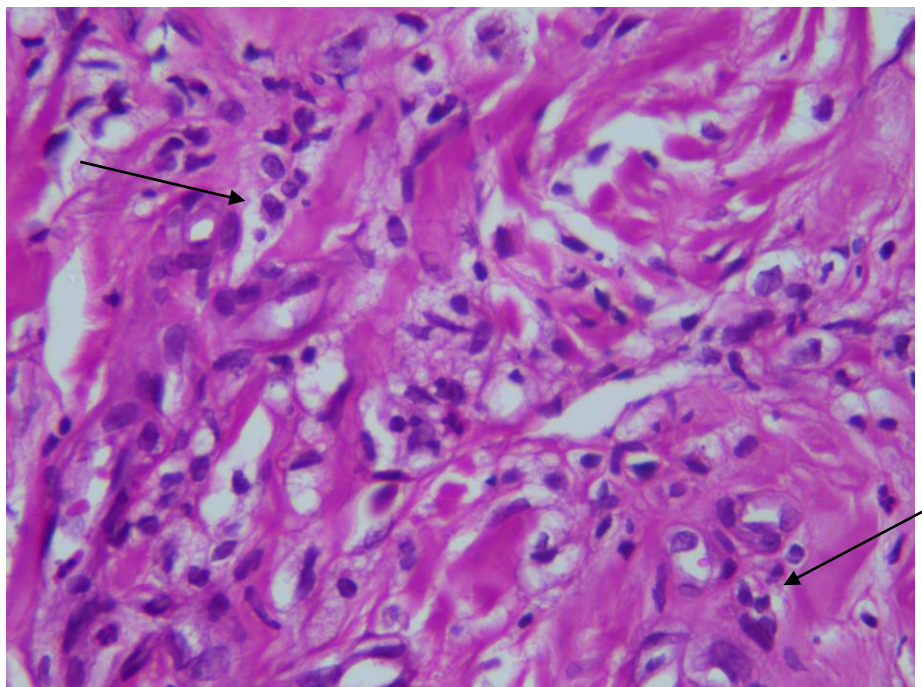


Рис. 48. Единичные мелкие воспалительные инфильтраты из лимфоцитов (III основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

В подкожно-жировой клетчатке и в скелетных мышцах отсутствуют отек и сосудистые нарушения. Полностью купирована воспалительная реакция.

Через 21 сутки язва заполнена созревающей грануляционной тканью без признаков отека и сосудистых нарушений. Воспалительная реакция полностью купирована. В грануляционной ткани наблюдается усиленная пролиферация фибробластов, увеличение синтеза и формирование пучков коллагеновых волокон. В глубоких слоях язвы определяется зрелая соединительная ткань (рис. 49).

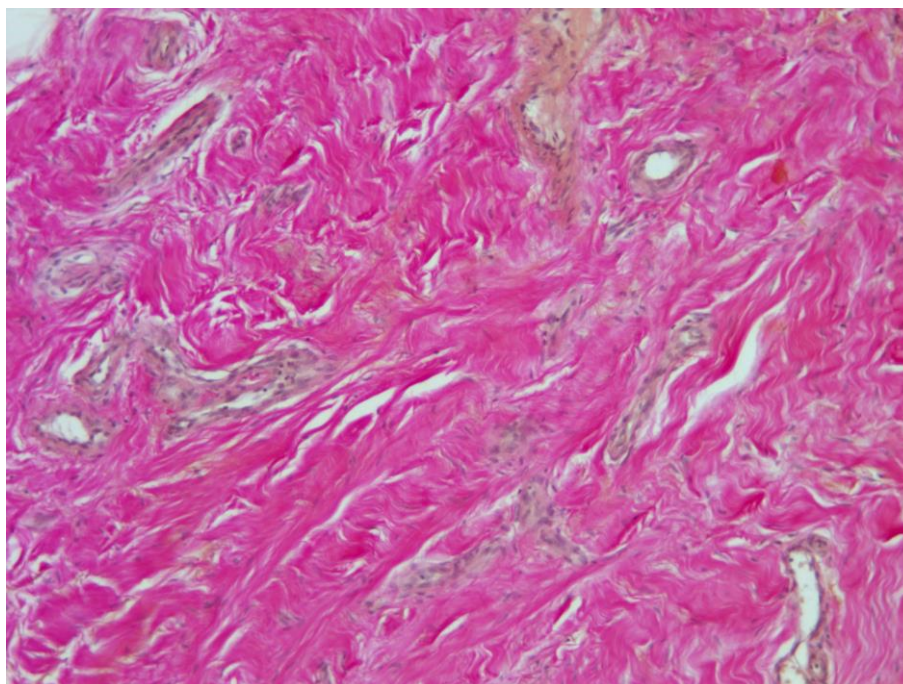


Рис. 49. Зрелая соединительная ткань (III основная группа).

Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. х400.

В окружающей соединительной ткани воспалительная реакция не выявлена. В подкожно-жировой клетчатке и в скелетных мышцах патологические изменения не обнаружены.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена очень высокая позитивная экспрессия биомаркера Ki-67 (15 %). Выявлено ядерное окрашивание (рис. 50).

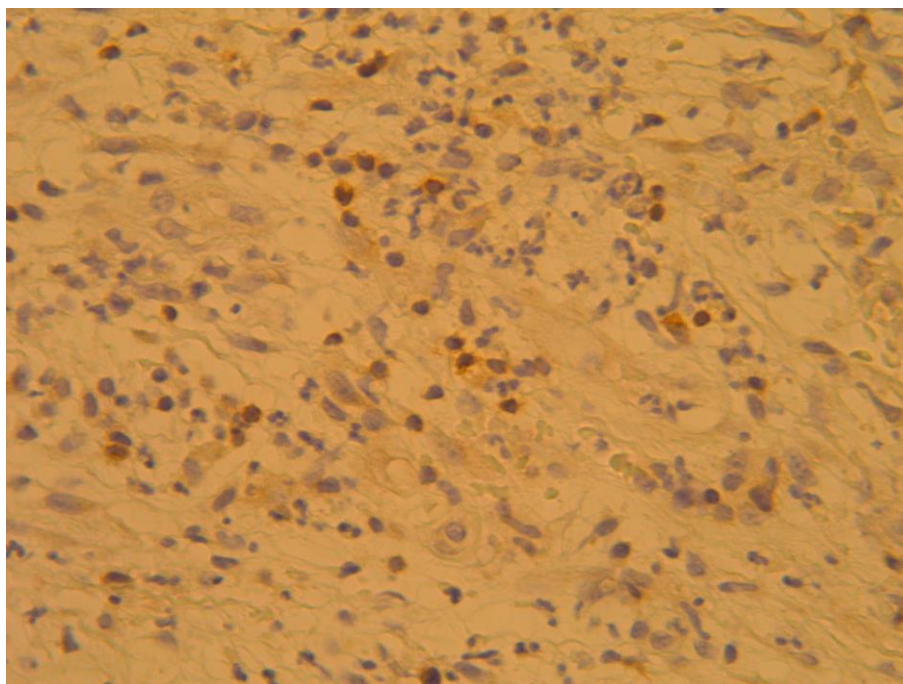


Рис. 50. Выраженная позитивная экспрессия Ki-67 (III основная группа).

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Выраженная позитивная экспрессия наблюдается биомаркера P53, которая составляет 10 %.

Таким образом, при использовании стандартного метода лечения с применением мексидола и ронколейкина наблюдается быстрое очищение поверхности язвы, значительное уменьшение отека, сосудистых нарушений и воспалительной инфильтрации.

Воспалительная реакция носит очаговый характер и полностью купируется на 14 день.

При использовании мексидола в сочетании с ронколейкином усиливаются репаративные процессы, на что указывает высокая экспрессия биомаркера Ki-67. Протекторное действие мексидола и стимулирующее действие ронколейкина способствуют восстановлению нарушениях структур в мягких тканях стопы.

ГЛАВА V. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Комплексное лечение больных СДС должно включать в себя восстановление функции конечности, коррекцию углеводного и липидного обмена, нормализацию гематологических и биохимических показателей крови, снижение интоксикации, уменьшение площади некроза.

Стандарт лечения нейропатической формы СДС включает:

1. компенсацию углеводного обмена;
2. иммобилизацию пораженной конечности;
3. антибактериальную терапию;
4. хирургическое лечение гнойно-некротических процессов;
5. местное лечение трофической язвы.

Лечение нейро-ишемической формы СДС включает:

1. компенсацию сахарного диабета;
2. антибактериальную терапию;
3. лечение критической ишемии;
4. антикоагулянтную терапию;
5. разгрузку пораженной конечности.

Консервативные методы лечения при всех формах СДС включали в себя коррекцию сахарного диабета (всех пациентов переводили на инсулин короткого действия). Тяжелым больным инсулин вводили внутривенно и подкожно.

Антибактериальная терапия проводилась при наличии следующих показаний:

- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;

- прогрессирующее гнойно-некротическое поражение с развитием перифокального отека, нагноения раны, образованием вторичных некрозов;
- образование глубоких трофических язв, проникающих в толщу мягких тканей до кости;
- присоединение остеомиелита или артрита;
- послеоперационный период после выполнения восстановительных операций на стопе;

Антибактериальная терапия назначается с учетом чувствительности микрофлоры.

Антикоагулянтная терапия включала применение гепарин-сульфатов, таких как сулодексид и ломопоран, а также введение дезагрегантов (курантил, трентал), реологических растворов (реополиглюкин, реомакродекс, реамберин), спазмолитиков, никотиновой кислоты. Назначали таблетированные препараты ингибиторов циклооксигеназы, внутривенные инъекции актовегина или солкосерила.

Для купирования критической ишемии назначали сосудорасширяющие препараты (сулодексид), применяют простагландины, обладающие сосудорасширяющим и ангиопротективным действием.

Разгрузка пораженной конечности проводится путем применения специальной ортопедической обуви, костылей, кресла-каталки. Пораженной конечности необходимо придать возвышенное положение. Использовали несъемные разгрузочные повязки из полимерных разгрузочных материалов.

5.1. Методы органосохранной хирургической тактики у больных с синдромом диабетической стопы

Хирургическое лечение СДС включает в себя следующие манипуляции:

- первичная хирургическая обработка раны;
- местное лечение гнойного очага;

- ранние восстановительные операции;
- дополнительные методы обработки раны (ультразвук и др.);

Показаниями к операции являются следующие состояния:

- наличие гнойно-некротических ран;
- глубокие абсцессы стопы;
- флегмона стопы;
- наличие отдаленных септических метастатических очагов;
- наличие гнойных затеков.

При хирургической обработке гнойно-некротического очага удаляли некротизированные ткани, дренировали. На тыле стопы проводили продольные разрезы до границы здоровых тканей. На подошвенной поверхности проводили Т-образный медиальный или латеральный разрез в проекции головок плюсневых костей. Если в гнойный процесс вовлекаются сухожилия, то необходимо проводить иссечение сгибателей и разгибателей.

При хирургической обработке удаляли нежизнеспособные ткани, пропитанные гнойным экссудатом. Проводили радикальное удаление гнойного очага и некротических масс, накладывали первичные швы, проводили пластическое закрытие раны. После очищения раны и уменьшения очага некроза выполняли восстановительные операции для сохранения функционально выгодной формы стопы. Закрытие раневых поверхностей на стопе проводили лоскутом, выкроенным из местных тканей стопы; свободным расщепленным кожным лоскутом; накладывали первичные и вторичные швы.

Хирургическое лечение критической ишемии выполняли у больных с III и IV степенью ишемии и при неэффективности консервативного лечения. Чаще всего использовали чрескожную ангиопластику и реконструктивные сосудистые операции для сохранения конечностей

У больных со стенозами артерий выполняли стандартные шунтирующие операции: аортобедренное, бедренно-подколенное, бедренно-тибиальное шунтирование.

При неэффективности указанных методов у части больных выполняли высокую ампутацию конечности. Показания к ампутации:

- влажная гангрена стопы;
- обширные некрозы переднего и среднего отделов стопы и пятки;
- обширные трофические язвы подошвы стопы;
- гнойные артриты стопы;
- критическая ишемия нижней конечности при отсутствии эффекта от консервативной терапии и реконструктивных сосудистых операций.

Проведена высокая ампутация нижней конечности у 10,3 % больных контрольной группы, из них ампутация бедра составила 5,9 %, ампутация голени 4,4 %. После проведения комплексное количество ампутаций снизилось и составило 4,9 %. Уменьшилось число реампутаций 8,9 % до 3,5 %. Количество послеоперационных осложнений с 38% до 14,9 %.

5.2. Использование антиоксидантов в комплексном лечении синдрома диабетической стопы

Показанием к применению антиоксидантов является недостаточность собственной антиоксидантной системы при сахарном диабете, избыточное образование свободных радикалов и развитие оксидантного стресса. Нами был использован оригинальный отечественный антиоксидант мексидол, который улучшает энергетический обмен в нейронах, уменьшает интенсивность окислительного стресса, нормализует проявления диабетической нейропатии, аффективный статус больных.

Мексидол назначали внутривенно по 10 мл 10 дней, а потом переходили на таблетированные препараты в дозе 125 мг. После лечения мексидолом у больных сахарным диабетом снижались проявления депрессии. Мексидол способствовал коррекции нарушений углеводного и липидного обменов,

уменьшалось содержание глюкозы в крови. Использование антиоксиданта мексидола значительно повышает эффективность комплексного лечения синдрома диабетической стопы.

5.3. Использование иммунотерапии в комплексном лечении диабетической стопы

Иммунотерапия при СДС назначалась больным при наличии ранней иммунной недостаточности, появлении признаков генерализации местного воспалительного процесса, при развитии гнойных осложнений. Для иммунной терапии использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (препарат «Ронколейкин»), который обладает многофакторным иммунокорректирующим действием. Ронколейкин вводили 2 раза внутривенно по 1 мг: в 1-е сутки после поступления больного в стационар в качестве предоперационной подготовки; после операции - на 3-е сутки.

Результаты лечения ронколейкином показали уменьшение очага некроза и гнойного воспаления, быстрое образование демаркационной зоны, уменьшение болевого синдрома. Сократились сроки лечения и пребывания больных в стационаре, не было послеоперационных осложнений, нормализовались гематологические показатели крови (таблица 20).

Таблица 20

Результаты применения ронколейкина у больных с синдромом диабетической стопы

Показатели	Группа сравнения (контроль)	III основная группа
Сроки пребывания больных в стационаре	21 день	14 дней
Размеры гнойно-некротического очага	обширные	мелкие
Наличие демаркационной зоны	слабо выражена у 46 % больных	хорошо выражена у всех больных
Наличие осложнений (флегмона стопы, сухая	86 %	48%

гангрена, влажная гангрена, остеомиелит)		
Количество ампутаций	12 %	3 %

Анализ данных 20 таблицы показал, что при использовании ронколейкина уменьшается количество гнойных осложнений и количество ампутаций, сокращаются сроки пребывания больных в стационаре.

5.4. Использование иммунотерапии в сочетании с антиоксидантами в комплексном лечении диабетической стопы

При СДС, осложненном гнойно-некротическими процессами, возникает острая необходимость в коррекции оксидантного стресса и улучшении метаболизма в нейронах. Показаниями к назначению антиоксидантов является несостоятельность антиоксидантной системы самого больного, увеличение количества свободных радикалов и развитие окислительного стресса. В качестве антиоксидантов использовали мексидол. Его назначали внутривенно по 10 мл 10 дней, а затем переходили на таблетированные препараты в дозе 125 мг. После лечения мексидолом у больных с СДС уменьшается депрессия, улучшается сон, память и настроение. Под влиянием мексидола снижается интенсивность перекисного окисления липидов и усиливается антиоксидантная защита, повышается качество жизни у пациентов.

В группе больных с тяжелой формой СДС в связи с возникновением гнойно-некротических осложнений появляются показания к иммунной терапии. С целью получения иммунопротективного эффекта использовали ронколейкин. Его назначали внутривенно 2 раза в сутки по 1 мг в первые сутки после поступления больного и на 3-и сутки после операции. Введение ронколейкина способствовало уменьшению болей, быстрому отграничению очага некроза и формированию демаркационной зоны, уменьшению частоты послеоперационных осложнений. В этой группе больных уменьшилось

количество ампутаций и увеличилось число органосберегающих операций, не было случаев несостоятельности культи.

Таким образом, при сочетанном использовании мексидола и ронколейкина отмечается более быстрое купирование гнойно-некротических процессов, уменьшается количество ампутаций, возрастает количество органосохраняющих операций, уменьшается число осложнений, снимается депрессия, улучшается сон, память, настроение и качество жизни.

Анализ результатов проведенного лечения показал более высокую эффективность терапии в основной группе. При сопоставлении 3 основных групп отмечается, что наилучшие результаты лечения имеют место в IV группе, где использовали комбинированное лечение с включением антиоксидантов (мексидол) и иммунной терапии (ронколейкин).

ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Структура коморбидной патологии у больных с синдромом диабетической стопы отражена в таблице 21.

Таблица 21

Структура коморбидности у больных с синдромом диабетической стопы

№	Сопутствующие заболевания	Количество случаев (n=134)
1.	Артериальная гипертензия	86 (64,2 %)
2.	ИБС	67 (50 %)
3.	Атеросклероз	33 (24,6 %)
4.	Заболевание нервной системы	35 (25,6 %)
5.	Ожирение	7 (5,2 %)
6.	Заболевания пищеварительной системы	9 (6,7 %)
7.	Заболевания дыхательной системы	23 (17,2 %)
8.	Заболевания почек	32 (25,2 %)
9.	Заболевания мочеполовой системы	6 (4,5 %)
10.	Заболевания опорно-двигательного аппарата	66 (48,8 %)
11.	Заболевания щитовидной железы	4 (3 %)
12.	Заболевания ЛОР-органов	4 (3 %)



Рис.51. Структура коморбидности у больных с синдромом диабетической стопы.

Как следует из вышеприведенной таблицы, структура коморбидной патологии представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, железодефицитной анемией, болезнями пищеварительной, дыхательной, мочеполовой, нервной систем, патологией почек, опорно-двигательного аппарата, щитовидной железы, ЛОР-органов.

Первое место по распространенности у больных с синдромом диабетической стопы занимают заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия встречается в 64,2 % случаев, ишемическая болезнь сердца - в 50 % случаев, атеросклеротическое поражение сосудов – в 24,6% случаев.

С высокой частотой встречается железодефицитная анемия – у 27,6 % больных, что, по-видимому, объясняется наличием диабетической нефропатии и патологией пищеварительной системы у части пациентов, а также кровопотерей вследствие хирургического вмешательства.

Анализ материала показал довольно высокую распространенность патологии дыхательной системы у больных с синдромом диабетической

стопы. Заболевания дыхательной системы встречаются у 17,2 % пациентов и представлены хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, эмфиземой легких, пневмосклерозом.

Заболевания пищеварительной системы, выявленные у 6,7 % больных, включают желчекаменную болезнь, хронический панкреатит, вирусный гепатит. Патология опорно-двигательного аппарата имеет место у 66 (48,2 %) пациентов и представлена остеохондрозом, диффузным остеопорозом, артритом. В нашем материале довольно редко встречается патология мочеполовой системы (4,5 %), щитовидной железы (3 %), ЛОР-органов (3 %), почек (25,2 %) и нервной системы (25,6 %).

Артериальная гипертензия отмечалась у 86 пациентов, у 67 (50 %) из них она сочеталась с ишемической болезнью сердца. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 17 (12,7%) человек имели инфаркт миокарда в анамнезе, 14 (10,5%) - перенесли острое нарушение мозгового кровообращения.

Исследование уровня коморбидности проводилось с использованием кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS). Данная шкала подразумевает отдельную суммарную оценку состояния каждой из систем органов, где «0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, «1» — лёгким отклонениям от нормы или перенесённым в прошлом заболеваниям, «2» — болезни, приводящей к необходимости медикаментозной терапии, «3» — заболеванию, ставшему причиной инвалидности, «4» — тяжёлой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56.

Пациенты во время пребывания в стационаре были ранжированы по коморбидной патологии по CIRS. Подсчет баллов при исследовании коморбидности проводился на основании информации, содержащейся в медицинской карте стационарного больного. Были сформированы 4 группы с

уровнем коморбидности 5-7 баллов, 8-10 баллов, 11-13 баллов, 14-23 балла. Высокой степенью коморбидности считается сумма баллов 10 и более. Результаты ранжирования пациентов по кумулятивной шкале рейтинга заболеваний (CIRS) отражены в таблице 22.

Таблица 22

Показатели кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS) больных с синдромом диабетической стопы

Показатели CIRS (баллы)	Количество случаев, n=134 (чел./ %)
5-7	1/0,7
8-10	36/26,9
11-13	44/32,8
14-23	53/39,6

Как следует из данных, представленных в таблице, большинство пациентов с синдромом диабетической стопы, имеют довольно высокую степень коморбидной патологии (у 32,8% больных показатели CIRS составили 11-13 баллов; у 39,6% - 14-23 балла).

Была проведена оценка соотношения уровня коморбидности и пола у пациентов с синдромом диабетической стопы (таблица 23).

Таблица 23

Соотношение уровня коморбидности и пола у пациентов с синдромом диабетической стопы (n=134)

Показатели CIRS(баллы)	Мужчины n=72	Женщины n=62
5-7 (чел./%) n=1	1/1,4	0/0
8-10 (чел./%)	21/29,2	15/24,2

n=36		
11-13 (чел./%)	26/36,1	18/29,0
n=44		
14-23 (чел./%)	24/33,3	29/46,8
n=53		

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о различном уровне коморбидности у мужчин и женщин. Так, у мужчин чаще встречается уровень коморбидной патологии 11-13 баллов (36,1%), в то время как у значительной части женщин (46,8%) уровень коморбидной патологии составляет 14-23 балла. В целом необходимо отметить, что в нашем материале у большей части как мужчин, так и женщин отмечается высокие значения уровня коморбидности (более 10 баллов).

В исследовании проводили оценку соотношения возраста и коморбидности у пациентов с синдромом диабетической стопы. Данные исследования отражены в таблице 24.

Таблица 24

Соотношение уровня коморбидности и возраста у пациентов с синдромом диабетической стопы (n=134)

Показатели CIRS (баллы)	Возраст, годы			
	<40 n=7	40-49 n=10	50-59 n=25	≥60 n=92
5-7 (чел./%) n=1	0/0	0/0	0/0	1/1,1
8-10 (чел./%) n=36	2/28,6	5/50	9/36	20/21,7
11-13 (чел./%)	3/42,8	5/50	8/32	28/30,5

n=44				
14-23 (чел./%)	2/28,6	0/0	8/32	43/46,7
n=53				

Согласно данным, приведенным в таблице, с увеличением возраста у пациентов увеличивается уровень коморбидности. Наиболее высокий уровень коморбидной патологии отмечается у пациентов старшей возрастной группы (≥ 60 лет): у 46,7% пациентов данной группы значения уровня коморбидной патологии составили 14-23 балла.

Проанализировано соотношение уровня коморбидности и видов сахароснижающей терапии у больных с синдромом диабетической стопы. Результаты анализа материала приведены в таблице 25.

Таблица 25

Соотношение уровня коморбидности и видов сахароснижающей терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы (n=134)

Вид сахароснижающей терапии	Показатели CIRS (баллы)			
	5-7 n=1	8-10 n=36	11-13 n=44	14-23 n=53
Диета (чел./%) n=2	0/0	1/2,8	0/0	1/1,9
Пероральные сахароснижающие препараты (чел./%) n=53	1/100	14/38,9	13/29,5	25/47,2
Комбинированная терапия - инсулин и пероральные сахароснижающие препараты	0/0	13/36,1	20/45,5	14/26,4

(чел./%) n=47				
Инсулинотерапия (чел./%) n=32	0/0	8/22,2	11/25,0	13/24,5

Как видно из таблицы 25, большинство пациентов с синдромом диабетической стопы получают инсулинотерапию - 32 человека или инсулинотерапию в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) - 47 человек. Отмечается прямая зависимость между показателями уровня коморбидности и потребностью пациентов в инсулинотерапии, четко прослеживающаяся при значениях уровня коморбидности 8-10 баллов и 11-13 баллов. Самая высокая потребность в инсулинотерапии наблюдается у пациентов с уровнем коморбидности 11-13 баллов CIRS (25% получают инсулинотерапию и 45,5% - комбинированную терапию инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами).

В группе с показателями коморбидности 14-23 балла также у большинства пациентов имеется потребность в инсулине (26,4% получают комбинированную терапию инсулином и ПССП, 24,5% - инсулинотерапию). Однако у пациентов этой группы частота назначения инсулинотерапии ниже, чем в группах с уровнем коморбидности 8-10 баллов и 11-13 баллов, что, по всей видимости, связано с высоким риском гипогликемии, сопровождающим полиорганную патологию.

Был проведен анализ взаимосвязи между уровнем коморбидности и значениями гликемии у пациентов с синдромом диабетической стопы на фоне лечения во время пребывания в стационаре. Данные исследования представлены в таблице 26.

Таблица 26

Соотношение уровня коморбидности и значений гликемии у пациентов с синдромом диабетической стопы (n=134)

Показатель	Показатели CIRS (баллы)		
	5-10	11-13	14-23

	n=37	n=44	n=53
Глюкоза преприандиальная, ммоль/л	8,6±1,44	8,0±1,84	7,3±1,27
Глюкоза постприандиальная, ммоль/л	9,8±2,02	9,4±2,40	7,7±1,8

Согласно полученным результатам значения гликемии сопоставимы у пациентов в группах с уровнем коморбидности от 5 до 13 баллов CIRS.

У пациентов в группе с показателями коморбидности 14-23 балла наблюдается статистически значимое снижение уровня преприандиальной и постприандиальной гликемии по сравнению с уровнем гликемии у пациентов других групп. Мы связываем данную закономерность с лабильным течением сахарного диабета у пациентов с полиорганной патологией, сопровождающимся высокой частотой гипогликемии.

ГЛАВА VII. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

7.1. Качество жизни больных с синдромом диабетической стопы

Качество жизни пациентов с синдромом диабетической стопы, как важнейший компонент реабилитационного прогноза, оценивалось на всех этапах оказания медицинской помощи и в динамике на этапе реабилитации больных. Комплексная оценка качества жизни по опроснику SF-36, вопроснику Бека, анализу когнитивных функций по шкале MMSE (mini-mental state examination).

В первые При госпитализации после поступления вследствие наличия воспалительного процесса при синдроме диабетической стопы, выраженных болей и ограничения движений показатели качества жизни по всем параметрам оказались низкими. Достоверных статистических различий в обеих группах при госпитализации и в первые сутки после операции не зарегистрировано (таблица 27).

Таблица 27

Показатели качества жизни при госпитализации

Качество жизни в 1-2 сутки лечения

Признак	Здоровые (контрольная группа) n=46	Пациенты основной группы n=46	Пациенты группы сравнения n= 52
ФФ – физическое функционирование	73,2 \pm 17,6	22,9 \pm 12,9**	17,9 \pm 11,3**
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	77,0 \pm 35,7	12,8 \pm 4,0**	10,8 \pm 3,0**
Б – боль	72,1 \pm 24,5	33,7 \pm 4,4**	33,7 \pm 5,6**
ОЗ – общее здоровье	75,0 \pm 19,8	30,4 \pm 9,5**	30,4 \pm 10,2**
Ж – жизнеспособность	66,2 \pm 19,0	29,4 \pm 7,4**	29,6 \pm 6,6**
СА – социальная активность	86,6 \pm 20,0	28,3 \pm 10,1**	28,3 \pm 9,8**
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	84,0 \pm 32,2	27,3 \pm 8,1**	29,2 \pm 6,2**
ПЗ – психическое здоровье	77,7 \pm 15,5	36,2 \pm 6,6**	31,4 \pm 9,4**

Достоверность между группами * - $p < 0,001$

Достоверность различий с контрольной группой ** - $p < 0,001$

На 7-8 сутки. При выписке из стационара зарегистрированы достоверные различия в группе наблюдения (основной группе) и группе сравнения по большинству параметров (таблица).

Таблица 28

Качество жизни в 7-8 сутки лечения

Признак	Здоровые n=46	Пациенты основной группы n=46	Пациенты группы сравнения n=52
ФФ – физическое функционирование	73,2±17,6	41,9±11,8**	22,2±10,1**
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	96,0±21,2	42,8±3,3***	27,9±6,1**
Б – боль	90,0±19,8	51,0±6,1**	36,3±11,1**
ОЗ – общее здоровье	65,0±15,0	33,4±6,0**	34,7±11,4**
Ж – жизнеспособность	85,0±18,8	49,7±6,1*	31,1±3,8
СА – социальная активность	89,7±19,1	29,2±8,3**	29,3±7,9**
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	62,2±14,2	29,9±6,7**	25,9±7,1**
ПЗ – психическое здоровье	63,3±14,5	67,4±4,4***	30,0±8,5**

Достоверность между группами * - $p < 0,01$

Достоверность различий с контрольной группой ** - $p < 0,001$

7.2. Качество жизни в отдаленный период

Показатели пребывания пациентов в стационаре в зависимости от типа СДС и степени тяжести..... n и %.

Изучение качества жизни больных в отдаленный период подтвердило улучшение его параметров в обеих группах, но при этом в основной группе базовые величины оказались выше (таблица). На **6-12 месяце** после проводимого лечения зарегистрированы достоверные различия в группе наблюдения (основной группе) и группе сравнения по большинству

параметров. Изучение качества жизни пациентов с синдромом диабетической стопы через **1, 6 и 12 месяцев**, что подтвердило улучшение параметров качества жизни в группах, но при этом в основной группе базовые величины оказались выше (табл. 29).

Таблица 29

Динамика показателей качества жизни больных с синдромом диабетической стопы в отдаленный период

Показатели	Группа больных	До курсовой терапии	Период		
			через 1 месяц	через 6 месяцев	через 12 месяцев
ФФ – физическое функционирование	Группа сравнения	24,9±10,5	22,4±8,6	44,4±16,9	50,5±12,9
	Основная группа	24,7±8,8	44,9±11,0*	72,7±9,8*	52,7±8,2
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	Группа сравнения	12,8±4,0	28,4±12,1	30,2±14,5	36,7±12,3*
	Основная группа	13,4±4,8	46,4±12,7*	70,6±5,1*	52,7±3,3*
Б – боль	Группа сравнения	38,7±4,9	34,6±12,7	44,0±22,1	32,3±21,9
	Основная группа	36,9±5,1	46,6±6,2	76,0±8,2*	82,3±3,3*
ОЗ – общее здоровье	Группа сравнения	31,6±11,6	37,9±21,2	47,7±8,2	50,0±5,7
	Основная группа	34,5±8,3	40,6±9,4	67,7±5,1*	74,0±7,3*
Ж – жизнеспособность	Группа сравнения	38,6±8,8	30,3±9,5	44,7±12,2	50,1±9,6
	Основная группа	32,3±6,3	36,5±4,9	64,2±9,6*	74,2±7,7*
А – социальная активность	Группа сравнения	28,8±11,5	30,2±8,8	22,1±8,7	40,1±21,6
	Основная группа	24,3±8,3	32,6±8,2	48,3±6,3**	78,1±11,5**
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	Группа сравнения	28,4±5,6	32,4±11,6	32,9±16,8	44,8±12,7
	Основная группа	24,7±6,6	34,4±5,1*	54,4±5,1*	58,9±6,8
ПЗ – психическое здоровье	Группа сравнения	34,7±7,6	38,9±5,1	32,0±24,4	42,0±6,7
	Основная группа	32,6±8,0	44,3±5,5*	78,2±8,8*	84,4±7,6*

Достоверность между группами * - $p < 0,01$

Уже через месяц после выписки из стационара начала мониторинга пациенты основной группы отмечали повышение активности, настроения, желание работать. Практически во всех случаях (более 85%) регистрировалось повышение аппетита, улучшение сна и параметров качества жизни.

По данным кластерного анализа все анализируемые показатели были взаимосвязаны. Такие, как ОЗ (общее здоровье) и Ж (жизнеспособность) зависели, в первую очередь, не столько от возраста пациентов ($r=0,36$; $p<0,05$), как от степени тяжести СДС ($r=0,51$; $p<0,01$), от возраста пациентов, что вполне объясняет различия этих показателей у пациентов с различным коморбидным фоном. ФФ (физическое функционирование) было тесно связано с различным коморбидным фоном и наличием таких осложнений СД 2 как артериальная гипертония и недостаточность кровообращения. так и с фоновым воспалительным процессом и другой коморбидностью,

Повышение качества жизни является одной из важнейших задач медицины при лечении не только хронических системных заболеваний, но и таких тяжелых острых патологий как синдром диабетической стопы. Качество жизни определяется не только внешними условиями, но и внутренним восприятием пациентов. Создаваемые для больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу ампутаций нижних конечностей, условия предусматривают широкое внедрение в реабилитационные программы пациентов восстановительного лечения. Психоэмоциональное состояние пациентов традиционно отделяют от когнитивной системы, которая отражает интегральное взаимодействие интеллекта и процессов обработки информации, происходящих в центральной нервной системе.

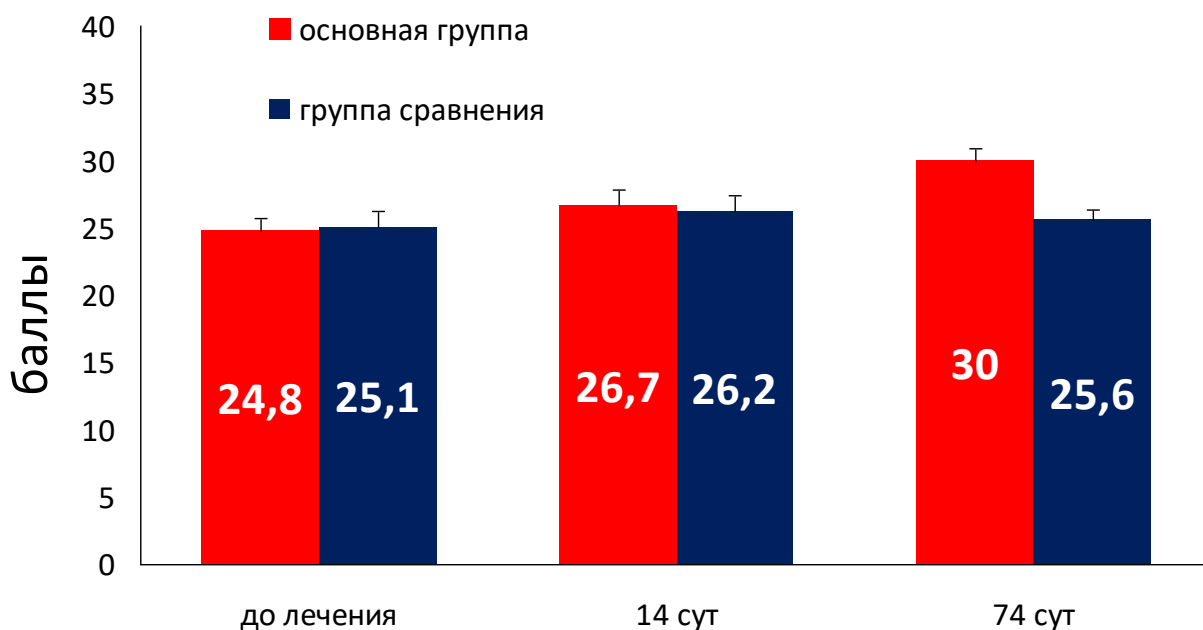
7.3. Когнитивное состояние пациентов по шкале MMSE

Когнитивное благополучие является результатом надежной психологической адаптации к психосоциальной среде, в которой человек живет. Когнитивная система позволяет человеку познавать мир и через эти

знания интерпретировать и изменять значение событий и опыта. Реакция на изменение структуры событий или обстоятельств жизни происходит путем включения этих изменений в существующие алгоритмы.

При любой хронической патологии происходит патологическое изменение когнитивных процессов и формирование патологических алгоритмов, что обуславливает необходимость диспансерного наблюдения больных с СДС. При оценке динамики когнитивного состояния пациентов по шкале MMSE (mini-mental state examination) в постоперационный период зарегистрировано опережающая положительная динамика показателей теста в основной группе, как с период стационарной терапии, так и в отдаленный период наблюдения (рис. 1).

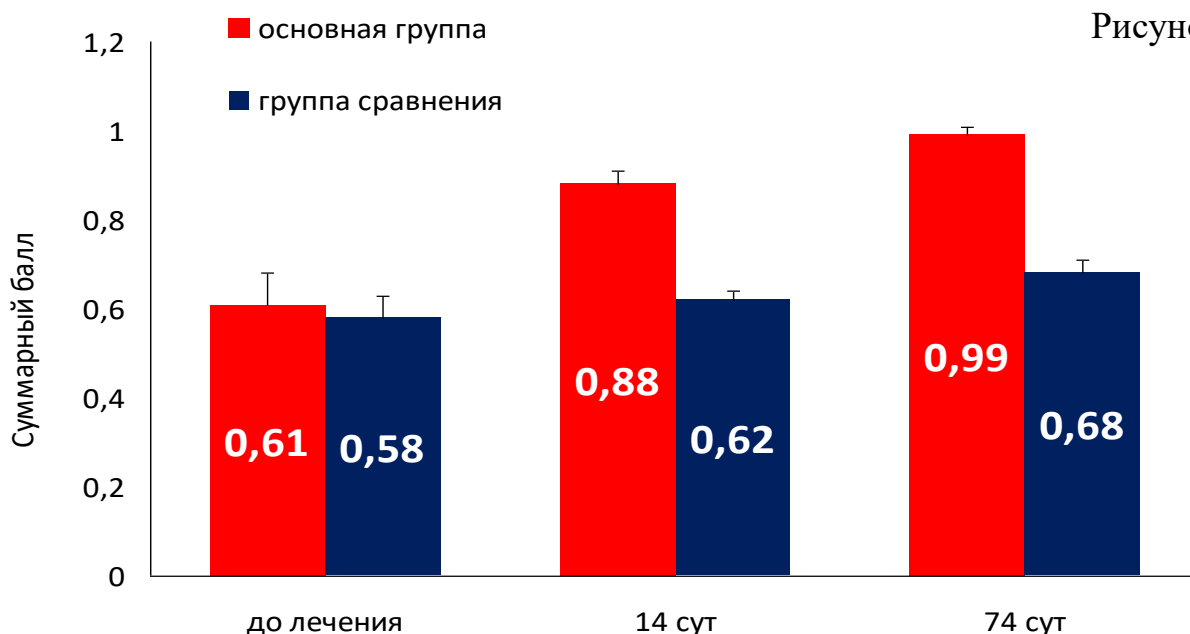
Рисунок 52.



Тест MMSE оценивает два параметра, отражающих состояние когнитивных функций: ориентирование и восприятие.

Проблемы с нарушением ориентирования у пациентов обеих групп практически отсутствовали, составив исходно в группах $9,7 \pm 0,4$ и $9,8 \pm 0,5$ баллов (максимальное значение – 10 баллов). Показатели отражали четкое

представление пациентов о дате и годе своего рождения, времени года, дне и месяце собеседования, городе и селе проживания. Снижение значений показателей теста в группах касались ошибок при устном вычитании, (рис. 2).



Средние показатели теста на этапе определения функций речи, чтения, письма были снижены, но при госпитализации исходно не различались, составив $6,5 \pm 1,2$ и $6,6 \pm 1,4$ баллов.

Суммарный показатель когнитивных функций составил в основной группе 24,8 баллов в группе сравнения 25,1 балла, что отражало легкие когнитивные расстройства (в норме - 24-27 баллов).

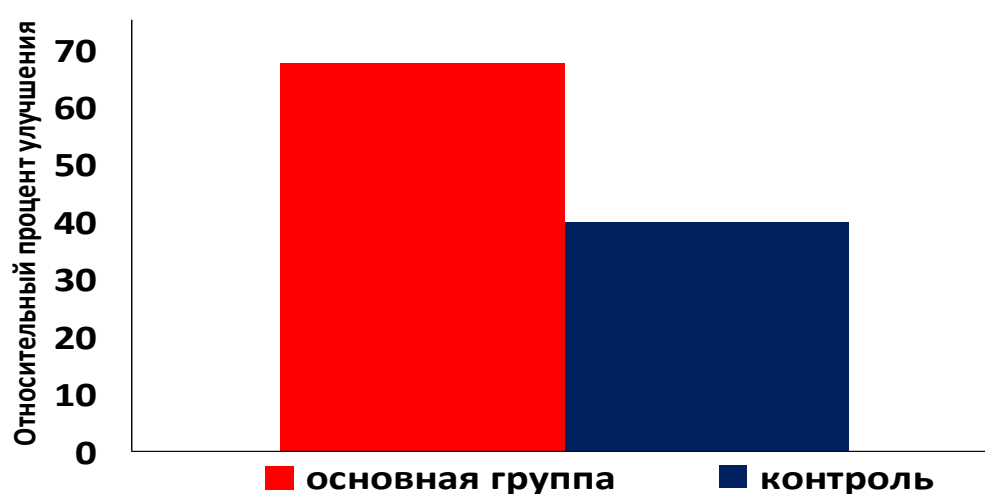
Динамика отдаленных результатов в группах зависела от проводимой программы реабилитации и была в 10 раз более значима у пациентов 1 группы (улучшение на 20,9%), в сравнении с показателями группы сравнения, где положительная динамика составила не превышала 2,0% (рис. 2).

7.4. Динамика показателей депрессии (шкала Бека)

Для уточнения психологического компонента качества жизни пациентов, полученного при анализе данных вопросника SF-36, проведена оценка показателей депрессии по шкале Бека. Первоначально мы сопоставили показатели контрольной группы с показателями у пациентов СД2, осложненным СДС (рис. 3), а также у пациентов основной группы и группы сравнения в динамике реализации программы реабилитации (рис. 4).

Рисунок 54.

Оценка показателей, отражающих депрессию, по шкале Бека



Само заболевание сахарным диабетом является одной из наиболее частых причин депрессии больных. Осложнение его течения с формированием СДС и сопутствующими СДС клиническими проблемами патологии резко ухудшает психоэмоциональное состояние пациентов.

При госпитализации в хирургическое отделение для оперативного вмешательства у $\frac{3}{4}$ пациентов депрессия оценена как тяжелая (30-63 баллов). каждого четвертого пациента как выражения (20-29 баллов).

В динамике проведен анализ показателей шкалы с детализацией значений ее двух субшкал. Известно, что по шкале Бека субшкала пунктов 1-13 отражает когнитивно-аффективное состояние пациентов, а субшкала пунктов 14-21 отражает соматические проявления депрессии. Детализация

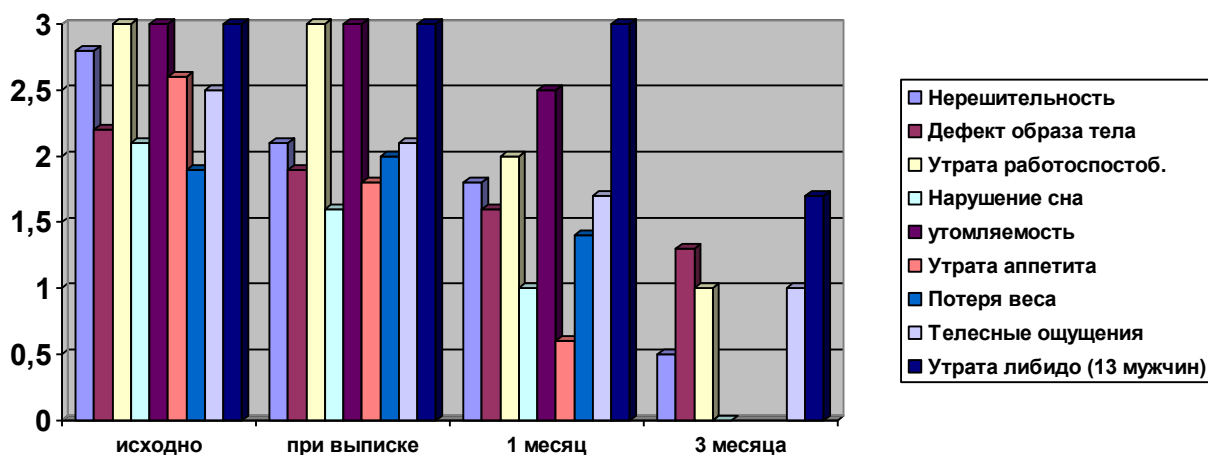
показателей субшкал вопросника Бека выявила максимальную значимость в формировании депрессии соматических проявлений: телесных и, прежде всего, болевых ощущений. При этом у мужчин наиболее значимой в степени депрессии была роль утраты работоспособности ($r=0,52$; $p<0,05$), а у женщин - высокую утомляемость ($r=0,65$; $p<0,01$).

Эффективность реабилитации с включением в комплексную терапию препаратов янтарной кислоты, сопровождалась улучшением настроения, снижением чувства физической и эмоционально-психической несостоятельности ($r=0,42$; $p<0,05$), неудовлетворенности собой ($r=0,41$; $p<0,05$). У женщин в процессе лечения наиболее значимой была положительная динамика показателя «чувство вины перед семьей» ($r=0,31$; $p<0,05$). У мужчин этот показатель был недостоверен, при значимом снижении показателя «чувство вины перед рабочим коллективом» ($r=0,65$; $p<0,05$).

При оценке динамики соматических проявлений депрессии в послеоперационный период пациенты все реже воспринимали СДС, как «наказание свыше» и более четко ориентировались на соблюдение рекомендаций врача, интересовались методиками и средствами ухода за ногами. Исчезали случаи, когда в шкале Бека отмечался пункт «наказан», случаи самообвинения. Из 12 пациентов, имеющих суицидальные мысли, при выписке все были готовы учиться жить с заболеванием. В каждом втором случае регистрировалось восстановление нарушенных социальных связей. Положительная динамика соматических проявлений депрессии, представленная на рисунке 4, была по большинству критериев более значима в основной группе пациентов.

Рисунок 55.

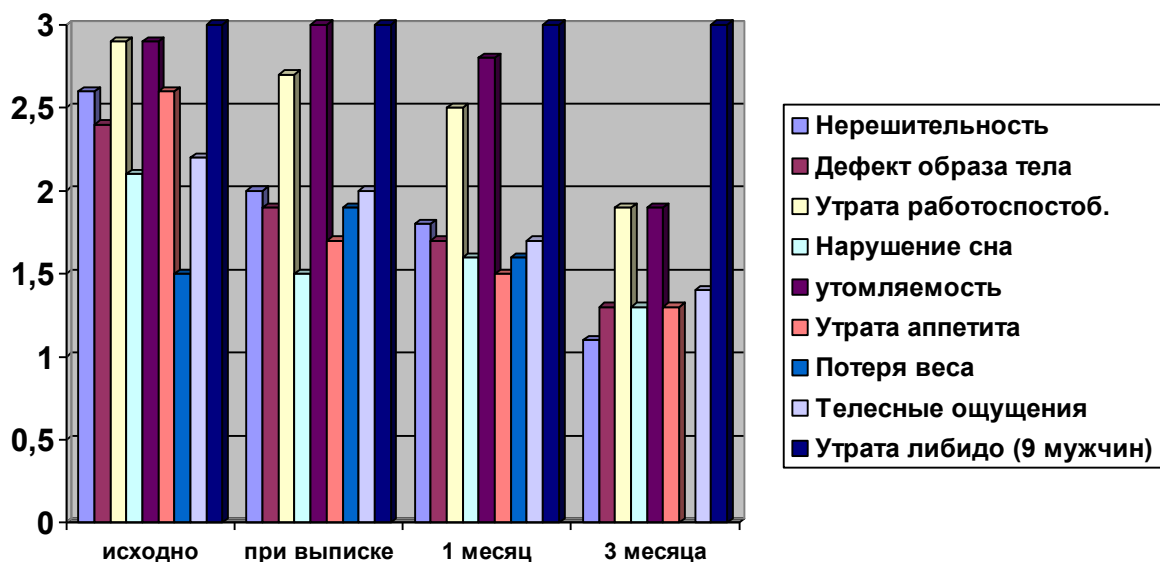
Динамика соматических проявлений депрессии пациентов основной группы в послеоперационный период



Обсуждая полученные результаты по вопроснику Бека можно заключить, что у всех пациентов при госпитализации максимальный вклад в формирование депрессии был связан с утратой трудоспособности, высокой утомляемостью, сексуальными проблемами. При выписке в 1-й группе отмечена положительная динамика показателей с достоверным улучшением сна ($p < 0,05$) и улучшением телесных ощущений ($p < 0,05$). Контрольный анализ состояния пациентов через месяц после выписки из стационара позволил зарегистрировать достоверное повышение работоспособности и снижение утомляемости ($p < 0,05$). Улучшение и восстановление сна ($p < 0,01$). Через месяц по всем анализируемым критериям была получена положительная динамика показателей (рис. 4). В группе сравнения динамика изучаемых показателей была менее значима (рис. 5).

Рисунок 56.

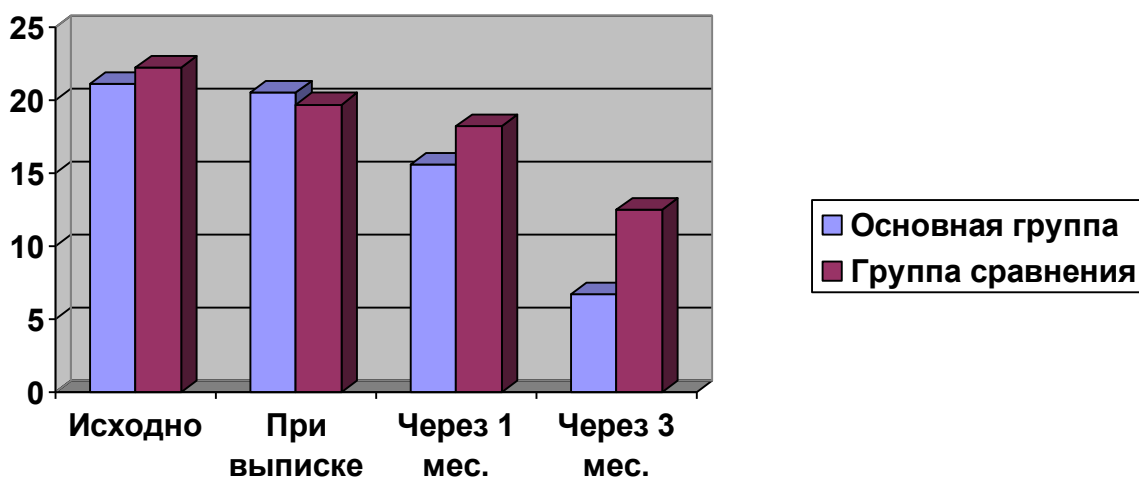
Динамика когнитивно-аффективных проявлений депрессии пациентов группы сравнения в послеоперационный период



При сопоставлении эффективности программы реабилитации пациентов СД 2, осложненным формированием СДС, в послеоперационный период получены значимые различия через 1 и 3 месяца после операции (рис. 6).

Рис. 57.

Эффективность программы реабилитации пациентов СД 2 с СДС (средние значения шкалы Бека)



При анализе взаимосвязи между показателями качества жизни (SF-36), уровня тревожности (шкала Бека) пациентов в отдаленный период реабилитации пациентов основной группы зарегистрирована значимая

Взаимосвязь основных показателей качества жизни (SF-36), уровня тревожности (шкала Бека)

Показатели шкалы Бека		ФФ	РФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РФ	ПЗ
1-я субшкала когнитивно-аффективное состояние пациентов	<i>r</i>	-0,26	-0,38	0,24	-0,54	-0,09	-0,14	-0,22	-0,72
	<i>P</i>	0,11	0,051	0,10	0,07	0,56	0,30	0,14	0,004
2-я субшкала Соматические проявления депрессии	<i>r</i>	-0,54	0,18	0,39	-0,16	0,14	-0,62	-0,14	-0,32
	<i>P</i>	0,039	0,23	0,047	0,39	0,45	0,001	0,33	0,03

Важным компонентом, определившим эффективность программы реабилитации пациентов, было включение в нее препаратов янтарной кислоты. В исследовании Щепанкевич Л.А., Николаева Ю.А., Долговой Н.А. получены доказательства повышения оптимизации сахароснижающей терапии у пациентов сахарным диабетом 2-го типа, одним из компонентов которого является противоишемическая эффективность препарата, коррекция липидного обмена и свертывающей системы крови [159]. Важным эффектом препаратов янтарной кислоты является коррекция когнитивных дисфункций, связанная с его противоишемическим действием [159].

7.5. Показатели липидного обмена в послеоперационный период

Комплексное лабораторное исследование пациентов в динамике позволило зарегистрировать положительное влияние терапии на показатели липидного профиля и инсулинорезистентности. Коррекция липидного профиля: положительная динамика концентрации общего холестерина крови

(рис.7), уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (рис 8) и триглицеридов (рис. 9) явилось важным фактором реабилитации больных сахарным диабетом с мультиморбидной патологией, в т.ч. СДС.

Рис. 58. Динамика концентрации общего холестерина крови при реализации программы реабилитации пациентов СД 2 с СДС

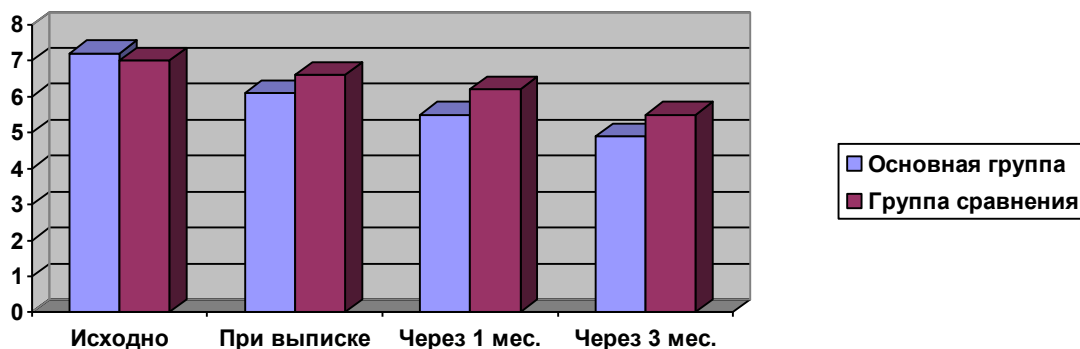


Рис. 59. Динамика концентрации ЛПНП в сыворотке крови при реализации программы реабилитации пациентов СД 2 с СДС

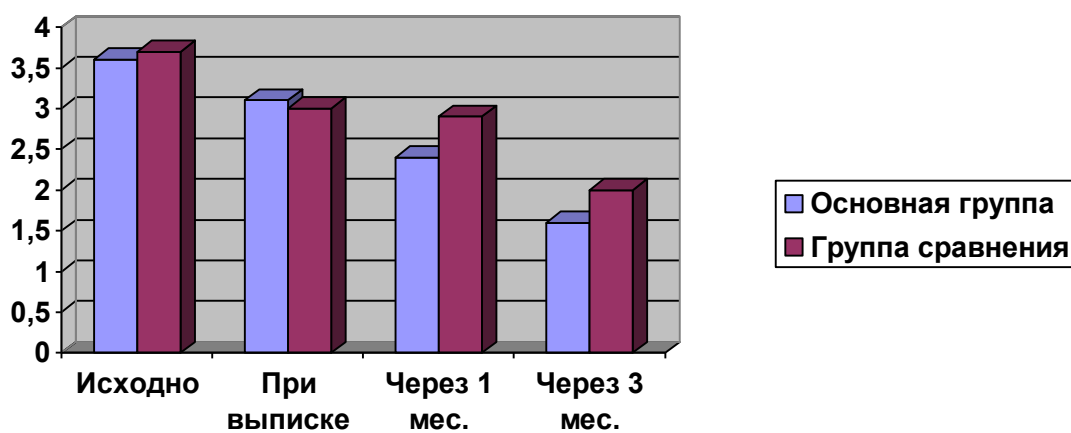
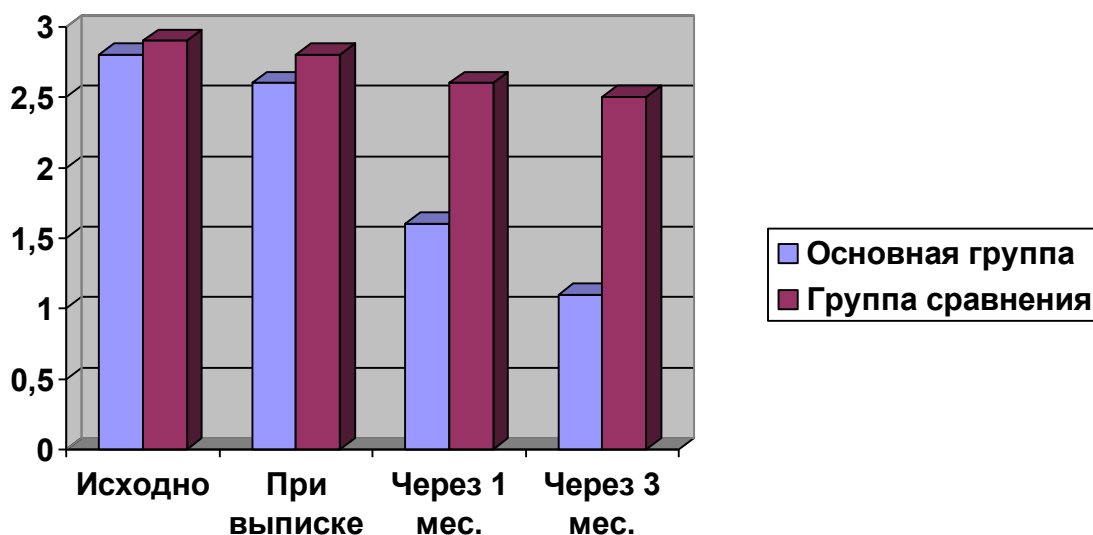


Рис. 60. Динамика концентрации триглицеридов в сыворотке крови при реализации программы реабилитации пациентов СД 2 с СДС



Такие нозологические формы, как сахарный диабет и его осложнения и другие нозологии зачастую возникают или обостряются в возрасте старше 40 лет. Хронизация процесса при СДС, тяжелый коморбидный фон, само оперативное вмешательство и наркоз также ведут к срыву адаптационных механизмов, истощению иммунной системы и нарушению в нейроэндокринной регуляции, где, в первую очередь, страдает гипоталамо-гипофизарная и надпочечная системы. В связи с этим у большинства пациенток появляются страх за свое здоровье, боязнь оперативного вмешательства, тревожность восстановления после операции, особенно после ампутации. Все это часто приводит к нагромождению эмоционального напряжения и нередко к появлению панических атак и депрессии. Стресс стимулирует экспрессию целого ряда цитокинов. Хирургический стресс потенциально способен вызывать депрессию иммунной системы, вызывая изменения, как в клеточном, так и гуморальном иммунитете. Необходимость широкого применения психиатрических и медико-психологических подходов в клинической практике не вызывает сомнений.

В основной группе выше показатели общего состояния здоровья, пациенты нацелены на выздоровление, более уверены в благоприятных

перспективах лечения, выше показатель физической активности, больные раньше начинают двигаться, обслуживать себя. Показатель самооценки психического здоровья выше в основной группе пациентов, что характеризует их настроение, уровень положительных эмоций, пациенты группы сравнения более тревожны, склонны к депрессивному фону настроения. Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование положительнее выражено у пациентов основной группы, так как у них выше эмоциональный фон в сравнении с группой сравнения. Социальное функционирование также было выше у пациентов основной группы, что обуславливает их более высокую социальную активность. Общая жизнеспособность, ощущение себя полным сил и энергии преобладает у пациентов основной группы, у них отмечается более низкая оценка по шкале боли. В ходе анализа полученных результатов обнаружена отрицательная корреляция ($r=0,355$) показателей физического функционирования и возраста больных (чем старше больные, тем ниже качество жизни по этой шкале).

Таким образом, применение препарата янтарной кислоты (мексидол) оказывает положительное влияние, способствует улучшению психоэмоционального статуса и качество жизни пациентов с синдромом диабетической стопы и расширяет терапевтические возможности профилактики и лечения психосоматических осложнений, что имеет большое значение для дальнейшей реабилитации больных с этой тяжелой патологией.

Обсуждение полученных результатов

Синдром диабетической стопы является наиболее частым осложнением сахарного диабета.

Оптимизация лечения гнойно-некротических осложнений диабетической стопы до настоящего времени остается весьма актуальной проблемой в хирургии. Гнойно-некротические осложнения диабетической стопы имеют затяжное течение, приводят к длительной потере трудоспособности, инвалидности и большим экономическим расходам.

Пациенты с гнойной раневой инфекцией при синдроме диабетической стопы составляют около 20% всех больных хирургического профиля. Становится очевидным, что до настоящего времени нет единой тактики ведения таких больных, поэтому разработка новых методов лечения в системе оказания медицинской помощи, способов прогнозирования течения гнойного процесса для таких больных является актуальной и до конца не решенной проблемой.

Анализ литературы показывает, что, несмотря на многолетнее изучение проблемы гнойных ран при синдроме диабетической стопы, остается ряд нерешенных вопросов.

Широко отражены исследования, посвященные общепринятым методам лечения синдрома диабетической стопы.

Существующие методики не являются действенным средством профилактики рецидивов, не позволяют избежать генерализации инфекции в большинстве случаев. Остается большой процент неудовлетворительных результатов при ампутации нижних конечностей, вследствие чего возникает необходимость использования современных методов в работе клинической практики. До конца не изучена проблема лечения и управления раневым процессом у больных пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, которая проявляется вялогранулирующими ранами или развитием келоидных рубцов.

В доступной литературе нами не найдены ссылки на использование совместного воздействия на гнойные процессы ронколейкина и мексидола. Также до настоящего времени проводились единичные исследования влияния этих препаратов на изменения иммунного статуса пациентов и с применением иммуногистохимических исследований. То есть, многие вопросы лечения синдрома диабетической стопы остаются открытыми и требуют дальнейшей научной и практической разработки.

Развитию гнойно-некротических осложнений способствуют множество факторов: поражение сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле, анатомо-физиологические особенности строения нижних конечностей, наличие вторичного иммунодефицита у больных сахарным диабетом. Важным патогенетическим фактором в развитии гнойно-некротических процессов диабетической стопы является гипоксия и критическая ишемия тканей, метаболические нарушения, избыточное образование свободных радикалов и развитие оксидантного стресса. Процессы свободно-радикального окисления происходят во всех мембранных структурах клетки с образованием перекисных соединений. Иммунологические расстройства наблюдаются у больных с СДС, приводят к хронизации процесса и к выраженным иммунологическим нарушениям баланса цитокинов и уменьшению продукции интерлейкина.

Поиск новых методов консервативной терапии синдрома диабетической стопы привел к включению в комплексное лечение СДС препарата мексидол в качестве патогенетической терапии. Показаниями к назначению антиоксидантов явилось развитие эндогенной интоксикации, обусловленной гнойно-некротическими осложнениями, а также наличие критической ишемии мягких тканей стопы; высокий уровень коморбидной патологии [18, 21].

Наиболее важными фармакологическими эффектами мексидола - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината являются его антиоксидантные, мембранотропные эффекты, а также способность модулировать функционирование рецепторов и мембранно-связанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [...]. Мексидол прерывает ишемический каскад, воздействуя на важнейшие его этапы: расстройство энергосинтеза, глутаматную эксайтотоксичность и оксидантный стресс. Широкий спектр фармакологических эффектов мексидола реализуется на двух уровнях – нейрональном и сосудистом, что важно при СДС, особенно при нейроишемической его форме, когда он препятствует нарушению транспорта нейромедиаторов и улучшает синаптическую передачу. В исследовании нами подтверждены данные Щепанкевич Л.А. с соавторами, которые показали, что прием мексидола сопровождается снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. При оценке лабораторных параметров включения мексидола в программу реабилитации больных СД 2, осложненным СДС получен достоверный положительный эффект в отношении основных биохимических проявлений инлинорезистентности, нарушений липидного обмена [159].

Проведенные исследования показали, что применение мексидола способствовало нормализации углеводного и липидного обмена, снижению содержания глюкозы в крови, снижению признаков депрессии у большинства больных, что обусловлено улучшением мозгового кровообращения, транквилизаторным, ноотропным, вегетотропным действием. Полученные результаты совпадают с мнением ряда авторов [25, 44].

В группе больных, которых лечили с добавлением мексидола, наблюдалось улучшение процессов заживления язвы. Клинические проявления подтверждены результатами гистологического и иммуногистохимического исследования. В этой группе больных отмечалось

значительное уменьшение отека и сосудистых нарушений, более быстрое очищение поверхности язвы от некротических масс, изменения характера воспалительной инфильтрации с преобладанием лимфоцитов. При иммуногистохимическом исследовании наблюдается высокая экспрессия биомаркера Ki-67 67,96% по сравнению с контрольной группой (Ki-67-7%). Экспрессия маркера P53 позитивная и составляет 6,4% (контроль-5%).

Многими авторами указывалось на способность мексидола снижать уровень эндогенной интоксикации, в основе чего лежит цитопротекторная активность.

Клинические данные подтверждены лабораторными исследованиями. У этих пациентов происходит повышение показателей гемоглобина на 13,88 %, увеличение количества эритроцитов на 17,65 %, уменьшение количества лейкоцитов на 24,22 %, СОЭ на 26,75 %. При анамнезе лейкоцитарной формулы выявлено уменьшение количества нейтрофилов и увеличение лимфоцитов.

При использовании мексидола выявлено снижение уровня глюкозы в плазме крови на 46,21 %, креатинина на 11,92 %, нормализация уровня мочевины и общего белка.

Позитивные результаты, полученные при комбинированном лечении диабетической стопы стандартными методами с использованием мексидола обусловлена уменьшением степени эндотоксикоза, торможение свободнорадикальных процессов, уменьшением энергетического обмена в клетках. Антиоксидантное действие мексидола обусловлено активацией энергосинтезирующей функции митохондрий. Полученные нами результаты коррелируются данными ряда авторов [25, 44].

Учитывая наличие у больных сахарным диабетом вторичного иммунодефицита, в комплексное лечение синдрома диабетической стопы включен препарат рекомбинантный интерлейки-2 человека (препарат «Ронколейкин»). Этот препарат использовали для лечения диабетической

стопы в I-ом военно-морском клиническом госпитале (Егоренков М.В., 2002). Показаниями для назначения иммунной терапии явилось наличие иммунодепрессии и несостоятельность противовоспалительного иммунитета с развитием гнойных осложнений.

Полученные результаты лечения ронколейкином показал уменьшение очага некроза, снижение интенсивности воспалительной реакции, четкое ограничение гнойно-некротического очага, сокращение сроков пребывания больных в стационаре до 14 дней (в контрольной группе 21 день). Клинически отмечалось уменьшение болевого синдрома, снижение частоты послеоперационных осложнений уменьшением числа ампутации.

При комплексном лечении диабетической стопы с включением ронколейкина выявлено статистически достоверное увеличение гемоглобина на 20,09 %, полная нормализация числа эритроцитов, снижение лейкоцитов до нормы, снижение уровня СОЭ на 43,82 %. Анализ лейкограммы показал, что содержание лейкоцитов возросло до 64,3 %. Наблюдается нормализация биохимических показателей, уровень глюкозы, белка, мочевины и креатинина в пределах нормы.

При комплексном лечении диабетической стопы с включением мексидола и ронколейкина наблюдается полная нормализация гематологических показателей и биохимических показателей.

Итоги проделанной работы показали, что комплексное лечения больных с диабетической стопой является перспективным методом, позволяющим уменьшить пребывания больного в стационаре, снизить частоту инвалидизации, уменьшить экономические затраты.

Наилучшие результаты получены при сочетании антиоксиданта мексидола и ронколейкина в комплексной терапии диабетической стопы отмечается более быстрое купирование сосудистых нарушений, отека, воспалительной инфильтрации, уменьшение очагов некроза, усиление

процессов регенерации, уменьшение депрессии, сокращение пребывания больного в стационаре.

Анализ результатов проведенного морфологического исследования показал, что при синдроме диабетической стопы развиваются тяжелые деструктивные изменения в эпидермисе, дерме, подкожно-жировой клетчатке и поперечно-полосатых скелетных мышцах. Развивается некроз эпидермиса и дермы с образованием трофических язв. Дно язвы образовано некротическими массами, пронизанными лейкоцитами. По периферии язвенного дефекта развивается перифокальное гнойное воспаление, выраженный распространённый отек, сосудистые нарушения в виде полнокровия вен, стазы, сладжирование эритроцитов, кровоизлияния. Воспалительная инфильтрация распространяется на всю глубину дермы, подкожно-жировую клетчатку и скелетные мышцы. Воспаление носит распространенный характер, в инфильтрате преобладают нейтрофильные лейкоциты (70%).

В глубине и краях язвенного дефекта образуется грануляционная ткань, которая диффузно инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами. При иммуногистохимическом исследовании индекс пролиферации протеина Ki-67 % низкий и составляет 3 %, экспрессия протеина P53 слабопозитивная (3,7%).

При лечении трофических язв стопы стандартным способом очищение происходит на 21-е сутки. Отек, сосудистые нарушения и воспалительная инфильтрация сохраняются как в грануляционной ткани, а также и в подлежащих тканях, но эти изменения становятся менее интенсивными. В инфильтрате соотношение нейтрофилов (52%) и лимфоцитов (48%) уравнивается. Формируется созревающая грануляционная ткань, наблюдается дифференцировка клеточных элементов, усиливается пролиферация фибробластов. Повышается индекс пролиферации протеина Ki-67, увеличивается на 4% экспрессия протеина P53 увеличивается на 1,3%.

При лечении трофических язв стандартным способом с использованием мексидола полное очищения язвы происходит на 14-е сутки. Дефект заполняется грануляционной тканью. Отек исчезает, сосудистые нарушения полностью купируются. Воспалительная реакция менее выражена и принимает очаговый характер. В инфильтрате увеличивается количество лимфоцитов (70%) и уменьшается количество нейтрофилов. Индекс пролиферации протеина P53 увеличивается на 2,7%.

При лечении трофических язв стандартным способом с применением мексидола и ронколейкина полное очищение язвы наблюдается на 7-е сутки; уменьшается интенсивность воспалительной реакции, которая носит очаговый характер. В инфильтрате преобладают лимфоциты (90%), нейтрофильные лейкоциты – 10%. Пролиферативный индекс протеина Ki-67 увеличивается на 12%, экспрессия протеина P53 увеличивается на 6,3%.

Сравнительный анализ группы сравнения (контроль) и опытных групп показал, что наилучшие результаты получены в IV опытной группе с использованием комбинаций 2 препаратов мексидола и ронколейкина со стандартным лечением. Положительные результаты подтверждают раннее исчезновение отека, быстрое купирование сосудистых нарушений, снижение интенсивности и уменьшение распространенности воспалительной реакции, преобладание в инфильтрате лимфоцитов, усиление пролиферации фибробластов, повышение синтеза коллагена и формированием коллагеновых волокон.

Достоверным показателем повышения репаративной активности тканей являются результаты иммуногистохимического исследования, а именно увеличение индекса пролиферации протеина Ki-67 на 12%, повышение экспрессии протеина P53 на 6,3%. Иммуногистохимические исследования при СДС позволяют объективно оценить эффективность консервативной терапии СДС, а также определить время необходимого оперативного вмешательства и уровня ампутаций.

Анализ структуры коморбидной патологии показал, что у больных диабетической стопой наиболее часто встречаются следующие сопутствующие заболевания: болезни сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы, дыхательной системы, мочеполовой системы и др. Наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия 64,2 %, ишемическая болезнь сердца 50 %, атеросклероз сосудов – 24,6 %. Железодефицитная анемия встречается довольно часто 27,6 %. Второе место занимают заболевания опорно-двигательного аппарата – 66% и третье место занимают заболевания пищеварительной системы 6,7 %.

Изучение уровня коморбидности показало, что большинство пациентов с синдромом диабетической стопы имеют высокую степень коморбидности по шкале CIRS (10 и более баллов). Уровень коморбидности у женщин выше (14-23 балла), чем у мужчин (11-13 баллов). Наиболее высокий уровень коморбидности в возрасте 60 лет и старше и составляет 14-23 балла. На основании анализа коморбидности выявлена прямая зависимость между уровнем коморбидности и потребностью пациентов в инсулинотерапии. Самая высокая потребность в инсулинотерапии наблюдается у пациентов с уровнем коморбидности 11-13 баллов. При сопоставлении уровня коморбидности у пациентов до лечения в стационаре и после проведенного лечения отмечается снижение уровня коморбидности, что наиболее выражено в IV группе, где применяли мексидол и ронколейкин.

Однако, не у всех больных в конечном счете с синдромом диабетической стопы наблюдалось снижение уровня коморбидности после стационарного лечения. Часть больных были выписаны из стационара с таким уровнем коморбидности, который был при госпитализации в стационар. Отмечено, что у больных с высоким уровнем коморбидности и давности заболевания клиничко-лабораторные показатели хуже, несмотря на лечение.

Коморбидная патология влияет на течение синдрома диабетической стопы, на тяжесть заболевания, длительность пребывания в стационаре, на адаптационные возможности организма, лечение. Применение препарата ронколейкин и мексидол оказывает положительное влияние, способствует улучшению качества жизни пациентов с СДС, расширяет терапевтические возможности профилактики и лечения сопутствующей патологии, что имеет большое значение для дальнейшей реабилитации и улучшения прогноза.

Выводы

1. Применение в комплексном лечении у больных с синдромом диабетической стопы ронколейкина и мексидола значительно улучшает результаты лечения. Применение препарата ронколейкин в комбинации с мексидолом оказывает потенцирующее действие на снижение эндотоксикоза, нормализацию показателей клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, биохимических и токсикологических показателей крови, улучшает результаты комплексного лечения.

2. При сравнительном морфологическом и иммунологическом исследованиях мягких тканей стопы выявлено, что применение ронколейкина и мексидола способствует быстрому купированию отека, сосудистых нарушений, снижению интенсивности и распространенности воспалительных реакций, усилению процессов регенерации, что подтверждается высоким индексом пролиферации Ki-67 (15%) и высокой позитивной экспрессией протеина P 53 (10%).

3. Структура коморбидной патологии при синдроме диабетической стопы имеет высокую степень: 11-13 баллов выявлено у 32,8% больных, 14-23 балла – у 39,6% больных. Уровень коморбидности у мужчин составил 11-13 (36,1%), у женщин – 14-23 балла (46,8%). Наиболее высокий уровень коморбидной патологии отмечается у пациентов старшей возрастной группы. Высокая потребность в инсулинотерапии наблюдается у пациентов с уровнем коморбидности 11-13 баллов. Применение комплексной цитокинотерапии снижет уровень гликемии и улучшает течение коморбидной патологии.

4. Применение комплексной терапии у больных с синдромом диабетической стопы значительно улучшило результаты хирургического лечения: уменьшилось количество ампутаций с 10,3 % до 4,8 %, уменьшилось количество реампутаций с 8,6 % до 3,3 %, снизилось число повторных некрэктомий, уменьшились сроки пребывания больных в стационаре, снизилось количество послеоперационных осложнений с 38 % до 14,9 %. Применение антиоксидантной терапии улучшает качество жизни пациентов с

синдромом диабетической стопы, что имеет важное значение для дальнейшей реабилитации больных с синдромом диабетической стопы.

5. Включение в комплекс лечения синдрома диабетической стопы препаратов ронколейкин и мексидол позволяет значительно улучшить психоэмоциональное состояние пациентов, улучшает показатели качества жизни, что имеет большое значение для дальнейшей реабилитации и прогноза больных с этой тяжелой патологией.

Практические рекомендации

1. Цитокинотерапию и антиоксидантную терапию целесообразно включать в комплекс лечения синдрома диабетической стопы для предотвращения гнойно-септических осложнений.
2. У больных с синдромом диабетической стопы применение методов детоксикации и иммунокоррекции должно проводиться параллельно с мероприятиями по лечению раневых и гнойных процессов нижних конечностей.
3. При лечении больных с синдромом диабетической стопы необходимо учитывать коморбидный фон, имеющий большое значение для состояния здоровья пациента и несущий высокий риск смертельного исхода (ИБС, гипертоническая болезнь, инсульт, инфаркт).
4. Применение ронколейкина может быть рекомендовано для комплексного лечения синдрома диабетической стопы с целью улучшения процессов регенерации тканей, уменьшения отека и сосудистых нарушений, улучшения результатов хирургического лечения, снижения интенсивности воспалительной реакции и иммунокоррекции.

Список литературы

1. Абаев, Ю. К. Заживление ран при сахарном диабете / Ю. К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – № 4. – С. 109-111.
2. Акашев, Р. В. Классификация диабетической стопы «LANOTRAD» / Р. В. Акашев, И. Н. Пиксин, А. В. Пигачев // Мед. альманах. – 2013. – № 5 (29). – С. 165-168.
3. Активные методы стимуляции регионарного кровообращения в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / М. А. Алиев, С. Ю. Сафаров, У. З. Загиров [и др.] // Анналы хирургии. – 2010. – № 1. – С. 35-38.
4. Алиев, М. А. Экстракорпоральное подключение донорской селезенки при комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы / М. А. Алиев, С. Ю. Сафаров, У. З. Загиров // Анналы хирургии. – 2006. – № 5. – С. 58-63.
5. Аникеева, О. Ю. Диагностика и лечение доклинической стадии диабетической полинейропатии / О. Ю. Аникеева, Е. Н. Смирнова // Военно-мед. журн. – 2010. – № 9. – С. 67-68.
6. Антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы / Б. С. Брискин, В. В. Лебедев, Л. В. Токарева // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 7. – С. 36-39.
7. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете / С. А. Шестакова, Р. П. Степанов, Г. А. Григоренко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2006. – № 5. – С. 37-43.
8. Антиоксидантные эффекты пробукола в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа / К. В. Антонова, Л. В. Недосугова, М. И. Балаболкин [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2008. – № 4. – С.7-11.

9. Астахова, И. Н. Диагностические критерии в выборе метода оперативного лечения больных с сахарным диабетом с гангреной пальцев стопы. / И. Н. Астахова // Вестн. хирургии. – 2002. – № 2. – С. 57-61.
10. Аутовенозное шунтирование *in situ* у больных с дистальными артериальными окклюзиями нижних конечностей при сахарном диабете / О. И. Колобова, Ю. Г. Субботин, А. В. Козлов, Д. Д. Арзамасцев // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 18-23.
11. Баринов, Э. Ф. Изменение метаболизма L-аргинина в моноцитах крови при синдроме диабетической стопы / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, М. Э. Баринова // Клинич. лаб. диагностика. – 2010. – № 5. – С. 16-19.
12. Бархатова, Н. А. Использование условий абактериальной среды в комплексном лечении генерализованных форм инфекции мягких тканей на фоне сахарного диабета / Н. А. Бархатова // Казан. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 58-61.
13. Бенсман, В. М. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы / В. М. Бенсман, К. Г. Триандафилов // Хирургия. – 2009. – № 4. – С. 37-41.
14. Брискин, Б. С. Осложненный синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика и лечение в пожилом и старческом возрасте / Б. С. Брискин, А. В. Прошин // Клинич. геронтология. – 2004. – № 1. – С. 33-40.
15. Бубнова, Н. А. Обобщенный опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний: пособие для врачей / Н. А. Бубнова, В. Н. Егорова. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 102 с.
16. Вазапрантан в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом / Б. А. Мизаушев, О. Е. Логвина, А. З. Батов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 2. – С. 32-34.

17. Венермо, М. Диабетическая стопа: профилактика и лечение / М. Венермо, М. Лепантало // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 3. – С. 19-31.
18. Влияние α -липоевой кислоты и мексидола на нейро- и аффективный статус больных с начальными стадиями синдрома диабетической стопы / И. А. Волчегорский, М. Н. Алексеев, М. И. Волчегорская, Л. М. Рассохина // Клинич. медицина. – 2008. – № 10. – С. 52-59.
19. Влияние кратковременной иммуносупрессии на приживление кожных трансплантатов при синдроме диабетической стопы / В. В. Белов, В. Н. Бордуновский, Н. М. Грекова [и др.] // Вестн. хирургии. – 2007. – № 5. – С. 32-35.
20. Войнов, А. В. Синдром «Диабетической стопы» / А. В. Войнов, А. Я. Бедров, В. А. Воинов // Вестн. хирургии. – 2012. – № 3. – С. 106-109.
21. Волчегорский, И. А. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете / И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // Пробл. эндокринологии. – 2008. – № 5. – С. 43-49.
22. Волчегорский, И. А. Эффективность производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина // Клинич. медицина. – 2004. – № 11. – С. 31-35.
23. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной, В. Г. Истратов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 85-88.
24. Воротников, А. А. Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы / А. А. Воротников, Э. Д. Байрамкулов, Р. В. Душин // Современная медицина: актуальные вопросы: материалы XXVI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2013. – № 12 (6). – С. 34-41.

25. Ворохобина, Н. В. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость / Н. В. Ворохобина, Т. А. Зеленина, Т. М. Петрова // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 4. – С. 39-44.
26. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей / М. Н. Кудыкин, Р. А. Дерябин, А. Н. Васягин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – № 2. – С. 126-129.
27. Газин, И. К. Информативность маркеров в оценке тяжести эндотоксикоза при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей у больных диабетом / И. К. Газин // Клинич. лаб. диагностика. – 2008. – № 12. – С. 17-20.
28. Гемоквантовая и окислительная коррекция кислородтранспортной функции крови больных с диабетической гангреной стопы / В. Т. Долгих, А. О. Гирш, Я. В. Гирш [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. – 2002. – № 1. – С. 45-49.
29. Генная инженерная терапия синдрома диабетической стопы / С. Н. Стяжкина, Э. Д. Байрамкулов, А. Е. Матусевич, Ф. Ф. Субаев // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII Рос. симп. по эндокрин. хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 345-351.
30. Гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы и их отражение в МКБ-10 и стандартах страховой медицины / Б. С. Брискин, М. Д. Дибиров, Ф. Ф. Хамитов [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 49-53.
31. Гольбрайх, В. А. Перспективы лечения больных с синдромом диабетической стопы / В. А. Гольбрайх, С. В. Старков // Вестн. хирургии. – 2003. – № 4. – С. 113-115.

32. Грачева, Т. В. Качество жизни пациентов в отдаленные сроки после хирургического лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы / Т. В. Грачева, Е. Ю. Левчик // Вестн. хирургии. – 2010. – № 3. – С. 29-33.
33. Грекова, Н. М. Способ улучшения результатов локальных операций по поводу гнойно-некротических заболеваний стопы при сахарном диабете / Н. М. Грекова, Ю. В. Лебедева, В. Н. Бордуновский // Вестн. хирургии. – 2003. – № 5. – С. 78-81.
34. Гречишкин, А. К. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетическими поражениями нижних конечностей (обзор литературы) / А. К. Гречишкин, А. А. Свешников // Гений ортопедии. – 2009. – № 1. – С. 121-127.
35. Гурьева, И. В. Возможности местного лечения диабетических поражений стоп / И. В. Гурьева // Рус. мед. журн. – 2002. – № 11. – С. 509-512.
36. Гурьева, И. В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы // И. В. Гурьева // Рус. мед. журн. – 2003. – № 6. – С. 338-341.
37. Диагностический, лечебный и прогностический алгоритм на основе авторской классификации синдрома диабетической стопы «LANOTRAD» / И. Н. Пиксин, В. И. Акашев, В. И. Давыдкин, А. В. Пигачев // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 192-195.
38. Дмитриев, В. М. Предварительные результаты исследования реакции периферического кровообращения у больных с синдромом диабетической стопы после оперативного воздействия на кость и мягкие ткани / В. М. Дмитриев, Е. Н. Щурова, В. А. Щуров // Травматология и ортопедия. – 2006. – № 4. – С. 43-47.

39. Доброквашин, С. В. Опыт хирургического лечения синдрома диабетической стопы / С. В. Доброквашин, Р. Р. Якупов // Казан. мед. журн. – 2010. – № 5. – С. 630-633.
40. Дубошина, Т. Б. Амбулаторный этап лечения хирургических осложнений диабетической стопы / Т. Б. Дубошина, А. А. Щербаков // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – С. 74-76.
41. Дубошина, Т. Б. Лечение больных с синдромом диабетической стопы в хирургической клинике / Т. Б. Дубошина, К. С. Яйлаханян // Рус. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 302-304.
42. Дубошина, Т. Б. Оптимизация хирургического лечения больных с осложненными формами диабетической стопы / Т. Б. Дубошина, К. С. Яйлаханян // Вестн. хирургии. – 2008. – № 2. – С. 98-100.
43. Дубошина, Т. Б. Тактика хирургического лечения больных с гнойными осложнениями диабетической стопы / Т. Б. Дубошина, К. С. Яйлаханян // Анналы хирургии. – 2008. – № 1. – С. 77-79.
44. Егоренков, М. В. Иммунокоррекция при хирургическом лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Егоренков. – Санкт-Петербург, 2002. – 20 с.
45. Ефимов, Е. В. Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета / Е. В. Ефимов, А. В. Хорошкевич // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 3. – С. 30-35.
46. Жан, А. Роверда Хирургическое лечение инфицированной диабетической стопы / А. Роверда Жан // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 1. – С. 116-121.
47. Земляной, А. Б. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы (часть I) / А. Б. Земляной, А. О. Жуков, С. А. Оруджева // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 4. – С. 5-13.

48. Иванов, С. В. Эффективность применения реамберина в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / С. В. Иванов, В. П. Сухоруков, А. А. Соболев // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2003. – № 1-2. – С. 212-213.
49. Иммунотерапия синдрома диабетической стопы / С. Н. Стяжкина, М. Н. Климентов, А. В. Леднева [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 221-224.
50. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л. В. Сахно, М. А. Тихонова, А. А. Останин, С. Д. Никонов [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 48-51.
51. Использование стимулирующих регенерацию аутофакторов в лечении трофических язв / В. В. Проничев, А. А. Соловьев, С. Н. Стяжкина, А. Ю. Михайлов // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 208-212.
52. Кательницкий, И. И. Обоснование адекватного объема диагностических методов и хирургических пособий у больных с синдромом диабетической стопы / И. И. Кательницкий, А. М. Трандофилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 150-154.
53. Катетеризация нижней надчревной артерии в лечении синдрома диабетической стопы / С. Н. Стяжкина, М. А. Рустамов, А. А. Закирова, Р. Р. Баязитов // Наука и образование сегодня. – 2016. – № 10 (11). – С. 92-93.
54. Качество жизни пожилых больных с синдромом диабетической стопы / М. Д. Дибиров, Д. Г. Киртадзе, С. А. Терещенко [и др.] // Клинич. геронтология. – 2007. – № 5. – С. 15-20.

55. Клинико-иммунологические аспекты синдрома диабетической стопы / И. Н. Пиксин, Р. В. Акашев, В. И. Давыдкин [и др.] // Вестн. Мордов. ун-та. – 2015. – № 2. – С. 37-47.
56. Клинико-морфологическая характеристика остеомиелита при синдроме диабетической стопы / Э. Д. Байрамкулов, А. А. Воротников, С. А. Мозеров [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – №1 (1). – С. 23-27.
57. Клиническая классификация осложненного синдрома диабетической стопы / С. Д. Шаповал, Д. Ю. Рязанов, И. Л. Савон [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 6. – С. 70-74.
58. Клинические и морфологические особенности репаративных процессов у больных с синдромом диабетической стопы / О. В. Удовиченко, А. Ю. Токмакова, М. Б. Анциферов [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2003. – № 1. – С. 19-23.
59. Кожно-пластические вмешательства при синдроме диабетической стопы / В. А. Ступин, С. В. Горюнов, А. И. Привиденцев [и др.] // Рус. мед. журн. – 2008. – № 16. – С. 1072-1077.
60. Кокобелян, А. Р. Синдром диабетической стопы и атеросклероз артерий нижних конечностей / А. Р. Кокобелян, Ю. М. Зигмантович // Вестн. хирургии. – 2006. – № 3. – С. 74-78.
61. Комбинированное хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / А. В. Анисимов, Б. Б. Капустин, Р. Ф. Ахметов [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 17-19.
62. Комелягина, Е. Ю. Оценка клинико-морфологических особенностей заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, Е. А. Коган, М. Б. Анциферов // Сахарный диабет. – 2017. – № 2. – С. 135-141.

63. Комелягина, Е. Ю. Факторы риска и профилактика синдрома диабетической стопы / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов // Рус. мед. журн. – 2003. – № 27. – С. 1514-1517.
64. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / М. Ф. Заривчацкий, Х. П. Палакян, Ю. А. Швецова [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы III Украинско-Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов. – Запорожье, 2013. – С. 66-67.
65. Комплексное хирургическое лечение больных с гнойно-некротическими поражениями на фоне синдрома диабетической стопы / А. И. Аникин, В. А. Ступин, С. В. Горюнов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 17. – С. 1055-1059.
66. Корита, В. Р. Декомпрессионный эпиневролиз большеберцового нерва в хирургическом лечении деструктивных поражений стоп у больных сахарным диабетом / В. Р. Корита, С. И. Михеткина, П. В. Корита // Всерос. науч.-практ. конф. хирургов, посвящен. 200-летию КВМ. – Кисловодск, 2003. – С. 198-198.
67. Красников, В. М. Многокомпонентное лечение гнойно-некротических поражений при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / В. М. Красников, Н. Л. Никулин, В. А. Тихонов // Казан. мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 199-201.
68. Курбанов, Э. Ю. Микроциркуляторные нарушения в выборе тактики лечения синдрома диабетической стопы / Э. Ю. Курбанов, В. Г. Сергеев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – № 8. – С. 235-237.
69. Лечебно-профилактические мероприятия при гнойной инфекции и сепсисе в хирургической практике / С. Н. Стяжкина, А. А. Акимов, Э. Д. Байрамкулов [и др.] // Труды II Поволжского съезда хирургов. – Н. Новгород, 2018. – С. 140-142.

70. Лечение больных с синдромом диабетической стопы «Ронколейкином» / С. Н. Стяжкина, Г. Р. Ахмедханов, П. А. Гейдарова, А. Ш. Юлдашев // Наука и образование сегодня. – 2017. – № 5 (16). – С. 77-79.
71. Лечение гнойно-деструктивных поражений нижних конечностей больных сахарным диабетом / И. Н. Пиксин, С. П. Бякин, А. В. Пигачев [и др.] // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – № 24. – С. 64-66.
72. Лечение гнойно-деструктивных поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом с использованием экстракорпоральных методов детоксикации / П. И. Карпушкина, А. В. Пигачев, Е. А. Шамрова [и др.] // Актуальные проблемы эндокринной хирургии : материалы XXVIII Рос. симп. по эндокрин. хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 319-325.
73. Лечение осложнений «диабетической стопы» / Б. С. Брискин, Е. А. Тартаковский, Н. А. Гвоздев [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 53-56.
74. Лисин, С. В. Диабетическая стопа / С. В. Лисин, А. Д. Прямиков, В. В. Латонов // Рус. мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 48-51.
75. Лосев, Р. З. Современные взгляды на диабетическую ангиопатию нижних конечностей (эпидемиология, факторы риска, этиопатогенез, атеросклероз при сахарном диабете) Ч. 1 / Р. З. Лосев, А. Н. Куликова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – № 3. – С. 14-19.
76. Лосев, Р. З. Современные взгляды на диабетическую ангиопатию нижних конечностей (диагностика поражения магистральных артерий при сахарном диабете) Ч. 2 / Р. З. Лосев, А. Н. Куликова, Н. Л. Тихонова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – № 1. – С. 25-30.
77. Лукин, П. С. Результаты исследования качества жизни пациентов с синдромом диабетической стопы / П. С. Лукин, М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов // Альманах ин-та хирургии им. А. В. Вишневского : тез. докл.

нац. хирургич. конгр. совместно с XX юбил. съездом РОЭХ. – Москва, 2017. – С. 376-376.

78. Лукин, П. С. Результаты исследования качества жизни пациентов с синдромом диабетической стопы / П. С. Лукин, М. Ф. Заривчацкий, С. А. Денисов // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения»». – Ижевск, 2016. – С. 135-138.
79. Максимова, Н. В. Патологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы / Н. В. Максимова, А. Люндуп, Р. О. Любимов [и др.] // Вестн. РАМН. – 2014. – № 11-12. – С. 110-117.
80. Микроциркуляция в нижних конечностях при диабете. Взаимосвязь макро- и микрогемодинамики / Е. Б. Свирщевский, Т. Е. Чазова, С. О. Адрианов [и др.] // Вестн. РАМН. – 2002. – № 5. – С. 45-50.
81. Милюков, В. Е. Сахарный диабет как хирургическая проблема / В. Е. Милюков, В. Н. Оксем // Анналы хирургии. – 2008. – № 3. – С. 10-14.
82. Милюков, В. Е. Современные методы определения жизнеспособности мышечной ткани при выборе объема операции / В. Е. Милюков, С. В. Полуниин // Хирургия. – 2011. – № 4. – С. 73-77.
83. Мухамадеев, И. С. Перспективы лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями нейропатической формы синдрома диабетической стопы / И. С. Мухамадеев, И. А. Березина // Анналы хирургии. – 2006. – № 3. – С. 51-58.
84. Нарчаев, Ж. А. Лечение гнойных осложнений после высоких ампутаций нижней конечности у больных сахарным диабетом / Ж. А. Нарчаев, Р. К. Рахманов, Т. Х. Каюмов // Вестн. хирургии. – 2002. – № 2. – С. 90-91.
85. Новый взгляд на классификацию синдрома диабетической стопы / И. Н. Пиксин, Р. В. Акашев, А. В. Пигачев, А. С. Москвиченко // Журн. Медиаль. – 2013. – № 3 (8). – С. 102-104.

86. Онучин, С. Г. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы / С. Г. Онучин, О. С. Елсукова, Е. Л. Онучина // Клинич. медицина. – 2008. – № 8. – С. 61-65.
87. Онучин, С. Г. Распространенность артериальной гипертензии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы / С. Г. Онучин, О. С. Елсукова, Е. Л. Онучина // Клинич. медицина. – 2009. – № 1. – С. 45-49.
88. Онучин, С. Г. Факторы риска и клинические формы синдрома диабетической стопы в зависимости от типа сахарного диабета / С. Г. Онучин, О. С. Елсукова, Е. Л. Онучина // Клинич. медицина. – 2008. – № 7. – С. 42-46.
89. Оптимизация местного лечения раневых дефектов у пациентов с синдромом диабетической стопы / А. Г. Сонис, Д. Г. Алексеев, М. А. Безрукова, С. А. Манцагова // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2017. – № 2-2. – С. 47-48.
90. Оптимизация процесса регенерации тканей при сахарном диабете / А. П. Власов, П. П. Зайцев, А. Г. Григорьев [и др.] // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII Рос. симп. по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 303-309.
91. Опыт 200 кожно-пластических операций при синдроме диабетической стопы: пути улучшения результатов лечения / С. Г. Измайлов, В. В. Бесчастнов, М. Г. Рябков [и др.] // Актуальные проблемы эндокринной хирургии : материалы XXVIII Рос. симп. по эндокрин. хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 326-331.
92. Опыт лечения больных с синдромом диабетической стопы / З. М. Субхангулов, И. М. Зиганшин, Р. М. Хафизов, А. Ш. Харрасова // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXVI

Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 238-240.

93. Оруджева, С. А. Оценка резервов сердечно-сосудистой системы по функциональному состоянию вегетативной нервной системы у больных с гнойными осложнениями диабетической стопы / С. А. Оруджева, А. А. Звягин // Вестн. интенсив. терапии. – 2005. – № 4. – С. 87-89.
94. Оруджева, С. А. Центральная гемодинамика при проводниковой анестезии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / С. А. Оруджева, А. А. Звягин, А. И. Курочкина // Анестезиология и реанимация. – 2005. – № 3. – С. 15-17.
95. Особенности лечения больного с синдромом диабетической стопы с учетом изменений в мягких тканях / С. Н. Стяжкина, Н. А. Кирьянов, Э. Д. Байрамкулов [и др.] // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2018. – Вып. 2. – С. 55-58.
96. Особенности нарушений системы гемокоагуляции и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, Ю. А. Амирасланов, А. Б. Земляной [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 10. – С. 30-34.
97. Остеопатия при синдроме диабетической стопы / И. И. Дедов, П. В. Юшков, А. Ю. Токмакова, И. Н. Ульянова // Арх. патологии. – 2004. – № 1. – С. 10-13.
98. Оценка медико-социального статуса больных в системе профилактики синдрома диабетической стопы / Ю. И. Павлов, И. А. Анфимова, А. А. Холопов [и др.] // Пробл. управления здравоохранением. – 2008. – № 3. – С. 79-85.
99. Оценка микроциркуляторных нарушений нижних конечностей и ее влияние на выбор хирургической тактики у больных с синдромом диабетической стопы / В. А. Ступин, В. В. Михальский, А. И. Аникин [и др.] // Рус. мед. журн. – 2008. – № 14. – С. 962-966.

100. Павлов, Ю. И. Анализ основных причин низкой эффективности оказания помощи при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы / Ю. И. Павлов // Вестн хирургии. – 2007. – № 5. – С. 28-31.
101. Павлов, Ю. И. Организационные подходы к созданию протокола ведения больных с синдромом диабетической стопы / Ю. И. Павлов, А. А. Холопов, И. К. Сидоренко // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2002. – № 4. – С. 6-9.
102. Павлов, Ю. И. Синдром диабетической стопы у больных пожилого и старческого возраста: гнойно-некротические осложнения / Ю. И. Павлов // Клинич. геронтология. – 2004. – № 2. – С. 43-46.
103. Павлов, Ю. И. Характеристика параметров кровотока при различных формах синдрома диабетической стопы / Ю. И. Павлов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – № 3. – С. 21-25.
104. Патогенетические и клинические особенности течения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / В. В. Петрова, Ю. А. Спесивцев, В. И. Ларионова [и др.] // Вестн. хирургии. – 2010. – № 2. – С. 121-124.
105. Периферическая макрогемодинамика при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и сахарном диабете 2 типа / В. С. Савельев, В. М. Кошкин, Е. М. Носенко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 9-20.
106. Перспективы фитотерапии в комплексном лечении больных с сахарным диабетом 2 типа / Т. Е. Чернышова, И. А. Меликян, Т. В. Савельева, С. В. Эшмаков // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 253-256.
107. Пиксин, И. Н. Новая классификация вариантов диабетической стопы / И. Н. Пиксин, Р. В. Акашев, А. В. Пигачев // Современные аспекты

- хирургической эндокринологии: сб. тр. конф. по материалам XX Рос. симп. с междунар. участием. – Казань, 2012. – С. 226-230.
108. Пиксин, И. Н. Ошибки и осложнения в диагностике и лечении гнойно-некротических поражений диабетической стопы / И. Н. Пиксин, А. В. Пигачев, П. И. Карпушкина // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы межрегион. науч.-практ. конф. – Саранск, 2017. – С. 167-174.
109. Плазмозэритросорбция в лечении диабетической остеоартропатии / П. И. Карпушкина, А. В. Пигачев, Н. А. Чапаев [и др.] // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы межрегион. науч.-практ. конф. – Саранск, 2017. – С. 102-107.
110. Подавление бактериальных биопленок при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы методом ультразвуковой кавитации / Б. В. Рисман, О. В. Рыбальченко, В. М. Бондаренко, А. В. Рыжанкова // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2011. – № 4. – С. 14-19.
111. Проблемы управления сахарным диабетом у пациентов на амбулаторно-поликлиническом приеме / С. А. Зыкина, И. В. Муфаздалова, Е. В. Никитина, Е. Л. Исаева // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXVI Рос. симп. с междунар. участием «Калининские чтения». – Ижевск, 2016. – С. 90-92.
112. Проводниковые методы анестезии у больных с синдромом диабетической стопы / О. В. Зинченко, С. В. Марочкин, Г. А. Есаков, А. А. Зуенко // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 52-53.
113. Прогностическая ценность оригинальной классификации «LANOTPAD» в выборе способа лечения гнойно-некротических осложнений диабетической стопы / И. Н. Пиксин, В. И. Акашев, В. И. Давыдкин, А. В. Пигачев // Актуальные проблемы эндокринной хирургии : материалы

XXVIII Рос. симп. по эндокрин. хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 332-337.

114. Прогностическое значение диабетической полинейропатии у пациентов при хирургических вмешательствах / Т. Е. Чернышова, С. Н. Стяжкина, А. Ю. Михайлов, А. В. Леднева // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 2. – С. 32-35.
115. Проничев, В. В. Эффективность лечения реосорбилактом пациентов с синдромом диабетической стопы / В. В. Проничев, С. Н. Стяжкина, А. Ю. Михайлов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 2. – С. 30-32.
116. Реваскуляризация нижних конечностей при ишемической форме диабетической стопы с гнойно-некротическими поражениями тканей / Н. А. Шор, Ю. Ф. Чумак, В. П. Реука, О. А. Жуков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 4. – С. 85-89.
117. Регионарная анестезия и лечение нейропатии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / С. А. Оруджева, А. А. Звягин, А. П. Симоненко [и др.] // Анестезиология и реанимация. – 2005. – № 2. – С. 35-37.
118. Результаты комплексного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы / П. С. Лукин, А. С. Панин, М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов // Перм. мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 32-36.
119. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Г. А. Сергеев [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 6. – С. 51-55.
120. Результаты хирургического лечения диабетической стопы у геронтологических больных / М. Д. Дибиров, Д. Г. Киртадзе, А. А. Дибиров [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 9. – С. 46-48.

121. Роль бактериальной пленки в течении гнойно-некротического процесса у пациентов с синдромом диабетической стопы / Л. Л. Плоткин, В. В. Белов, В. Н. Бордуновский [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 2. – С. 75-76.
122. Роль реконструктивных сосудистых операций у больных диабетической ангиопатией / М. Д. Дибиров, Б. С. Брискин, Ф. Ф. Хамитов [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 2. – С. 59-63.
123. Светухин, А. М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной // Consilium Medicum. – 2002. – № 10. – С. 537-544.
124. Светухин, А. М. Особенности комплексного хирургического лечения нейропатической формы синдрома диабетической стопы / А. М. Светухин, А. Б. Земляной, В. А. Колтунов // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 1. – С. 57-60.
125. Синдром «диабетической стопы»: патогенетические подходы к лечению / У. А. Арипов, Р. Э. Асамов, С. И. Джамалов, Б. И. Шукуров // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – № 4. – С. 115-120.
126. Синдром диабетической стопы. Патогенетические подходы к лечению / М. С. Любарский, А. И. Шевела, О. А. Шумков [и др.] // Рус. мед. журн. – 2001. – № 24. – С. 1122-1126.
127. Система профилактики ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом и перспективы ее внедрения в Москве / М. Б. Анциферов, Е. Ю. Комелягина, А. К. Волковой, Н. А. Мыскина // Пробл. эндокринологии. – 2007. – № 5. – С. 8-12.
128. Сравнительная оценка клинико-патогенетических аспектов при билатеральном исследовании стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы / Р. В. Акашев, И. Н. Пиксин, В. И. Давыдкин [и др.] // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII

Рос. симп. по эндокрин. хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». – Саранск, 2018. – С. 309-319.

129. Сравнительный анализ отдаленных результатов транслюминальной баллонной ангиопластики при лечении критической ишемии нижних конечностей в группах больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета / М. Ю. Капутин, Д. В. Овчаренко, С. А. Платонов, С. П. Чистяков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 41-46.
130. Сравнительный клинико-экономический анализ программ антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей / С. А. Шляпников, О. И. Карпов, И. Ф. Оранский, А. А. Зайцев // Вестн. хирургии. – 2003. – № 1. – С. 57-61.
131. Стряпухин, В. В. Хирургическое лечение диабетической стопы / В. В. Стряпухин, А. Н. Лищенко // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 73-78.
132. Стяжкина, С. Н. Особенности течения и терапии диабетической стопы в клинике / С. Н. Стяжкина, Д. А. Корчашкин // Науч. альманах. – 2016. – № 2-3(16). – С. 157-161.
133. Стяжкина, С. Н. Структура больных с синдромом диабетической стопы / С. Н. Стяжкина, Э. Д. Байрамкулов, Ю. О. Обухова // Журнал «Форум молодых ученых». – 2019. – № 1 (29). – С. 46.
134. Сулодексид в комплексной терапии тяжелых форм синдрома диабетической стопы / В. В. Михальский, С. В. Горюнов, И. А. Семенцова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – № 3. – С. 33-36.
135. Сунцов, Ю. И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным / Ю. И. Сунцов, О. В. Маслова, И. И. Дедов // Пробл. эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 3-8.
136. Танбаева, Г. З. Терапевтические аспекты синдрома диабетической стопы. Применение вазапостана у пожилых больных с диабетической

- ангиопатией / Г. З. Танбаева // Клинич. геронтология. – 2004. – № 9. – С. 17-18.
137. Теплова, С. Н. Иммунологические особенности гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / С. Н. Теплова, И. А. Светлакова, Ю. И. Павлов // Рос. иммунол. журн. – 2017. – Т. 11 (20), № 3. – С. 526-528.
138. Тимощенко, Е. В. Роль нарушений костной ткани в формировании синдрома диабетической стопы / Е. В. Тимощенко // Медико-социал. экспертиза и реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 43-45.
139. Токмакова, А. Ю. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Староверова // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 3. – С. 39-43.
140. Улучшение качества жизни пожилых больных с синдромом «диабетическая стопа» / М. Д. Дибиров, Д. Г. Киртадзе, С. А. Терещенко [и др.] // Вестн. хирургии. – 2006. – № 5. – С. 89-93.
141. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Б. С. Брискин, М. В. Полянский, А. В. Прошин, В. Н. Храмилин // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 3. – С. 33-39.
142. Уоткинс, Питер Дж. Сахарный диабет / Питер Дж. Уоткинс; пер. с англ.; под ред. М. И. Балаболкина. - 2-е изд. – Москва: Бином, 2006. – 134 с.
143. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы / В. П. Сухоруков, Н. К. Мазина, С. В. Иванов, А. А. Соболев // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2005. – № 1. – С. 193-194.
144. Фрагмин в комплексном лечении больных синдромом «диабетическая стопа» / Б. С. Брискин, Т. И. Сакунова, А. В. Прошин, Я. И. Якобишвили // Сибир. мед. обозрение. – 2003. – № 2-3. – С. 50-54.

145. Французов, В. Н. Диагностика и лечение хирургических инфекций стопы при сахарном диабете / В. Н. Французов, Е. В. Хайкина, Г. К. Решедько // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2005. – № 3. – С. 235-244.
146. Характер поражения мягких тканей и сосудов у больных с синдромом диабетической стопы / Э. Д. Байрамкулов, Е. А. Коновалов, А. А. Воротников [и др.] // Второй международный конгресс АСТАОР: сб. тез. – Москва, 2012. – С. 76-76.
147. Храмилин, В. Н. Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы / В. Н. Храмилин // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 78-81.
148. Центральная гемодинамика при эпидуральной анестезии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / С. А. Оруджева, А. С. Чистов, А. А. Звягин, Л. П. Сашурина // Анестезиология и реанимация. – 2002. – № 3. – С. 39-41.
149. Цитологическое исследование динамики раневого процесса при синдроме диабетической стопы / М. Ф. Заривчацкий, П. С. Лукин, А. Б. Виноградов, Т. Б. Пономарева // Перм. мед. журн. – 2017. – № 3. – С. 13-18.
150. Чернышова, Т. Е. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия: прогностическое значение в хирургии / Т. Е. Чернышова, С. Н. Стяжкина // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXV Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов; под общ. ред. И. В. Макарова, Т. А. Бритвина. – Самара, 2015. – С. 465-470.
151. Чиглашвили, Д. С. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы / Д. С. Чиглашвили, Д. А. Истомин // Клинич. медицина. – 2004. – № 10. – С. 66-69.

152. Чиглашвили, Д. С. Предотвращение ампутаций конечностей у больных в случае «диабетической стопы» / Д. С. Чиглашвили // Вестн. новых мед. технологий. – 2001. – Т. VIII, № 2. – С. 70-71.
153. Чиркова, А. Ю. Исследование больных в Удмуртской Республике с синдромом диабетической стопы / А. Ю. Чиркова, С. Н. Стяжкина, Э. Д. Байрамкулов // Синергия наук. – 2019. – № 31. – С. 1364-1369.
154. Шамрова, Е. А. Коррекция гемореологических и метаболических нарушений у больных с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы / Е. А. Шамрова, Н. А. Авдеева, П. И. Карпушкина // Науч. альманах. – 2016. – № 2-3 (16). – С. 165-169.
155. Шор, Н. А. Хирургическая тактика при диабетической ангиопатии нижних конечностей с гнойно-некротическими поражениями / Н. А. Шор // Хирургия. – 2001. – № 6. – С. 29-33.
156. Штильман, М. Ю. Комбинированное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / М. Ю. Штильман, И. П. Чумбуридзе, О. А. Явруян // Кубан. науч. мед. вестн. – 2008. – № 6. – С. 106-108.
157. Штильман, М. Ю. Некоторые особенности интерлейкинового статуса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / М. Ю. Штильман, И. П. Чумбуридзе, О. А. Явруян // Кубан. науч. мед. вестн. – 2008. – № 3-4. – С. 169-171.
158. Штильман, М. Ю. Современное комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы: автореф. дис. д-ра мед. наук / М. Ю. Штильман. – Ростов-на-Дону, 2009. – 36 с.
159. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, №2, 2016, стр.42-45

160. Электронейромиография, как новый способ оценки эффективности реваскуляризации / Г. Е. Шейко, М. Н. Кудыкин, А. Н. Белова [и др.] // Вестн. НМХЦ им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 1. – С. 116-120.
161. Этиология, патогенез, классификация и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, А. А. Казловский, Ю. И. Кокошко // Хирургия. – 2003. – № 4. – С. 42-46.
162. Эффективность использования в комплексном хирургическом лечении больных с гангренозно-ишемической формой синдрома диабетической стопы антигипоксантами / В. Д. Скрипко, Е. И. Дельцова, М. Г. Гончар, Р. В. Сабадош // Хирургия. – 2013. – № 6. – С. 59-64.
163. Эффективность лимфотропной интермиттирующей химиоиммунотерапии в комплексном лечении больных прогрессирующим туберкулезом легких / А. В. Лысов, С. Д. Никонов, А. В. Казаков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 28-33.
164. Оптимізація хірургічного лікування ускладненого синдрому діабетичної стопи: методичні рекомендації / С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, В. Б. Мартинюк [та ін.]. – Київ, 2014. – 39 с.
165. A New Wound-Based Severity Score for Diabetic Foot Ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients / S. Beckert, M. Witte, C. Wicke [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 5. – P. 988-992.
166. Apelqvist, J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot / J. Apelqvist // Endocrine. – 2012. – Vol. 41, № 3. – P. 384-397.
167. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures / W. J. Jeffcoate, S. Y. Chipchase, P. Ince, F. L. Game // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 1784-1787.
168. Belch, J. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb

- ischaemia / J. Belch, W. R. Hiatt, I. Baumgartner // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9781. – P. 1929-1937.
169. Berlanga-Acosta, J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment / J. Berlanga-Acosta // *International Wound Journal*. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 612-620.
170. Bioengineered skin in diabetic foot ulcers / J. Teng, Y. P. Li, J. W. Wang [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metab.* – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 307-315.
171. Bone status in adolescents with type 1 diabetes / A. P. Chobot, A. Haffke, J. Polanska, Z. P. Hataba [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, № 8. – P. 1754-1760.
172. Caracterizacao dos portadores de diabetes submetidos a amputacao de membros inferiores em Londrina, Estado do Parana / Maira Sayuri Sakay Bortoletto, Viude Daniel Ferraz, Haddad Maria do Carmo Lourenco, Marcia Eiko Karino // *Acta sci. Health Sci.* – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 205-213.
173. Cardoso, C. R. Macro and microvascular complications are determinants of increased infections-related mortality in Brazilian type2 diabetes mellitus patients / C. R. Cardoso, G. F. Salles // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2007. – Vol. 75, № 1. – P. 51-58.
174. Catrina, S. B. Diabetic foot ulcers. Where we are and where are we going? / S. B. Catrina, Kerstin Brismar // *Acta endocrinol.* – 2005. – Vol. 1, № 2. – P. 213-218.
175. Charlton, Judith Explaining the decline in early mortality in men and women with type 2 / Judith Charlton, Radoslav Latinovic, Martin C. Gulliford // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, № 9. – P. 1761-1766.
176. Clayton, W. A review of the pathophysiology, classification and treatment of foot ulcers in diabetic patients / W. Clayton, T. Elasy // *Clinical Diabetes*. – 2009. – Vol. 7. – P. 52-58.
177. Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with collagenase: results of a randomized controlled study / A. Tallis, T. A.

- Motley, R. P. Wunderlich [et al.] // Clin Ther. – 2013. – Vol. 35, 11. – P. 1805-1820.
178. Coping style and depression influence the healing of diabetic foot ulcers: Observational and mechanistic evidence / K. Vedhara, J. N. V. Miles, M. A. Wetherell [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, № 8. – P. 1590-1598.
179. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study / L. Prompers, M. Huijberts, J. Apelqvist [et al.] // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25, № 6. – P. 700-707.
180. Determinants of quality in diabetes care process / Roberto Ghavi, Roberta Picariello, Ludmila Karaghiosoff [et al.] // Diabetes care. – 2009. – Vol. 32, № 11. – P. 1986-1992.
181. Diabete de type 2: prise en charge efficace du risque vasculaire / Etienne Larger, Estelle Nobecourt, Mirella Ratariu [et al.] // STV: Sang, thrombose, vaisseaux. – 2009. – Vol. 21, № 8. – P. 409-415.
182. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I / F. Paneni, J. A. Beckman, M. A. Creager [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1527-1532.
183. Diabetic autonomic neuropathy / A. I. Vinik, R. E. Maser, B. D. Mitchell [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1553-1579.
184. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study / K. Al-Rubeaan, M. Al-Derwish, S. Ouizi [et al.] // PLoS One. – 2015. – № 5. – P. 44-46.
185. Diagnosing and treatment of diabetic foot infections. Guidelines for diabetic foot infections / B. A. Lipsky, A. R. Berendt, H. G. Deery [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 39, № 7. – P. 885-910.
186. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 62-69.

187. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot / N. C. Schaper, G. Andros, J. Apelqvist [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, Suppl 1. – P. 218-224.
188. Dinh, T. L. Treatment of diabetic ulcers / T. L. Dinh, A. Veves // *Dermatol Ther.* – 2006. – Vol. 6. – P. 348-355.
189. Epidemiology of diabetic foot / S. Leone, R. Pascale, M. Vitale [et al.] // *Infez. Med.* – 2012. – Vol. 20, Suppl 1. – P. 8-13.
190. Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update / E. K. Tiaka, N. Papanas, A. C. Manolakis [et al.] // *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 37-44.
191. Erly diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms / Maxim Dobretsov, Dmitry Romanovsky, Joseph R. Stimers, J. World // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – C. 175-191.
192. Greenhal, D. G. Wound healing and diabetes mellitus / D. G. Greenhal // *J. Clin. Plast. Surg.* – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 37-45.
193. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golincio [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 585-601.
194. Guariguata, L. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata, D. R. Whiting, I. Hambleton [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2014. – Vol. 103, № 2. – P. 137-149.
195. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? / D. G. Armstrong, J. Wrobel, J. M. Robbins [et al.] // *Int. Wound J.* – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 286-287.
196. History of foot ulcers increases mortality among patients with diabetes in northern Thailand / S. Junrungsee, N. Kosachunhanun, A. Wongthanee, K. Rerkasem // *Diabet. Med.* – 2011. – Vol. 28, № 5. – P. 608-611.

197. Huysman, F. Diabetes and peripheral vascular disease / F. Huysman, C. Mathieu // *Acta chir. Belg.* – 2009. – Vol. 109, № 5. – P. 587-594.
198. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients / H. H. H. Ferinda, R. Vicadovic, S. E. Karagiannis [et al.] // *Diabet. Med.* – 2008. – Vol. 25, № 3. – P. 314-319.
199. Infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky, A. R. Berendt, P. B. Cornia [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54. – P. 132-173.
200. International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. Wounds International publication. – 2013. – 23 p.
201. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study / J. I. Fernandez-Montequin, C. M. Valenzuela-Silva, O. G. Diaz [et al.] // *Int Wound J.* – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 432-443.
202. Jude, E. B. A review peripheral arterial disease in diabetes / E. B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris // *Diabet. Med.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 4-14.
203. Kruse, L. Evaluation and treatment of diabetic foot ulcers / L. Kruse, S. Edelman // *Clinical Diabetes.* – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 91-93.
204. Le diabete du sujet age / Herve Mayaudon, Cyril Garcia, Lyse Bordier [et al.] // *STV: Sang, thrombose, vaisseaux.* – 2010. – Vol. 22, №7. – P. 363-371.
205. Lebrun, Elizabeth The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers / Elizabeth Lebrun, Marjana Tomic-Canic, Robert S. Krisner // *Wound Repair and Regenerat.* – 2010. – Vol. 18, № 5. – P. 433-438.

206. Magnitude of foot problems in diabetes in the developing world. A study of 1044 patients / P. Jayaprakash, S. Bhansali, A. Bhansali [et al.] // *Diabet. med.* – 2009. – Vol. 26, № 9. – P. 939-942.
207. Melissa, F. Green Diabetic foot: Evaluation and management / F. Green Melissa, Aliabadi Zarrintaj, T. Green. Bryan // *South Med. J.* – 2002. – Vol. 95, № 1. – P. 95-101.
208. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia / M. Romiti, M. Albers, F. C. Brochado-Neto [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2008. – Vol. 47. – P. 975-981.
209. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 1058-1070.
210. Pathophysiology of neuropathic pain in type 2 diabetes / Chi-Chao Chao, Ming-Tsung Tseng, Ya-Ju Lin [et al.] // *Diabetes care.* – 2009. – Vol. 32, № 11. – P. 1986-1992.
211. Percent Change in Wound Area of Diabetic Foot Ulcers Over a 4-Week Period Is a Robust Predictor of Complete Healing in a 12-Week Prospective Trial / P. Sheehan, P. Jones, A. Caselli [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 6. – P. 1879-1882.
212. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease / L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist [et al.] // *The Eurodiale Study. Diabetologia.* – 2008. Vol. 51, № 5. – P. 747-755.
213. Prevalence of diabetes in New Zealand general practice: The influence of ethnicity and social deprivation / G. Joshy, T. Porter, C. Le Lievre [et al.] // *Epidemiol. And Community Health.* – 2009. – Vol. 63, № 5. – P. 386-390.
214. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East Region / S. Jambart, Z. Ammache, F. Haddad [et al.] // *Int. Med. Res.* – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 366-377.

215. Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease in diabetic patients over 50 years old in China / Heng Gun, Yong-jun Li, Zhang-rong Xu [et al.] // *Chin. Med. Sci. J.* – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 83-88.
216. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes / Matteo Monami, Maria Vivarelli, Carla Maria Desideri [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, №5. – P. 897-899.
217. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers / J. L. Richard, A. Sotto, N. Jourdan [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2008. – № 34. – P. 363-369.
218. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms / O. Kandemir, E. Akbay, E. Sahin [et al.] // *J. Infect.* – 2007. – № 54. – P. 439-445.
219. Rogers, L. C. Preventing amputation in patients with diabetes / L. C. Rogers // *Podiatry Today.* – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 44-50.
220. Salvaging diabetic foot through debridement, pressure alleviation, metabolic control, and antibiotics / de Vaca Francisco G. Cabeza, Alejandro E. Macias, Welsy A. Ramirez [et al.] // *Wound Repair and Regenerat.* – 2010. – Vol. 18, № 6. – P. 567-571.
221. Schaper, N. C. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes / N. C. Schaper, M. Huijberts, K. Pickwell // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 24, Suppl 1. – P. 40-44.
222. Socioeconomic factors related to attendance at a type diabetes screening programme / E-M. Dalsgaard, T. Lauritzen, T. Christiansen [et al.] // *Diabet. Med.* – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 518-525.
223. Survival evaluation of the patients with diabetic major lower-extremity amputations / Ü. Gök, Ö. Selek, A. Selek [et al.] // *Musculoskelet Surg.* – 2016. – Vol. 100, № 2. – P. 145-148.
224. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: Microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labeling leucocyte scanning /

- M. B. Ertugrul, S. Baktiroglu, S. Salman [et al.] // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 649-653.
225. *The foot in Diabetes* / edited by A. J. M. Boulton, P. R. Cavanagh, G. Rayman. – 4th ed. John Wiley & Sons Ltd. – West Sussex, UK, 2006. – 449 p.
226. The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013 / N. Ahmad, G. N. Thomas, P. Gill, F. Torella // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 348-353.
227. Treatment for diabetic foot ulcers / P. R. Cavanagh, B. A. Lipsky, A.W. Bradbury [et al.] // *The Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9498. – P. 1725-1735.
228. Undiagnosed diabetes- data from the English longitudinal study of ageing / M. B. Pierce, P. Zaninotto, N. Steel, J. Mindell // *Diabet. Med.* – 2009. – Vol. 26, № 7. – P. 679-685.
229. Wound healing in diabetes mellitus: Traditional treatment modalities / A. A. Latiff, S. L. Teoh, S. Das // *Clin. Ter.* – 2010. – Vol. 161, № 4. – P. 359-364.
230. Xi'an jiaotong daxue xuebao / Liping Wang, Jiang Zhu, Jing Xu [et al.] // *Yixueban j. Xi'an Jiaotong Univ. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 199-202.